



УДК 577.113.4:542.95

**РЕАКЦИЯ ПЕРИОДАТНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ХИМИИ НУКЛЕИНОВЫХ  
КИСЛОТ. ДИАЛЬДЕГИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НУКЛЕОЗИДОВ,  
НУКЛЕОТИДОВ И ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ**© 2000 г. Б. С. Ермолинский, С. Н. Михайлов<sup>#</sup>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, 117984, Москва, ул. Вавилова, 32  
Поступила в редакцию 29.07.99 г. Принята к печати 14.02.2000 г.

В обзоре суммированы данные по использованию реакции периодатного окисления в химии нуклеиновых кислот и их компонентов. В первой части рассмотрен механизм реакции, структурные требования к субстрату и методы получения диальдегидных производных нуклеозидов, нуклеотидов и олигонуклеотидов. Вторая часть посвящена химическим, физико-химическим и биологическим свойствам диальдегидных производных, а также их использованию для аффинной модификации белков.

*Ключевые слова:* периодатное окисление; диальдегидные производные нуклеозидов, нуклеотидов, олигонуклеотидов.

**1.1. ПОЛУЧЕНИЕ ДИАЛЬДЕГИДНЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ КОМПОНЕНТОВ НК***1.1.1. Реакция периодатного окисления*

Иодная кислота и ее соли были предложены для расщепления  $\alpha$ -гликольных группировок в 1928 г. Малапрадом [1, 2]. Позднее было показано, что окисляются и другие типы соединений, в частности,  $\alpha$ -оксиальдегиды,  $\alpha$ -оксикетоны и  $\alpha$ -аминоспирты [3] (схема 1). Реакция периодатного окисления используется в аналитических целях для определения числа соседних гидроксильных групп, для установления структуры полисахаридов [4] и для подтверждения структуры гликозидов [5].  $\alpha$ -Гликольная группировка расщепляется 1 экв. периодата. Реакция применима для *цис*- и *транс*-диолов и  $\alpha$ -аминоспиртов и приводит к расщеплению C–C-связи. При окислении триольной группировки расходуется 2 экв. периодата, при этом образуется муравьиная кислота. Оксикарбонильные соединения,  $\alpha$ -кетоальдегиды,  $\alpha$ -дикетоны также окисляются иодной кислотой, их окисление можно рассматривать как частный случай окисления гликолей, полагая, что окислению подвергается карбонильная группа в гидратированной форме [6]. В обзоре Фатиади [7] приведены данные по использованию иодной кислоты и ее солей в органической и биоорганической химии.

Механизм окисления гликолей иодной кислотой представлен на схеме 2 [6–9]. В зависимости от условий реакции и структуры окисляемого вещества лимитирующей стадией может быть или образование циклического промежуточного со-

единения, или его распад. Суммарная скорость процесса зависит от соотношения трех констант: скорости образования промежуточного соединения  $K_0$ , скорости его диссоциации  $K_d$  и скорости его распада на продукты реакции  $K_r$ .

Следует отметить, что если соединение не окисляется периодатом, то это еще не является доказательством отсутствия в этом соединении  $\alpha$ -гликольных групп, так как у некоторых соединений стерические факторы препятствуют окислению [10, 11]. При постоянных значениях pH и температуры скорость окисления зависит главным образом от стереохимии субстрата. Продолжительность реакции может быть различной, от нескольких секунд для простых гликолей до нескольких дней для высших стерически затрудненных гликолей. Так, пентафуранозилнуклеозиды с 2',3'-*цис*-гликольными группами окисляются периодатом натрия за 15–20 мин при 20°C, а соответствующие *транс*-производные – за 72 ч [12, 13].

Различие в скоростях окисления *цис*- и *транс*-диольных групп было применено для селективного окисления метил-*D*-арабинопиранозидов [14] и метил-*D*-галактопиранозидов [15]. Так, при окислении метил- $\beta$ -*L*-арабинопиранозиды [14] (1) одним эквивалентом иодной кислоты в диметилсульфоксиде с высоким выходом образуется диальдегид (2) (схема 3). В случае нуклеозиды (3) продуктами реакции после восстановления являются ациклические производные (4) и (5) (выходы 34 и 26% соответственно) [16].

Иодная кислота и ее натриевая и калиевая соли являются доступными реагентами. Метапериодат натрия растворим в нейтральных или слабощелочных водных растворах (водные растворы на-

<sup>#</sup> Автор для переписки (тел.: (095) 135-97-33; e-mail: smikh@genome.eimb.relam.ru).

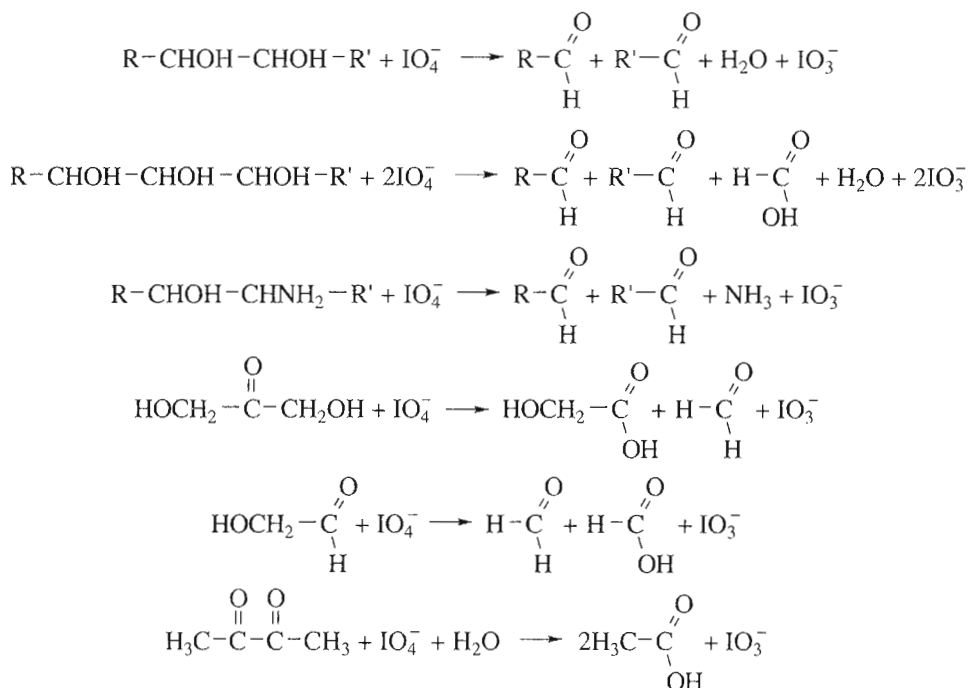


Схема 1.

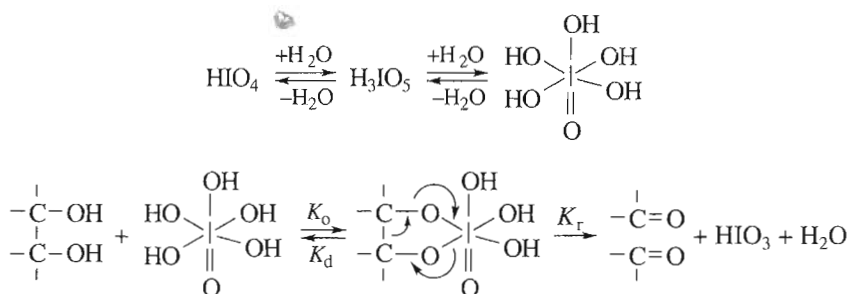


Схема 2.

триевой соли имеют рН ~ 4) [17]. В кислых средах (рН < 3) обычно применяется иодная кислота. Так как растворы периодатов на свету заметно разлагаются, окисление всегда проводят в темноте. Обычно реакции окисления ведут при температуре не выше комнатной, так как с повышением температуры возрастает скорость реакций неспецифического окисления. Установлено, что расщепление гликоля легче протекает при высокой концентрации и избытке периодата. Обычно используют 0.01–0.1 М растворы, так как более высокие концентрации могут способствовать протеканию побочных реакций [6]; при этом наблюдаемый расход периодата превышает теоретические количества, необходимые для окисления только α-гликольных групп.

Наиболее распространенной причиной перерасхода периодата является образование в ходе окисления производных малонового альдегида или малоновой кислоты, которые также могут окисляться. Так, малоновая кислота окисляется при 25°C за 21–29 ч при рН 2.5–3.7 с расходом 3 экв. периодата и образованием 2 экв. двуокси углерода и одного эквивалента муравьиной кислоты [18]:



Как уже отмечалось выше, реакция периодатного окисления используется для аналитического определения числа α-гликольных группировок, которое легко можно рассчитать по расходу периодат-ионов или образованию иодат-ионов [19, 20].

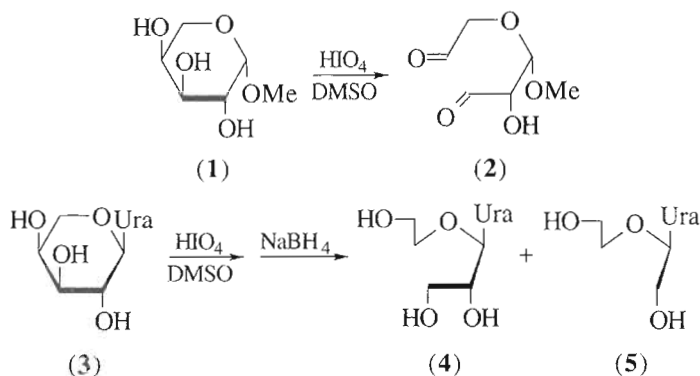


Схема 3.

Известно несколько методов количественного определения периодата в присутствии иодата, большинство из которых основано на титровании избытка периодата. Преимуществом и недостатками этих методов анализа рассмотрены в обзорах [21, 22]. По-видимому, одним из наиболее удобных методов является спектрофотометрическое определение иодата, количество которого стехиометрически соответствует количеству окисленных α-гликольных группировок. В данном методе реакционную смесь отделяют от периодата и иодата сорбцией на колонке с сильноосновным анионитом в ацетатной форме; далее иодат-ион селективно элюируют 0.1 М раствором хлористого аммония и измеряют оптическое поглощение раствора при 232 нм [19]. Этот метод позволяет осуществлять дальнейшие превращения субстрата, остающегося в элюате [19]. Кроме того, в случае окисления терминальных гликольных группировок (НОСН<sub>2</sub>–СНОН–), образующийся формальдегид может быть также определен непосредственно в элюате [23].

В работах [24–28] разработаны удобные методы анализа рибонуклеозидов и их 5'-производных с помощью реакции периодатного окисления. Окисление субстрата (5 мМ) проводили 2.5 экв. периодата в течение нескольких минут в кислой (рН 1.7–2.0) и нейтральной (рН 6.0–7.0) средах при комнатной температуре. Было показано, что в кислой среде реакция протекает более селективно и увеличение ее продолжительности до 3–5 ч не приводит к перерасходу окислителя [28].

В обзоре 1961 г. [29] суммированы данные по окислению углеводов. Окисление *цис*-гликольной группировки в рибонуклеозидах и рибонуклеотидах было осуществлено в 1944 г. в лаборатории А.Р. Тодда [30]. Анализ продуктов реакции использовался для определения структуры компонентов нуклеиновых кислот. Так была получена информация о размере цикла углеводного остатка в нуклеозидах [30, 31], месте присоединения этого остатка к пуриновому основанию [32],

стереохимии гликозидного центра рибозы [33] и положении фосфатной группы в нуклеотидах, образующихся при расщеплении РНК [30]. Эти и дальнейшие исследования середины 50-х–начала 60-х годов (см. обзоры [6, 34, 35]) заложили химические основы применения окисленных производных нуклеозидов, нуклеотидов и олигонуклеотидов в биоорганической химии и молекулярной биологии.

### 1.1.2. Выделение продуктов реакции

Как правило, периодатное окисление углеводов и нуклеозидов осуществляется в водных растворах. Для соединений, нерастворимых в воде, используют смеси воды и спиртов или диоксана, но скорость окисления при этом значительно ниже, чем в воде [17, 36]. Для удаления ионов иодата и периодата в большинстве случаев используют осаждение хлоридом и гидроксидом бария, ацетатом и нитратом свинца [36], гидроксидом стронция [37] или органическими растворителями. Периодат- и иодат-ионы удаляют также с помощью ионообменных смол [19, 38].

Недавно было предложено использование анионнообменных смол в IO<sub>4</sub><sup>-</sup> форме для перио-

Таблица 1. Окисление *транс*-циклогексан-1,2-диола при 20°C в течение 2 ч [39]

Растворитель	Выход, % (Amberlyst A-26, IO <sub>4</sub> <sup>-</sup> )	Выход, % (Amberlyst IRA-904, IO <sub>4</sub> <sup>-</sup> )
Бензол	65	86
Хлористый метилен	84	87
Диэтиловый эфир	50	70
Этанол	52	54
Вода	84	90

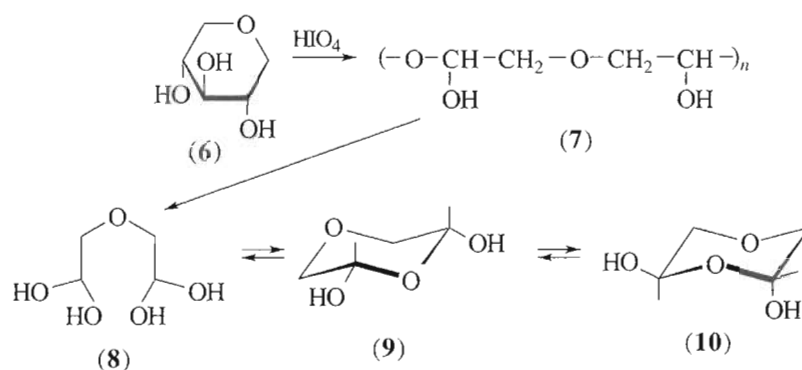


Схема 4.

датного окисления в различных растворителях [39]. Реакцию проводят при 20°C в течение 2 ч (табл. 1). Следует отметить, что данный вариант окисления существенно облегчает отделение продуктов реакции от иодат-анионов [40, 41]. Еще одна возможность состоит в использовании адсорбированного на силикагеле периодата натрия [42].

Выбор того или иного метода выделения продуктов реакции зависит от их свойств. Окисление и выделение продуктов не следует вести в щелочных условиях, так как в этом случае часто происходит неспецифическая деградация (см. главу 1.2.2). Нужно отметить, что при выделении продуктов периодатного окисления не удается получить свободного диальдегида, обычно его выделяют в виде гидратированных производных [36].

## 1.2. СВОЙСТВА ДИАЛЬДЕГИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОМПОНЕНТОВ НК

### 1.2.1. Физико-химические свойства

Большой вклад в понимание структурных особенностей диальдегидных производных моносахаридов внесли работы Перлина с соавт. [43–45]. Так, окисление 1,5-ангидроксиитола (6) иодной кислотой с последующей обработкой дауэксом 1 ( $\text{HCO}_3^-$ -форма) и упариванием в вакууме досуха

привело к образованию полимера (7) [43] (схема 4). В  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектре в  $\text{D}_2\text{O}$  наблюдались сигналы гидрата диальдегида (8) (дублет при 5.15 и триплет при 3.55 м. д.) и уширенные и плохо разрешенные сигналы протонов других продуктов. Через несколько часов в  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектре появились сигналы *ee*- и *ea*-изомеров (9) и (10). Соотношение трех форм (8) – (10) зависело от температуры и растворителя (табл. 2). Причем для последовательного превращения полимера (7) в гидрат (8) и изомеры (9) и (10) в органических растворителях требовалось несколько дней, в то время как установление равновесия между этими тремя формами происходит существенно быстрее. При повышении температуры наблюдалось увеличение доли ациклического диальдегидного производного (8), который практически отсутствует в органических растворителях (ацетон, пиридин, диметилсульфоксид) (табл. 2).

Аналогичные результаты были получены и при изучении продуктов периодатного окисления нуклеозидов и нуклеотидов. В работах Крамера с соотр. [46, 47] была предложена общая схема взаимопревращений продуктов периодатного окисления нуклеозидов и нуклеотидов (схема 5). В твердом состоянии диальдегидные производные существуют в полимерной форме (13), в ИК-спектрах этих соединений отсутствует полоса поглощения карбонильной группы [46]. В растворе дигидрат диальдегида (11) существует в равновесии с диастереомерными диоксановыми производными (12) [46, 47]. Предложенная схема превращений справедлива для замещенных производных диальдегидов, полученных из 5'-*O*-тритилуридина [48], 5'-дезоксидезокси-5'-азидоуридина [49], *D*- и *L*-изомеров *S*-аденозил-гомоцистеина [49], *S*-аденозил-*L*-цистеина [49], аденозин-5'-фосфата [46] и аденозин-5'-трифосфата [50]. В случае периодатного окисления нуклеозидов картина существенно сложнее из-за возможности образования полуацеталей с участием 5'-гидроксильной группы [48, 51]. Так, в слабопольной части  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектра диальдегидного производного, полученного из уридина,

Таблица 2. Соотношение различных форм продукта периодатного окисления 1,5-ангидроксиитола (6) [43]

Условия	Гидрат (8)	<i>ee</i> -Изомер (9)	<i>ea</i> -Изомер (10)
$\text{D}_2\text{O}$ , 23°C	1	1.3	1.8
$\text{D}_2\text{O}$ , 35°C	1	0.8	1.5
$\text{D}_2\text{O}$ , 70°C	1	0.5	1.3
Ацетон- $d_6$	–	1	1
Пиридин- $d_5$	–	1.1	1
$\text{DMSO}-d_6$	–	1.2	1

наблюдается 12 дублетов протона Н6 гетероциклического основания, при этом содержание разных изомеров составляет 2–20% [48].

Подробный анализ <sup>1</sup>Н-ЯМР-спектров в D<sub>2</sub>O окисленного периодатом АТР представлен в табл. 3 [50]. На основании анализа констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) был сделан вывод о том, что в растворе существует равновесие в близких соотношениях дигидрата альдегида (11) и трех из четырех возможных диастереомеров диоксановых производных (12) [50]. В структурах (12а)–(12г) объемистые остатки аденина и трифосфатной группы находятся в экваториальных положениях. Наблюдаемые КССВ соответствуют структурам (12б)–(12г). Таким образом, окисленные производные 5'-замещенных нуклеозидов существуют в воде в равновесной смеси ациклического дигидрата диальдегида и диастереомерных циклических полуацеталей без заметного количества свободного альдегида.

Как было показано выше, <sup>1</sup>Н-ЯМР-спектры диальдегидных производных нуклеозидов, суще-

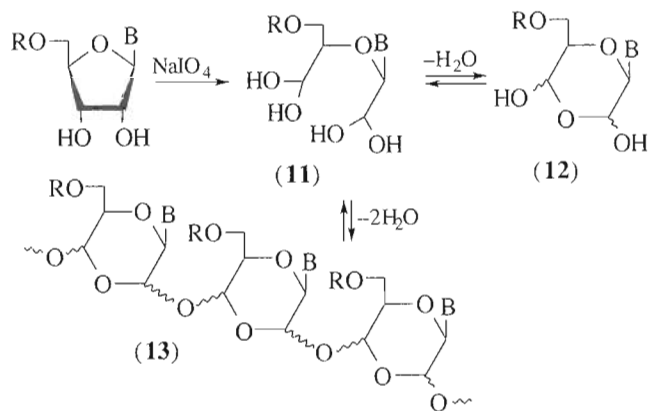


Схема 5.

ственно сложнее спектров исходных соединений. Это объясняется тем, что диальдегидные производные в воде существуют в виде гидратов, которые также образуют внутренние полуацетали. Однако в ряде случаев удается наблюдать суще-

**Таблица 3.** Конформационный анализ с помощью <sup>1</sup>Н-ЯМР-спектроскопии гидратированных форм окисленного периодатом АТР (360 МГц, D<sub>2</sub>O, 25°C) [50]

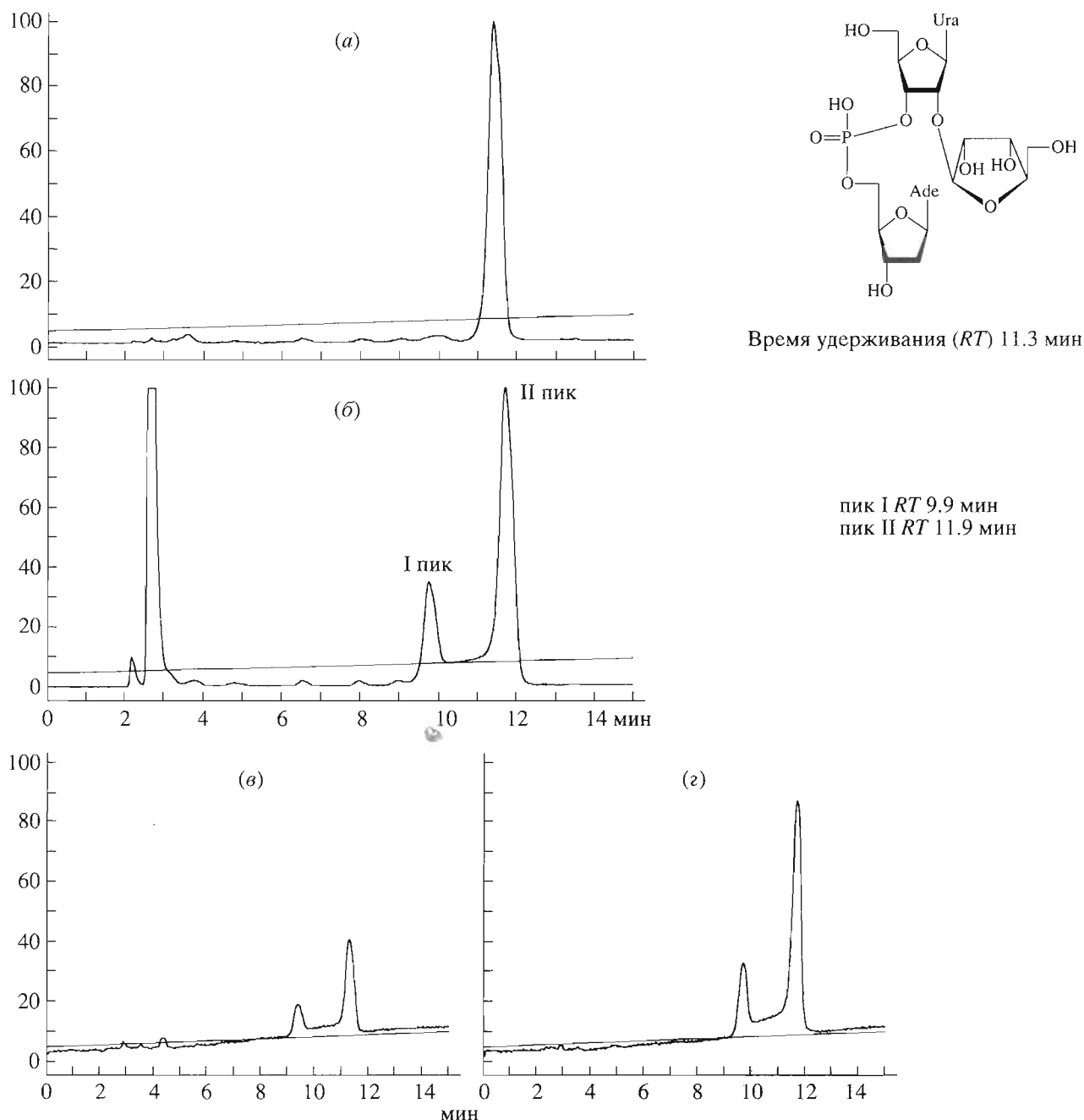
Соединение	Структура	Конформация ОН-групп		Предсказанные КССВ, теоретический анализ		Экспериментальные значения КССВ	
		2'-ОН	3'-ОН	J <sub>1,2</sub> , Гц	J <sub>3,4</sub> , Гц	J <sub>1,2</sub> , Гц	J <sub>3,4</sub> , Гц
(12а)		a	a	<4	<4	Соответствующих этой структуре значений КССВ не наблюдается	
(12б)		e	e	>6	>6	7.5	8.0
(12в)		e	a	>6	<4	8.0	1.7
(12г)		a	e	<4	>6	1.8	8.1
(11)		–	–	3–6	3–6	4.1	5.0

Таблица 4. Данные  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектров некоторых нуклеозидов и продуктов их окисления (100 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $37^\circ\text{C}$ ) [52]

Соединение	Химические сдвиги ( $\delta$ , м.д.) и КССВ ( $J$ , Гц)						H6 H5 ( $J_{5,6}$ ) Me-группы
	Протоны углеводного остатка						
	H1', H1 ( $J_{1,2}$ )	H2', H2 ( $J_{2,3}$ )	H3', H3 ( $J_{3,4}$ )	H4', H4 ( $J_{4,5}$ )	H5', H5	H6	
	5.69 дд (4.2) (9.4)	2.11 м	3.80–4.40 м			–	7.61 к 1.90 д (1.2)
	5.91 дд (6.1) (7.1)	2.19 м (4.5) (6.5)	5.21 дд	5.20 т (4.8)	3.54 д	–	7.62 к 1.97 д (1.2)
	5.50 д (8.0)		3.75–4.18 м			–	7.83 д 5.96 д (8.0)
	5.82 д (4.9)	3.90–4.60 м			–	–	7.66 д 5.89 д (8.0)
	5.63 д (4.0)	5.18 д	5.18 т (4.5) (4.5)	3.64 дд 3.57 дд ( $J_{4',4''} - 11$ )	–	–	7.68 д 5.90 д (8.0)
	5.86 д (3.7)	4.39 д	–		3.50–3.90 м		1.60 с 1.39 с 1.32 с
	5.86 д (3.7)	4.38 д	–	3.80 д (6.9)	5.04 д	4.85 с ( $\text{H}_2\text{CO}$ )	1.60 с 1.39 с 1.27 с
		3.50–4.40 м			–	–	8.19 с 8.13 с
	4.33 д (5.0)	5.43 т	4.85 с ( $\text{H}_2\text{CO}$ )	–	–	–	8.25 с 8.17 с

ственное упрощение вида  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектров нуклеозидов после их периодатного окисления [52]. Методика проведения реакции в этом случае очень проста: к раствору нуклеозида или моноса-

харида в  $\text{D}_2\text{O}$  ( $\sim 5 \times 10^{-2}$  М) добавляют 1.2–1.3 экв.  $\text{NaIO}_4$  (в случае окисления соединений с триольными группами – 2.5 экв.), выдерживают 10–30 мин при  $20$ – $30^\circ\text{C}$  и регистрируют  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр.



**Рис. 1.** ВЭЖХ-анализ продуктов периодатного окисления 1-[2-*O*-(β-*D*-рибофуранозил)-β-*D*-рибофуранозил]урацил-2'-*O*-фосфорилл-(2'-5')-2'-деоксиаденозина на колонке Nucleosil C18 (4 × 250 мм, 5 мкм), элюент 0.05 М NaOAc, pH 4.2, градиент концентрации MeCN (5% → 10% за 20 мин), скорость 1 мл/мин. (а) – хроматограмма исходного динуклеозидмонофосфата, (б) – хроматограмма разделения продуктов реакции периодатного окисления, (в) – ВЭЖХ-анализ выделенного пика I, (г) – ВЭЖХ-анализ выделенного пика II.

В табл. 4 представлен <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр 1-(2-дезоксидеокси-β-*D*-рибопиранозил)тимина. Протоны 2'а, 2'б, 3', 4', 5'а, 5'б образуют сложные мультиплетные сигналы в области 2.0–4.4 м.д. Обработка этого нуклеозида или 1-(2-дезоксидеокси-α-*D*-рибопиранозил)тимина небольшим избытком периодата натрия приводит к образованию энантиомерных диальдегидных производных, <sup>1</sup>H-ЯМР-спектры

которых совпадают. Структура спектров диальдегидных производных значительно проще, чем у исходных соединений: сигналы протонов гидратированных альдегидных групп образуют дублет дублетов (H3') и триплет (H4') при 5.20 м. д. (табл. 4). Образование энантиомерных диальдегидных производных из α- и β-рибозидов однозначно подтверждает, что нуклеозиды различаются только



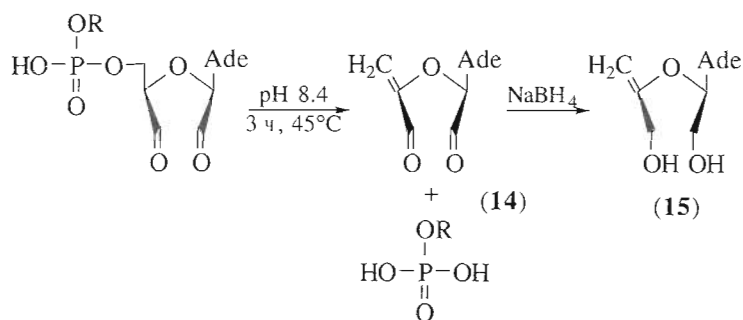


Схема 6.

конфигурацией аномерного центра, в процессе окисления исчезают два асимметрических центра при атомах С3' и С4' [52].

В табл. 4 приведен другой пример использования предлагаемого метода для установления структуры нуклеозидных аналогов [52]. В  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектрах 1-( $\alpha$ -*L*-арабинопиранозил)урацила (3) и 1-( $\beta$ -*D*-эритрофуранозил)урацила сигналы протонов Н6 и Н5 пиримидинового гетероцикла и Н1' углеводного остатка находятся в слабопольной области, остальные протоны образуют сложный мультиплет при приблизительно 4 м. д. В спектрах продукта окисления 1-( $\beta$ -*D*-эритрофуранозил)урацила альдегидные протоны находятся при 5.18 м. д. и образуют дублет Н2' и триплет Н3'. Существенное упрощение  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектра диальдегидного производного по сравнению со спектром исходного нуклеозида происходит вследствие расщепления 2'-С-3'-С-связи, что приводит к исчезновению КССВ  $J_{2,3'}$  и сдвигу сигналов протонов Н2' и Н3' в слабое поле. При окислении 1-( $\alpha$ -*L*-арабинопиранозил)урацила двумя эквивалентами периодата образуется тот же диальдегид и эквивалентное количество муравьиной кислоты, что приводит к появлению синглетного сигнала при 8.32 м. д.

Данная методика также применялась для установления структуры производных моносахаридов. В табл. 4 приведены спектры 1,2-*O*-изопропилиден-3-С-метил- $\alpha$ -*D*-аллофуранозы и продукта ее окисления. При окислении терминальной диольной группы образуется 5-альдегидное производное моносахарида и формальдегид (хим. сдвиг 4.85 м. д.). Существенное упрощение  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектров в данном случае объясняется исчезновением КССВ  $J_{5,6}$  и слабопольным сдвигом сигнала протона Н5. Наибольшие изменения в спектрах  $^1\text{H}$ -ЯМР отмечались при окислении 1-производных глицерина. В качестве примера в табл. 4 приведены спектры 9-(2,3-дигидроксипропил)аденина и продуктов его окисления [52].

Приведенные выше примеры показывают, что использование реакции периодатного окисления совместно с  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопией может облегчить установление структуры соединений с

терминальными диольными группировками, а также замещенных пентапираноз и тетрафураноз.

Продукты периодатного окисления изучали также методами высокоэффективной жидкостной хроматографии [53]. При обращенно-фазовой хроматографии окисленные производные природных нуклеозидов элюируются широкими пиками. В случае окисленных производных олигонуклеотидов, как правило, наблюдались узкие пики, а в ряде случаев продукты реакции периодатного окисления элюировались в виде нескольких пиков.

На рис. 1 представлены результаты хроматографического анализа продуктов периодатного окисления 1-[2-*O*-( $\beta$ -*D*-рибофуранозил)- $\beta$ -*D*-рибофуранозил]урацил-3'-*O*-фосфорил-(3'-5')-2'-дезоксадеозина. Как видно из рис. 1б, продукт окисления элюировался с колонки двумя пиками, т.е. равновесие между несколькими формами диальдегидных производных не успевает установиться за время проведения хроматографии. Последующий ВЭЖХ-анализ выделенных пиков I и II снова приводил к воспроизведению исходной картины (рис. 1в, 2) [53].

### 1.2.2. Устойчивость окисленных производных нуклеозидов и нуклеотидов

Несмотря на широкое использование окисленных производных нуклеозидов, нуклеотидов и олигонуклеотидов, в литературе отсутствуют количественные данные по их гидролизу. В большинстве работ устойчивость продуктов периодатного окисления изучалась в разных условиях, вследствие этого сравнение полученных в этих работах результатов невозможно.

Известно, что глицеральдегид-3-фосфат легко дефосфорилируется в щелочных и кислых условиях [54]. Аналогичная лабильность фосфоэфирной связи обнаружена и для окисленных производных 5'-нуклеотидов. Так, при нагревании окисленных производных АМР или GrA в течение 3 ч при 45°C и pH 8.4 происходит количественное отщепление фосфата или, в случае GrA, гуанозин-3'-фосфата по механизму  $\beta$ -элиминирования (схема 6) [55]. Образующийся диальдегид (14) не был

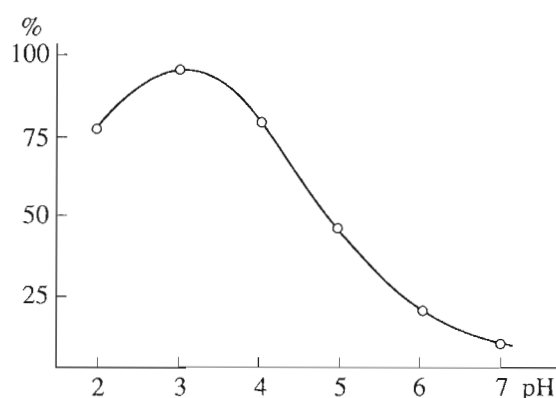


выделен, а после восстановления боргидридом натрия с выходом 76% получили производное (15), структура которого подтверждена ЯМР- и масс-спектрами. Диальдегид (14) также образуется при кипячении окисленного производного аденозина в воде в течение 1 ч [56].

В работах Тодда с соавт. показано, что окисленное производное АМР практически полностью дефосфорилируется за 3 ч при комнатной температуре и рН 10.5 [57, 58]. В таких условиях РНК устойчива [57, 58]. Аналогичные результаты получены при гидролизе окисленных производных динуклеозидмонофосфатов за 6 ч при 37°C и рН 10.0 [59, 60]. В этих условиях происходит гидролиз гликозидной связи с образованием свободного гетероциклического основания [57–60]. Более подробные сведения об устойчивости диальдегидных производных можно найти в работе [46]. Так, в нейтральной среде время 50%-ного дефосфорилирования окисленного производного АМР составляет 17 сут при 4°C, 45 ч при 20°C и 15 ч при 37°C [46]. В кислой среде дефосфорилирование протекает существенно медленнее (рис. 2) [46]. Отмечалось, что в присутствии первичных аминов реакция проходит значительно быстрее [61, 62]. Стабильность окисленной периодатом тРНК выше, чем соответствующего производного АМР (см. табл. 5) [62].

Дальнейшие работы были посвящены оптимизации условий гидролиза 3'-концевого нуклеозидного остатка. Это послужило основой для разработки эффективных методов секвенирования РНК. Так, при изучении взаимодействия метиламина с окисленным производным АМР [61, 63] было установлено, что первой стадией реакции является образование морфолинового производного (16), относительно устойчивого при рН > 8. При понижении рН происходит быстрое отщепление фосфата по механизму β-элиминирования (схема 7).

Оптимальные условия для отщепления основания от продуктов β-элиминирования (17) и (18) изучались в работе [64]. Отщепление проводили двумя методами: (А) периодатное окисление 5'-нуклеотида (5-кратный избыток периодата, 24°C, 20 мин), обработка 0.25–0.4 М раствором первичного амина (рН 8, 45°C, 90 мин), выделение продуктов окисления электрофорезом на бумаге с последующей кислотной обработкой (0.1 М НСl, 24°C, 30 мин); (Б) окисление 5'-нуклеотида 10-кратным избытком периодата в 0.4 М растворе амина (50-кратный избыток) в течение 90 мин при 45°C и рН 9.0 (в случае лизина или метиламина) или рН 10.2 (в случае циклогексиламина). Отщепление основания по методу А основано на кислотолабильности производных (17) и (18), в то время как механизм метода Б включает дальней-



**Рис. 2.** Устойчивость окисленного производного АМР при различных значениях рН. Субстрат выдерживали 48 ч при 37°C и с помощью ТСХ определяли процентное соотношение исходного соединения [46].

шее окисление соединений (17) и (18) большим избытком периодата [65, 66].

Отмечено, что большой избыток и высокая концентрация амина (в частности, циклогексиламина) очень важны для количественного расщепления производных (17) и (18) [67, 68]. Предложенный в работах [65, 66] механизм периодатного окисления нуклеотидов в присутствии первичных аминов (схема 7) достаточно сложен из-за возможных равновесных реакций и окисления продуктов реакций избытком периодата. До настоящего времени структура промежуточных соединений окончательно не установлена. Косвенным подтверждением представленного механизма являются результаты окисления 5'-амино-5'-дезоксисуридина 4 экв. периодата (схема 8) [65].

Нестабильность получаемых окисленных продуктов была использована в методе ступенчатой деградации полирибонуклеотидной цепи с 3'-конца, впервые описанном в работах [57–60]. Метод включает в себя несколько стадий (схема 9). Если олиго- или полинуклеотид фосфорилирован по 3'-концу, то первой стадией является фермен-

**Таблица 5.** Устойчивость окисленных производных АМР при рН 7.0 и фенилаланиновой тРНК при рН 4.5, 7.0 и 8.0 [62]

Температура, °С	Время полупревращения			
	Окисленный АМР	Окисленная тРНК		
		рН 7.0	рН 4.5	рН 7.0
37	15 ч	84.5 ч	70 ч	16 ч
24	45 ч	10.6 сут	17 сут	64 ч
0	17 сут	стабильна	стабильна	стабильна

Состав буферов: рН 4.5 – 0.1 М CH<sub>3</sub>COONa, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, рН 7.0 и 8.0 – 0.1 М фосфат натрия, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>.

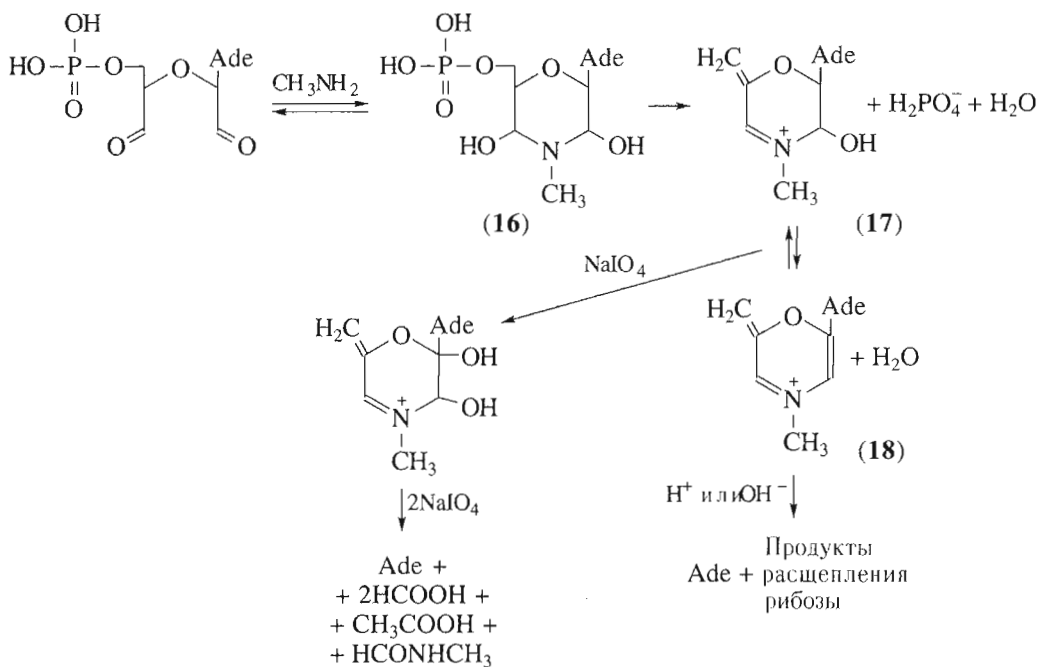


Схема 7.

тативное дефосфорилирование. Затем следует периодатное окисление, превращающее 3'-концевой нуклеозидный остаток в 2',3'-диальдегид. Далее 5'-фосфодиэфирная связь в диальдегидном производном расщепляется под действием первичного амина. В результате образуется олигоили полинуклеотид, укороченный с 3'-конца на одно звено. Свободное гетероциклическое основание может быть определено аналитическими методами. Затем весь цикл превращений повторяется. Таким методом определена нуклеотидная последовательность некоторых фрагментов РНК [68–74]. Дальнейшее усовершенствование химического секвенирования связано с введением в РНК радиоактивных меток для увеличения чувствительности метода [75–80].

Следует также отметить, что данный метод секвенирования РНК был использован для подтверждения структуры минорных компонентов формилметиониновых дрожжевых тРНК [81], 9-(2'-*O*-β-*D*-рибофуранозил-β-*D*-рибофуранозил)аденина и 9-(2'-*O*-β-*D*-рибофуранозил-β-*D*-рибофуранозил)гуанина [82–85]. Отщепление дополнительного рибофуранозного остатка динуклеотидов, выделенных из гидролизатов тРНК, проводилось по схеме 10 [83, 84]. Аналогичное удаление рибофуранозного остатка осуществляли с тРНК [85].

### 1.2.3. Химические свойства

Наиболее часто встречающаяся в литературе химическая реакция окисленных производных нуклеозидов и нуклеотидов – восстановление боргидридом натрия. При этом в нейтральной или слабощелочной среде образуются диолы (2',3'-*секо*-нуклеозиды) [31, 40, 86–100], а в кислой среде происходит селективное восстановление одной карбонильной группы [86, 101] (схема 11). Аналогично протекает восстановление окисленных производных 5'-нуклеозиддифосфатов [102].

Стандартные методы проведения реакции окисления-восстановления нуклеотидов, нуклеозидов и их 5'-*O*-монометокситритильных производных можно найти в работах [90, 92]. Обычно выходы этого двухстадийного превращения высоки. В работе [103] методом ЯМР-спектроскопии изучены конформационные свойства 2',3'-*секо*-5'-нуклеотидов. Показано, что при кислотном катализе гликозидная связь в 2',3'-*секо*-нуклеози-

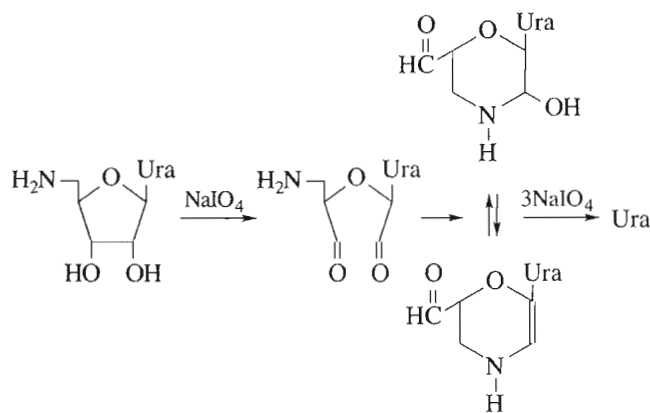


Схема 8.

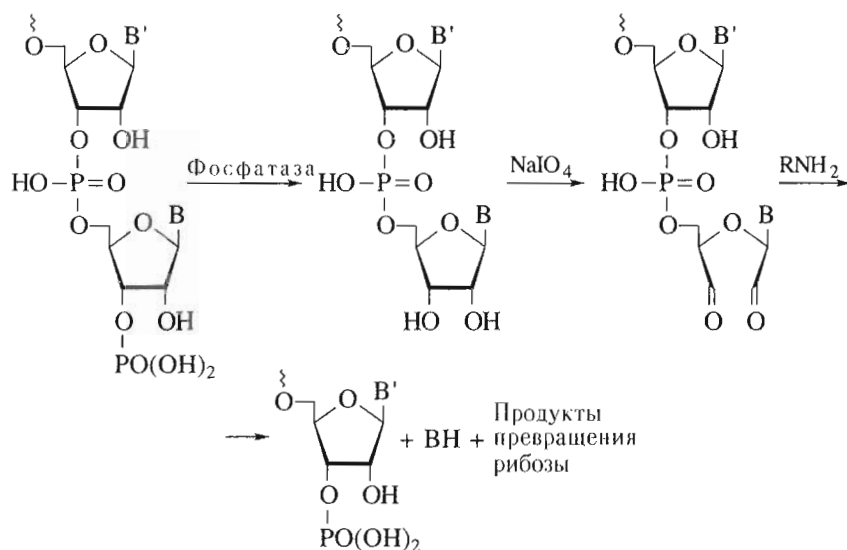


Схема 9.

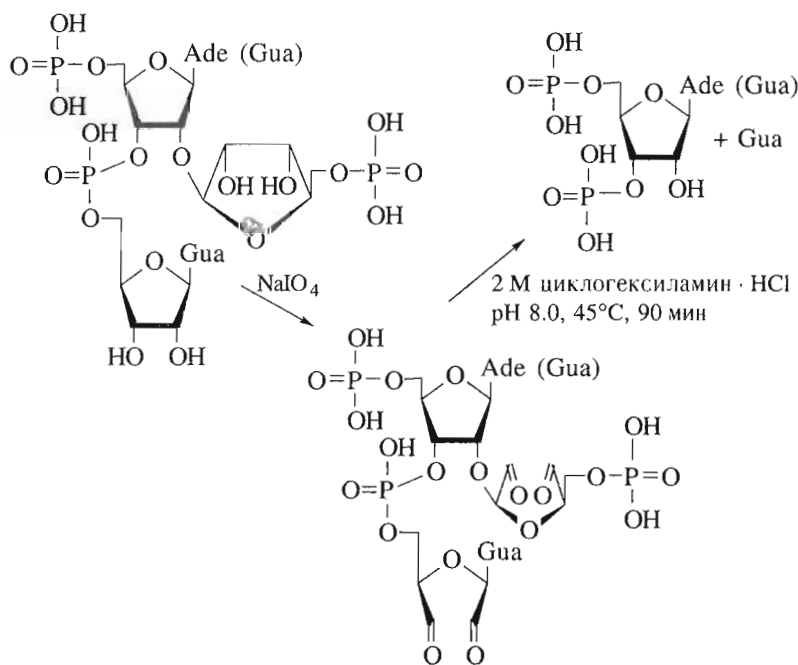


Схема 10.

дах гидролизуется легче, чем в соответствующих природных нуклеозидах [104, 105]. Реакция окисления-восстановления широко использовалась для получения различных ациклических аналогов нуклеозидов [16, 106–113] (табл. 6). Эта реакция проведена также с олигонуклеотидами [114, 115] и тРНК [116–118]. При восстановлении  $\text{NaBH}_4$  были получены меченые по 3'-концу РНК, что использовалось для определения концевых нуклеозидных остатков [119]. Следует отметить, что модификация 3'-концевого остатка значительно

повышает устойчивость олигонуклеотидов к нуклеазной деградации [120, 121]. Получены аналоги 2',5'- и 3',5'-олигоаденилатов на основе 2',3'-секоаденозина [122].

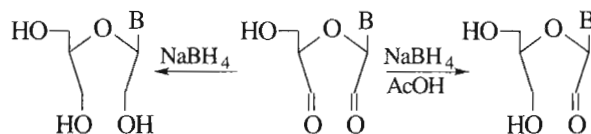


Схема 11.

Таблица 6. Использование реакции окисления-восстановления для получения ациклических аналогов нуклеозидов

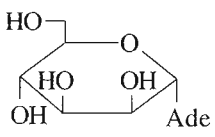
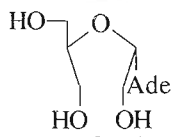
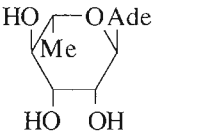
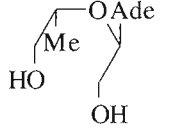
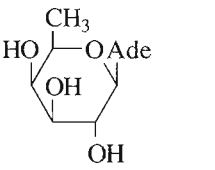
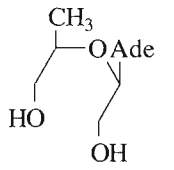
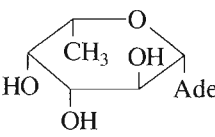
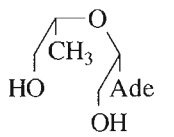
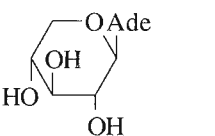
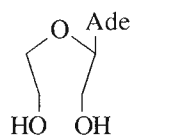
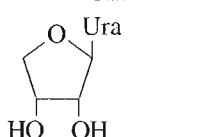
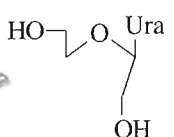
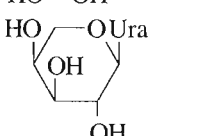
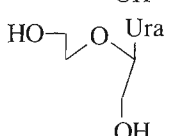
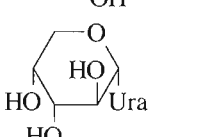
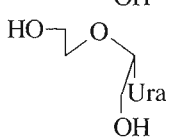
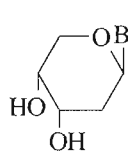
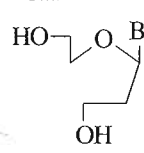
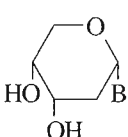
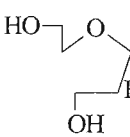
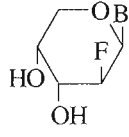
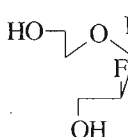
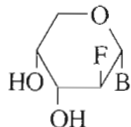
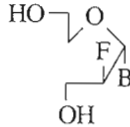
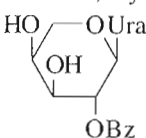
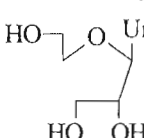
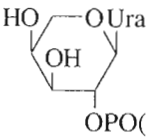
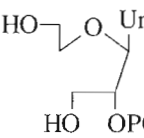
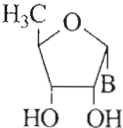
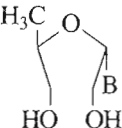
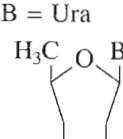
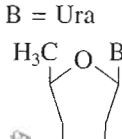
Исходное соединение	Продукт реакций	Литература
		[106]
		[106]
		[106]
		[106]
		[106]
		[16, 107]
		[16, 107]
		[107]
		[108, 109, 113]
B = Ura, Cyt, Thy, Ade, Gua	B = Ura, Cyt, Thy, Ade, Gua	
		[108, 113]
B = Ade, Thy	B = Ade, Thy	
		[109]
B = Ura, Cyt, Thy, Ad	B = Ura, Cyt, Thy, Ad	

Таблица 6. Окончание

Исходное соединение	Продукт реакции	Литература
 B = Ura, Cyt, Thy, Ade	 B = Ura, Cyt, Thy, Ade	[109]
 B = Ura	 B = Ura	[16]
 B = Ura	 B = Ura	[110]
 B = Ura	 B = Ura	[111]
 B = Ura, Gua	 B = Ura, Gua	[111, 112]

Еще одной часто используемой реакцией является восстановительное аминирование диальдегидных производных. Как было показано выше (глава 1.2.2), на первой стадии образуется неустойчивое дигидроксиморфолиновое производное (19), которое можно восстановить до соответствующего морфолина (20) (схема 12). В работе Кхима и Кона [86] изучалась реакция с метиламином, продукту восстановления приписана структура (21). Позднее Браун и Рид [123] доказали морфолиновую структуру аддукта (20, R = Me), которая также подтверждена встречным синтезом [124]. Для получения аналогов олигонуклеотидов с повышенной устойчивостью к клеточным фосфодиэстеразам с высокими выходами (80–87%) полу-

чены аддукты гексилamina (20, R = гексил) с окисленными производными 2'-5'-олигоаденилатов [125]. Также получен аддукт окисленного аденозина с глицином (20, R = CH<sub>2</sub>COOH) [126]. В работах Лебло с соавт. [127, 128] показано, что аналогичное присоединение олигонуклеотида, содержащего на 3'-конце остаток окисленного нуклеозида, к полилизину повышает эффективность транспорта олигонуклеотида через клеточную мембрану. В серии работ [129–132] синтезированы неионные аналоги олигонуклеотидов с фосфорамидными связями на основе морфолиновых производных (20, R = H), полученных восстановлением аддуктов диальдегидных производных нуклеозидов в присутствии аммиака. Использование реакций

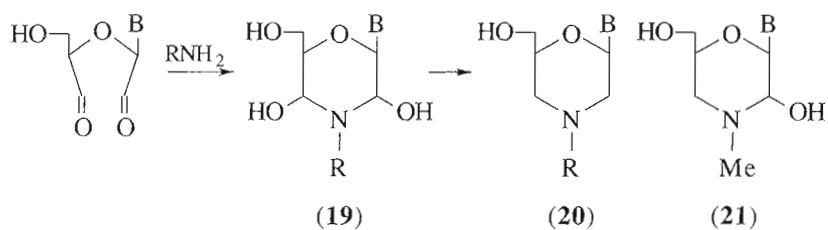


Схема 12.

Таблица 7. Восстановление диальдегидных производных [161, 162]

Метод	Диол	Диальдегид	Продукты восстановления и соотношение изомеров	Общий выход, %
А			 93 : 7	81
Б			 1 : 2.4	84
А			 84 : 16	84
А			 >99 : 1	77
А				40
А				72
А				45
Б			 98 : 1	46
Б			 1 : 1.6	88

R = Bu<sup>t</sup>Ph<sub>2</sub>Si.А – SmI<sub>2</sub> в тетрагидрофуране [161]; Б – кипячение с Bu<sub>3</sub>SnH в бензоле [162].



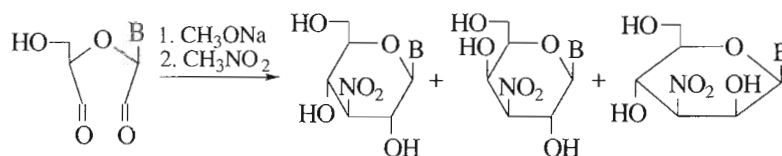


Схема 13.

восстановительного аминирования можно также найти в недавних работах [41, 133, 134].

Диальдегиды легко и с высокими выходами реагируют с большими избытками гидразидов карбоновых кислот и дигидразидом адипиновой кислоты, образуя устойчивые при pH 2–10 моноаддукты (20, R = NHCOR) [46, 47, 135–139]. Эта реакция использовалась для определения молекулярной массы РНК [137], а также 3'-концевого остатка [135, 136]. При ферментативном гидролизе модифицированной РНК образуются нуклеотиды и аддукт (20, R = NHCOR). Устойчивость аддуктов с гидразидами карбоновых кислот использовалась для введения меток в моно- и олигонуклеотиды [140, 141] и для их пришивки к различным полимерным носителям [142–150].

В ранних работах изучались реакции окисленных производных нуклеозидов с семикарбазидом [151] и тиосемикарбазидом [152], однако структура аддуктов не была окончательно установлена. Продуктами реакции с фенолгидразидом являются биспроизводные [86]. Взаимодействие эквивалентных количеств окисленного периодатом аденозин-5'-фосфата и метоксиамины в водной среде приводит к образованию фосфорилированного аддукта (19, B = Ade, R = OMe) [153]. Соединение устойчиво при 25°C и pH 2.5–10.5 в течение 24 ч. В присутствии избытка метоксиамины образовывался бисаддукт, который был устойчив при нейтральных pH, но медленно превращался в монооксим в присутствии ацетона [153].

Описано применение аминоксипутилцеллюлозы для иммобилизации окисленных периодатом моно- и олигонуклеотидов [153]. Бисаддукты получены реакцией окисленных производных нуклеозидов и нуклеотидов с димедоном [154] и реагентами Виттига [155].

Хорошо изученной реакцией диальдегидных производных является конденсация с нитрометаном [156], приводящая к образованию новой C–C-связи. Так, описано взаимодействие диальдегидных производных с нитрометаном, приводящее к производным 3'-нитро-3'-дезоксигексоз с D-глюко-, D-галакто- и D-манно-конфигурацией [157–160] (схема 13).

Полученные в результате реакции периодатного окисления альдегидные группы можно восстановить в исходный диол с образованием углерод-углеродной связи [161–163]. В присутствии

SmI<sub>2</sub> в тетрагидрофуране [161] (табл. 7, метод А) происходит преимущественное образование *цис*-диолов. Аналогичная селективность наблюдается при образовании пятичленных циклов под действием Bu<sub>3</sub>SnH в бензоле (табл. 7, метод Б), а в случае шестичленных циклов образуется смесь изомеров [162, 163]. До настоящего времени эта реакция в ряду нуклеозидов не применялась, однако и в этом случае следует ожидать преимущественного образования *цис*-производных.

#### 1.2.4. Биологическая активность, взаимодействие с белками и ферментами, аффинная модификация

Ряд рибонуклеозидов, окисленных периодатом, обладает биологической активностью. Так, при проведении клинических испытаний диальдегидного производного инозина отмечена способность этого соединения подавлять рост некоторых форм раковых опухолей человека [164, 165]. Противоопухолевую активность проявляют также окисленные производные β-D-рибофуранозил-6-метилтиопурина [166], 5'-дезоксиинозина [167] и других нуклеозидов [168, 169]. Окисленное производное аденозина проявляет активность в отношении вируса осповакцины [170–172], везикулярного стоматита [173], ареновирусов [173], ротавирусов [174] и африканской сонной болезни [175].

По-видимому, антивирусная и противоопухолевая активность диальдегидных производных нуклеозидов обусловлена ингибированием ферментов биосинтеза нуклеиновых кислот и их компонентов, таких, как ДНК-зависимая РНК-полимераза [176], дезоксицитидинмонофосфатдезаминаза [177], тимидилаткиназа [178], аденозиндезаминаза [179, 180], рибонуклеотидредуктазы [181, 182], S-аденозилгомоцистеингидролаза [170–172, 183].

В литературе описаны три основных типа взаимодействия диальдегидных производных с белками и ферментами, однако химические механизмы этих процессов окончательно не установлены.

1. Диальдегидные производные нуклеозидов реагируют с аминогруппами лизинов сывороточных альбуминов [184–187], при этом происходит сшивка белковых цепей с образованием конъюгатов с большой молекулярной массой [184, 185], что может обуславливать цитотоксичность этих соединений. Отмечено, что для получения стабильных конъюгатов необязательно проводить





**Таблица 8.** Реакция периодатного окисления аналогов динуклеозидмонофосфатов и константы связывания ( $K_1$ ) с РНКазой А [222]

Исходный динуклеозидмонофосфат	Время полного окисления при 20°C	Продукт реакции окисления
<p>(28)</p> <p><math>K_1 = 4 \times 10^{-4}</math> М</p>	45 ч	<p><math>K_1 &gt; 1 \times 10^{-3}</math> М</p>
<p>(29)</p> <p><math>K_1 &gt; 3 \times 10^{-3}</math> М</p>	1.5 ч	<p><math>K_1 &gt; 3 \times 10^{-3}</math> М</p>
<p>(30)</p> <p><math>K_1 &gt; 3 \times 10^{-3}</math> М</p> <p>UрA <math>K_m = 1 \times 10^{-3}</math> М</p>	10 мин	<p><math>K_1 &gt; 3 \times 10^{-3}</math> М</p>

отметить, что наличие диальдегидных групп существенно не сказывается на сродстве динуклеозидмонофосфатов к РНКазе А (табл. 8). Синтезированные олигонуклеотиды с диальдегидными группами использованы для аффинной модификации ряда ферментов, таких, как рестриктазы и метилазы *EcoRII* и *MvaI* [217, 220, 222] и РНК-полимераза T7 [221, 222].

На протяжении пяти десятилетий реакция периодатного окисления используется в химии нуклеиновых кислот и их компонентов. Диальдегидные производные нуклеозидов, нуклеотидов и олигонуклеотидов нашли широкое применение в биоорганической химии и биохимии. Несмотря на значительные достижения в этой области, необходимы дальнейшие исследования для оконча-

тельного установления структуры аддуктов с белками и их устойчивости.

Настоящая работа проведена при финансовой поддержке фондами РФФИ, ИНТАС и программы “Национальные приоритеты в медицине и здравоохранении (СПИД)”.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Malaprade L. // Bull. Soc. Chim. France. 1928. V. 43. P. 683–696.
2. Malaprade L. // Compt. Rend. 1928. V. 186. P. 382–384.
3. Guthrie R.D., Honeyman J. // Chem. and Ind. (London). 1958. V. 13. P. 388–389.

4. Colbran R.L., Guthrie R.D., Parsons M.A. // J. Chem. Soc. 1960. № 4. P. 3532–3539.
5. Baddiley J., Buchanan J.G., Szabo L. // J. Chem. Soc. 1954. № 10. P. 3826–3831.
6. Кочетков Н.К., Бочков А.Ф., Дмитриев Б.А., Усов А.И., Чижов О.С., Шубаев В.Н. Химия углеводов. М.: Химия, 1967. С. 88–91.
7. Fatiadi A.J. // Synthesis. 1974. V. 30. P. 229–272.
8. Buist G.H., Bunton C.A. // J. Chem. Soc. 1954. № 4. P. 1406–1413.
9. Buist G.H., Bunton C.A., Miles J.H. // J. Chem. Soc. 1959. № 2. P. 743–748.
10. Dyer J.R. // Use of Periodate Oxidations in Biochemical Analysis Methods of Biochemical Analysis. 1965. V. 3. P. 111–152.
11. Cantley M., Hough L., Pittet A.O. // J. Chem. Soc. 1963. № 8. P. 2527–2534.
12. Nishimura T., Shimizu B. // Chem. Pharm. Bull. 1965. V. 13. P. 803–810.
13. Beigelman L.N., Gurskaya G.V., Tsapkina E.N., Mikhailov S.N. // Carbohydr. Res. 1988. V. 181. P. 77–88.
14. Yu R.J., Bishop C.T. // Can. J. Chem. 1967. V. 45. P. 2195–2203.
15. Aalmo K.M., Grasdalen H., Painter T.J. // Carbohydr. Res. 1981. V. 91. P. 1–11.
16. Mikhailov S.N., Efimtseva E.V. // Nucl. Acids Res. Symp. Ser. 1984. № 14. P. 257–258.
17. Гутри Р.Д. // Периодатное окисление. Экспериментальные условия. Методы химии углеводов / Ред. Р.Л. Вистлер, М.Л. Вольфром. М.: Мир, 1967. С. 58–62.
18. Cantley M., Hough L., Pittet A.O. // J. Chem. Soc. 1963. № 4. P. 2527–2535.
19. Ким Д.К. // Прямое спектрофотометрическое определение иодата при периодатном окислении  $\alpha$ -гликольных группировок. Методы исследования углеводов / Ред. Р.Л. Вистлер, Дж.Н. Бемиллер. М.: Мир, 1975. С. 73–77.
20. Dixon J.S., Lipkin D. // Anal. Chem. 1954. V. 26. P. 1092–1093.
21. Кеннеди Дж.Ф. // Определение муравьиной кислоты, образующейся при периодатном окислении углеводов. Методы исследования углеводов / Ред. Р.Л. Вистлер, Дж.Н. Бемиллер. М.: Мир, 1975. С. 78–83.
22. Гутри Р.Д. // Периодатное окисление. Определение периодата. Методы химии углеводов / Ред. Р.Л. Вистлер, М.Л. Вольфром. М.: Мир, 1967. С. 62–67.
23. Спек Дж.К. мл. // Окисление периодатом. Определение формальдегида. Методы химии углеводов / Ред. Р.Л. Вистлер, М.Л. Вольфром. М.: Мир, 1967. С. 67–70.
24. Захаранс В.Я., Лунсбергс И.У., Лаурс Ю.П. // Изв. Акад. наук Латв. ССР. 1980. Т. 9. С. 457–462.
25. Бусев А.И., Захаранс В.Я., Микстайс У.Я. // Хим.-фарм. журн. 1977. Т. 3. С. 128–132.
26. Бусев А.И., Захаранс В.Я., Микстайс У.Я. // Хим.-фарм. журн. 1977. Т. 11. С. 132–135.
27. Бусев А.И., Захаранс В.Я. // Хим.-фарм. журн. 1977. Т. 11. С. 135–140.
28. Бусев А.И., Захаранс В.Я. // Хим.-фарм. журн. 1978. Т. 5. С. 137–140.
29. Guthrie R.R. // The "Dialdehydes" from the Periodate Oxidation of Carbohydrates. Advances in Carbohydrate Chemistry / Ed. M.L. Wolfrom. New York, London: Acad. Press, 1961. V. 16. P. 105–158.
30. Lythgoe B., Todd A.R. // J. Chem. Soc. 1944. № 2. P. 592–600.
31. Viscontini M., Hoch D., Karrer P. // Helv. Chim. Acta. 1955. V. 76. P. 642–645.
32. Lythgoe B., Smith H., Todd A.R. // J. Chem. Soc. 1947. № 1. P. 355–361.
33. Davoll J., Lythgoe B., Todd A.R. // J. Chem. Soc. 1946. № 3. P. 833–839.
34. Кочетков Н.К., Будовский Э.И., Свердлов Е.Д., Симукова Н.А., Турчинский М.Ф., Шубаев В.Н. Органическая химия нуклеиновых кислот. М.: Химия, 1970. С. 531–535.
35. Уокер Р.Т. // Нуклеозиды. Общая органическая химия / Ред. Д. Бартош, В.Д. Оллис. М.: Химия, 1986. Т. 10. С. 68–131.
36. Гутри Р.Д. // Периодатное окисление. Выделение продуктов реакции. Методы химии углеводов / Ред. Р.Л. Вистлер, М.Л. Вольфром. М.: Мир, 1967. С. 71–73.
37. Knauf A.E., Hann R.M., Hudson C.S. // J. Am. Chem. Soc. 1941. V. 63. P. 1447–1451.
38. Smith M.A., Willeford B.R. // Anal. Chem. 1954. V. 26. P. 751–753.
39. Harrison C.R., Hodge P. // J. Chem. Soc. Perkin I. 1982. V. 2. P. 509–511.
40. Bessodes M., Antonakis K. // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. P. 1305–1306.
41. Olsufyeva E.N., Brusentsov N.A., Todorova N., Balzari-ni J., De Clercq E., Preobrazhenskaya M.N. // Nucleosides Nucleotides. 1997. V. 16. P. 87–95.
42. Zhong Y.-L., Shing T.K.M. // J. Org. Chem. 1997. V. 62. P. 2622–2624.
43. Greenberg H.R., Perlin A.S. // Carbohydr. Res. 1974. V. 35. P. 195–202.
44. Perlin A.S. // Can. J. Chem. 1966. V. 44. P. 1757–1764.
45. Perlin A.S. // Can. J. Chem. 1966. V. 44. P. 539–550.
46. Hansske F., Sprinzl M., Cramer F. // Bioorg. Chem. 1974. V. 3. P. 367–376.
47. Hansske F., Cramer F. // Carbohydr. Res. 1977. V. 54. P. 75–84.
48. Howarth O., Jones A.S., Walker R.T., Wyatt P.G. // J. Chem. Soc. Perkin II. 1984. № 3. P. 261–265.
49. Borchardt R.T., Wu Y.S., Wu B.S. // Biochemistry. 1978. V. 20. P. 4145–4153.
50. Lowe P.N., Beechey R.B. // Bioorg. Chem. 1982. V. 11. P. 55–71.
51. Jones A.S., Markham A.F., Walker R.T. // J. Chem. Soc. Perkin I. 1976. № 14. P. 1567–1570.
52. Михайлов С.Н., Яковлев Г.И. // Химия природ. соед. 1987. № 1. С. 40–43.
53. Ермолинский Б.С. Модифицированные олигонуклеотиды, содержащие гексапиранозилнуклеози-

- ды и дисахаридные нуклеозиды. Синтез и свойства: Дис. ... канд. хим. наук. М.: ИМБ, 2000.
54. Meyerhof O., Lohman K. // *Biochem. Z.* 1934. В. 271. С. 89–110.
55. Schwartz D.E., Gilham P.T. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1972. V. 94. P. 8921–8922.
56. Grant A.J., Lerner L.M. // *J. Med. Chem.* 1980. V. 23. P. 795–798.
57. Brown D.M., Fried M., Todd A.R. // *Chem. Ind.* 1953. № 4. P. 352–353.
58. Brown D.M., Fried M., Todd A.R. // *J. Chem. Soc.* 1955. № 7. P. 2206–2213.
59. Whitfeld P.R., Markham R. // *Nature.* 1953. V. 171. P. 1151–1152.
60. Whitfeld P.R. // *Biochem. J.* 1954. V. 58. P. 390–396.
61. Steinschneider A. // *Biochemistry.* 1971. V. 10. P. 173–178.
62. Hansske F., Cramer F. // *Methods in Enzymology.* 1979. V. 59. P. 172–181.
63. Khym J.X. // *Biochemistry.* 1963. V. 2. P. 344–350.
64. Neu H.C., Heppel L.A. // *J. Biol. Chem.* 1964. V. 239. P. 2927–2933.
65. Rammler D.H. // *Biochemistry.* 1971. V. 10. P. 4699–4705.
66. Uziel M. // *Biochemistry.* 1973. V. 12. P. 938–942.
67. Yu C.-T., Zamecnic P.C. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1960. V. 45. P. 148–154.
68. Whitfeld P.R. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1965. V. 108. P. 202–210.
69. Shmidt G. // *Methods in Enzymology.* 1968. V. 12. P. 230–235.
70. Fraenkel-Conrat H., Steinschneider A. // *Methods in Enzymology.* 1968. V. 12. P. 243–246.
71. Uziel M., Khym J.X. // *Biochemistry.* 1969. V. 8. P. 3254–3260.
72. Hunt J.A. // *Biochem. J.* 1970. V. 120. P. 353–363.
73. Trim A.R., Parker J.E. // *Anal. Biochem.* 1972. V. 46. P. 482–488.
74. Keith G., Gilham P.T. // *Biochemistry.* 1974. V. 13. P. 3601–3606.
75. Randerath K., Randerath E., Gupta R.C., Chia L.S.Y. // *FEBS Lett.* 1974. V. 40. P. 187–191.
76. Randerath K., Chia L.S.Y., Randerath E., Gupta R.C. // *FEBS Lett.* 1974. V. 40. P. 183–186.
77. Shine J., Dalgarno L. // *Biochem. J.* 1974. V. 141. P. 605–609.
78. Shine J., Dalgarno L. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1974. V. 71. P. 1342–1346.
79. Dubin D.T., Shine J. // *Nucl. Acids Res.* 1976. V. 3. P. 102–111.
80. Randerath K., Randerath E., Gupta R.C., Chia L.S.Y., Sivarajan M. // *Nucl. Acids Res.* 1974. V. 1. P. 1121–1142.
81. Limbach P.A., Crain P.F., McCloskey J.A. // *Nucl. Acids Res.* 1994. V. 22. P. 2183–2196.
82. Desgres J., Keith G., Kuo K.C., Gehrke C.W. // *Nucl. Acids Res.* 1989. V. 17. P. 865–882.
83. Keith G., Glasser A.-L., Desgres J., Kuo K.C., Gehrke C.W. // *Nucl. Acids Res.* 1990. V. 18. P. 5989–5993.
84. Glasser A.-L., Desgres J., Heitzler J., Gehrke C.W., Keith G. // *Nucl. Acids Res.* 1991. V. 19. P. 5199–5203.
85. Kiesewetter S., Ott G., Sprinzl M. // *Nucl. Acids Res.* 1990. V. 18. P. 4677–4682.
86. Khym J.X., Cohn W.E. // *J. Am. Chem. Soc.* 1960. V. 82. P. 6380–6386.
87. Lerner L.M. // *Carbohydr. Res.* 1970. V. 13. P. 465–469.
88. Lerner L.M., Rossi R.R. // *J. Med. Chem.* 1973. V. 16. P. 457–459.
89. Smrt J., Mikhailov S.N., Hynie S., Florentiev V.L. // *Coll. Czech. Chem. Comm.* 1975. V. 40. P. 3399–3403.
90. Крицын А.М., Михайлов С.Н., Мишарин А.Ю., Падюкова Н.Ш., Флорентьев В.Л. // *Биоорганическая химия.* 1976. Т. 2. С. 1338–1350.
91. Lerner L.M. // *Carbohydr. Res.* 1984. V. 127. P. 141–145.
92. Mikhailov S.N., Florentiev V.L., Pfeleiderer W. // *Synthesis.* 1985. V. 41. P. 399–400.
93. Jones A.S., Walker R.T., Wyatt P.G., Balzarini J., De Clecq E. // *J. Chem. Res.* 1985. V. 15. P. 336–337.
94. Jones A.S., McClean M.J., Tanaka H., Walker R.T., Balzarini J., De Clecq E. // *Tetrahedron.* 1985. V. 41. P. 5965–5972.
95. Jones A.S., Niwas S., Tanaka H., Walker R.T. // *Nucl. Acids Res.* 1986. V. 14. P. 5409–5416.
96. McGee D.P.C., Martin J.C. // *Can. J. Chem.* 1986. V. 64. P. 1885–1889.
97. Prisbe E.J. // *J. Med. Chem.* 1986. V. 29. P. 2445–2450.
98. Kumar A., Walker R.T. // *Tetrahedron.* 1990. V. 46. P. 3101–3110.
99. van Aerschot A., Janssen G., Herdewijn P. // *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1990. V. 99. P. 769–777.
100. Maggio A.-F., Boyer V., Aubertin A.M., Obert G., Kirn A., Imbach J.-L. // *Nucleosides Nucleotides.* 1991. V. 10. P. 1431–1449.
101. Neenan J.P., Opitz S.M., Cooke C.L., Ussery M.A., Morrill T.C., Eckel L.M. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996. V. 6. P. 1381–1386.
102. Rosenthal L.P., Hogenkamp H.P.C., Bodley J.W. // *Carbohydr. Res.* 1982. V. 111. P. 85–91.
103. Stolarski R., Kaziemierczuk Z., Lassota P., Sugar D. // *Z. Naturforsch.* 1986. V. 41. P. 758–770.
104. Oivanen M., Lonnberg H., Kaziemierczuk Z., Sugar D. // *Nucleosides Nucleotides.* 1989. V. 8. P. 133–144.
105. Oivanen M., Rajamaki M., Varila J., Hovinen J., Mikhailov S.N., Lonnberg H. // *J. Chem. Soc. Perkin II.* 1994. № 3. P. 309–314.
106. Lerner L.M., Rossi R.R. // *Biochemistry.* 1972. V. 11. P. 2772–2777.
107. Завгородний С.Г., Ефимцева Е.В., Михайлов С.Н., Цилевич Т.Л., Яворский А.Э., Флорентьев В.Л. // *Хим. гетероцикл. соед.* 1988. № 2. С. 223–228.
108. Михайлов С.Н., Ефимцева Е.В. // *Хим. гетероцикл. соед.* 1988. № 5. С. 947–951.



109. *Herdewijn P., van Aerschot A., Russon R., Claes P., De Clerq E.* // *Nucleosides Nucleotides*. 1991. V. 10. P. 1525–1549.
110. *Михайлов С.Н.* // *Биоорганическая химия*. 1978. Т. 4. С. 639–644.
111. *Михайлов С.Н., Гришко Н.Б.* // *Хим. гетероцикл. соед.* 1988. № 4. С. 91–94.
112. *McGree D.P.C., Martin J.C.* // *Can. J. Chem.* 1986. V. 64. P. 1885–1889.
113. *Baud M.-V., Chavis C., Lucas M., Imbach J.-L.* // *Tetrahedron*. 1991. V. 47. P. 9993–10002.
114. *RajBhandary U.L.* // *J. Biol. Chem.* 1968. V. 243. P. 556–564.
115. *Карпейский М.Я., Мамаева О.К., Михайлов С.Н., Падюкова Н.Ш., Яковлев Г.И., Смирт И.* // *Биоорганическая химия*. 1983. Т. 9. С. 496–504.
116. *Leppla S.H., Bjoraker B., Bock R.M.* // *Methods in Enzymology*. 1968. V. 112. P. 237–240.
117. *von der Haar F., Schlimme E., Gomez-Guillen M., Cramer F.* // *Eur. J. Biochem.* 1971. V. 24. P. 296–302.
118. *von der Haar F., Schlimme E., Gauss D.H.* *Chemical Modifications of tRNA and rRNA. Procedures in Nucl. Acid Res.* New York: Harper and Row Publishers, 1971. V. 2. P. 643–664.
119. *Randerath E., Yu C.-T., Randerath K.* // *Anal. Biochem.* 1972. V. 48. P. 172–198.
120. *Itkes A.V., Karpeisky M.Ya., Kartasheva O.N., Mikhailov S.N., Moiseyev G.P., Pfliederer W., Charubala R., Yakovlev G.I.* // *FEBS Lett.* 1988. V. 236. P. 325–328.
121. *Иткес А.В., Карпейский М.Я., Карташева О.Н., Михайлов С.Н., Моисеев Г.П., Пфляйдерер В., Чарубала Р., Яковлев Г.И.* // *Молекулярн. биол.* 1988. Т. 22. С. 1393–1398.
122. *Mikhailov S.N., Pfliederer W.* // *Tetrahedron Lett.* 1985. V. 26. P. 2059–2062.
123. *Brown D.M., Read A.P.* // *J. Chem. Soc.* 1965. № 11. P. 5072–5074.
124. *van Aerschot A., Janssen G., Herdewijn P.* // *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1990. V. 99. P. 769–777.
125. *Imai J., Johnston M.J., Torrence P.F.* // *J. Biol. Chem.* 1982. V. 257. P. 12739–12745.
126. *Rayford R., Anthony D.D., O'Neil R.E., Merrick W.C.* // *J. Biol. Chem.* 1985. V. 260. P. 15708–15713.
127. *Lemaitre M., Bayard B., Lebleu B.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1987. V. 84. P. 648–652.
128. *Bayard B., Bisbal C., Lebleu B.* // *Biochemistry*. 1986. V. 25. P. 3730–3736.
129. *Stirchak E.P., Summerton J.E., Weller D.D.* // *Nucl. Acids Res.* 1989. V. 17. P. 6129–6141.
130. *Wang H., Weller D.D.* // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. P. 7385–7388.
131. *Antivirals Technical Report № 3. Morpholino-type NEU-GENES™: The Next Generation of Antisense. // Antisense. Res. Develop.* 1993. V. 3. P. 1–12.
132. *Sakatsume O., Tanaka H., Takaku H.* // *Chem. Lett.* 1993. № 2. P. 201–204.
133. *Lesiak K., Torrence P.F.* // *Bioconjugate Chem.* 1997. V. 8. P. 199–293.
134. *Bellon L., Workman C., Scherrer J., Usman N., Wincoff F.* // *J. Amer. Chem. Soc.* 1996. V. 118. P. 3771–3772.
135. *Hunt J.A.* // *Biochem. J.* 1965. V. 95. P. 541–545.
136. *Hunt J.A.* // *Methods in Enzymology*. 1968. V. 112. P. 240–243.
137. *Midgley J.E.M.* // *Biochim. Biophys. Acta*. 1965. V. 108. P. 340–347.
138. *Jones A.S., Walker R.T.* // *Carbohydr. Res.* 1973. V. 26. P. 255–257.
139. *Hansske F., Cramer F.* // *Methods in Enzymology*. 1979. V. 59. P. 172–181.
140. *Randerath K.* // *Anal. Biochem.* 1981. V. 115. P. 391–397.
141. *Agrawal S., Christodopoulou C., Gait M.J.* // *Nucl. Acids Res.* 1986. V. 14. P. 6227–6245.
142. *Wilchek M., Miron T.* // *Methods in Enzymology*. 1974. V. 34. P. 72–76.
143. *Wilchek M., Lamed R.* // *Methods in Enzymology*. 1974. V. 34. P. 475–479.
144. *Barker R., Trayer I.P., Hill R.L.* // *Methods in Enzymology*. 1974. V. 34. P. 479–491.
145. *Аффинная хроматография. Методы.* М.: Мир, 1988. С. 66–71.
146. *Кнорре Д.Г., Мызина С.Д., Сандахчиев Л.С.* // *Изв. СО АН СССР. Сер. хим.* 1964. № 5. С. 135–142.
147. *Robberson D.L., Davidson D.* // *Biochemistry*. 1972. V. 11. P. 533–537.
148. *Grosjean H., Takada C., Petre J.* // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1973. V. 53. P. 882–893.
149. *Khrapko K.R., Lysov Yu.P., Khorlin A.A., Ivanov I.B., Yershov G.M., Vasilenko S.K., Florentiev V.L., Mirzabekov A.D.* // *DNA Sequence*. 1991. V. 1. P. 375–388.
150. *Timofeev E.N., Kochetkova S.V., Mirzabekov A.D., Florentiev V.L.* // *Nucl. Acids Res.* 1996. V. 24. P. 3142–3148.
151. *Steinschneider A., Frankel-Conrat H.* // *Biochemistry*. 1966. V. 5. P. 2729–2734.
152. *Dulbecco R., Smith J.D.* // *Biochim. Biophys. Acta*. 1960. V. 39. P. 358–361.
153. *Недоспасов А.А., Хомутов Р.М.* // *Биоорганическая химия*. 1978. Т. 4. С. 645–653.
154. *Hansske F., Cramer F.* // *Carbohydr. Res.* 1975. V. 41. P. 366–369.
155. *Szarek W.E., Pinto B.M., Iwakawa M.* // *Can. J. Chem.* 1985. V. 63. P. 2149–2161.
156. *Baer H.H.* // *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 1969. V. 24. P. 67–138.
157. *Watanabe K.A., Beranek J., Friedman H.A., Fox J.J.* // *J. Org. Chem.* 1965. V. 30. P. 2735–2747.
158. *Lichtenthaler F.W., Albrecht H.P.* // *Chem. Ber.* 1966. V. 99. P. 575–585.
159. *Ohta N., Minamoto K., Yamamoto T., Koide N., Sakoda R.* // *Nucleosides Nucleotides*. 1996. V. 15. P. 833–855.
160. *Tsuboike K., Minamoto K., Mizuno G., Yanagihara K.* // *Nucleosides Nucleotides*. 1998. V. 17. P. 745–758.
161. *Chiara J.L., Cabri W., Hanessian S.* // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. P. 1125–1128.

162. *Hays D.S., Fu G.C.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1995. V. 117. P. 7283–7284.
163. *Hays D.S., Fu G.C.* // *J. Org. Chem. Soc.* 1998. V. 63. P. 6375–6381.
164. *Kaufman J., Mittelman A.* // *Cancer Chemother. Rep.* 1975. V. 59. P. 1007–1014.
165. *Plagemann P.G., Graff J.C., Behrens M.* // *Cancer Res.* 1977. V. 37. P. 2188–2195.
166. *Bell J.P., Faures M.L., LePage G.A., Kimball A.P.* // *Cancer Res.* 1968. V. 28. P. 782–787.
167. *Cory J.G., Parker S.H.* // *Biochem. Pharmacol.* 1979. V. 28. P. 867–871.
168. *Mirkin B.L., O'Dea R.F., Hogenkamp H.P.* // *Cancer Res.* 1987. V. 47. P. 3650–3655.
169. *Sheid B., Saggat M., Gaetjens E., Lerner L.M.* // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1991. V. 28. P. 339–343.
170. *Keller B.T., Borchardt R.T.* // *Mol. Pharmacol.* 1987. V. 31. P. 485–492.
171. *Cools M., De Clercq E.* // *Biochem. Pharmacol.* 1990. V. 40. P. 2259–2264.
172. *Cools M., De Clercq E.* // *Biochem. Pharmacol.* 1989. V. 38. P. 1061–1067.
173. *Andrei G., De Clercq E.* // *Antiviral Res.* 1990. V. 14. P. 287–299.
174. *Pizarro J.M., Pizarro J.L., Fernandez J., Sandino A.M., Spencer E.* // *Virology.* 1991. V. 184. P. 768–772.
175. *Kinnamon K.E., Steck E.A., Rane D.S.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1979. V. 15. P. 157–160.
176. *Spoor T.C., Evans J.E., Kimball A.P.* // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1971. V. 136. P. 605–607.
177. *Ohmstede C.A., Cory J.G.* // *Biochem. Pharmacol.* 1985. V. 34. P. 1717–1724.
178. *Kimball A.P., Wilson M.J., Bell J.P., LePage G.A.* // *Cancer Res.* 1968. V. 28. P. 661–665.
179. *Grant A.J., Lerner L.M.* // *Biochemistry.* 1979. V. 18. P. 2838–2842.
180. *Grant A.J., Lerner L.M.* // *J. Med. Chem.* 1980. V. 23. P. 39–42.
181. *Cory J.G., Mansell M.M.* // *Cancer Res.* 1975. V. 35. P. 390–396.
182. *Cory J.G., Mansell M.M., Whitford T.W.* // *Cancer Res.* 1976. V. 36. P. 3166–3170.
183. *Houston D.M., Dolence E.K., Keller B.T., Patel-Thombre U., Borchardt R.T.* // *J. Med. Chem.* 1985. V. 28. P. 471–477.
184. *Cysyk R.L., Adamson R.H.* // *Cancer Treat. Rep.* 1976. V. 60. P. 563–570.
185. *Senapathy P., Ali M.A., Jacob M.T.* // *FEBS Lett.* 1985. V. 190. P. 337–341.
186. *Nuhn E., Schiling E., Wagner G., Hemmerling J., Malberg K., Scimke R., Stulpner H., Amrosius H.* // *Pharmazie.* 1977. B. 32. S. 558–561.
187. *Брусенцов Н.А., Бухман В.М., Белицкий Г.А., Славина Е.Г., Лейпунская И.Л., Кикоть Б.С., Преображенская М.Н.* // *Хим.-фарм. журн.* 1980. № 5. С. 5–13.
188. *Гриценко О.М., Громова Е.С.* // *Успехи хим.* 1999. Т. 68. С. 267–278.
189. *Афинная модификация полимеров / Ред. Д.Г. Кнорре.* Новосибирск: Наука, 1983.
190. *Spoor T.C., Hodnett J.L., Kimball A.P.* // *Cancer Res.* 1973. V. 33. P. 856–858.
191. *Wu F.Y.-H., Wu C.-W.* // *Biochemistry.* 1974. V. 13. P. 2562–2566.
192. *Easterbook-Smith S.B., Wallage J.C., Keech D.B.* // *Eur. J. Biochem.* 1976. V. 62. P. 125–130.
193. *Kochetkov S.N., Bulgarina T.V., Sashenko L.P., Severin E.S.* // *Eur. J. Biochem.* 1977. V. 81. P. 111–118.
194. *Westcott K.R., Westcott K.R., Olwin B.B., Storm D.R.* // *J. Biol. Chem.* 1980. V. 255. P. 8767–8771.
195. *Borchardt R.T., Schasteen C.S., Wu S.E.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 1982. V. 708. P. 280–293.
196. *Kozlov I.A., Milgrom Y.M.* // *Eur. J. Biochem.* 1980. V. 106. P. 457–462.
197. *Favilla R., Bayley P.M.* // *Eur. J. Biochem.* 1982. V. 125. P. 209–214.
198. *Chang G.G., Shiao M.S., Lee K.R., Wu J.J.* // *Biochem. J.* 1990. V. 272. P. 683–690.
199. *Hohenegger M., Makinose M.* // *Eur. J. Biochem.* 1992. V. 205. P. 173–179.
200. *Peter M.E., Wittmann-Liebold B., Sprinzl M.* // *Biochemistry.* 1988. V. 27. P. 9132–9139.
201. *Low A., Sprinzl M., Faulhammer H.G.* // *Eur. J. Biochem.* 1993. V. 215. P. 473–479.
202. *Patel-Thombre U., Borchardt R.T.* // *Biochemistry.* 1985. V. 24. P. 1130–1136.
203. *Wakagi T., Ohta T.* // *J. Biochem. (Tokyo).* 1982. V. 92. P. 1403–1412.
204. *Hinrichs M.V.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 1982. V. 704. P. 177–185.
205. *Mignaco J., Scofano H.M., Barrabin H.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 1990. V. 1039. P. 305–312.
206. *Lowe P.L., Beechey R.B.* // *Biochemistry.* 1982. V. 21. P. 4073–4082.
207. *King M.M., Colman R.F.* // *Biochemistry.* 1983. V. 22. P. 1656–1665.
208. *Colman R.F.* // *Ann. Rev. Biochem.* 1983. V. 52. P. 67–91.
209. *Tsai P.K., Hogenkamp H.P.* // *Arch. Biochem. Biophys.* 1983. V. 226. P. 276–284.
210. *Rabinkov A.G., Amontov S.V.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 1990. V. 1037. P. 216–220.
211. *Baltzinger M., Fasiolo F., Remy P.* // *Eur. J. Biochem.* 1979. V. 97. P. 481–494.
212. *Fayat G., Hountondji C., Blanquet S.* // *Eur. J. Biochem.* 1979. V. 96. P. 87–92.
213. *Gerlo E., Charlier J.* // *FEBS Lett.* 1979. V. 99. P. 25–28.
214. *Efimtseva E.V., Ermolinsky B.S., Fomitcheva M.V., Meshkov S.V., Padyukova N.Sh., Mikhailov S.N., van Aerschot A., Rozenski J., Herdewijn P.* // *Collection. Special Issue.* 1996. V. 61. P. 206–209.
215. *Mikhailov S.N., Efimtseva E.V., Ermolinsky B.S., Fomitcheva M.V., Gritsenko O.M., Brevnov M.G., Gromova E.S., Schepers G., van Aerschot A., Herdewijn P.* // *Collection. Special Issue.* 1996. V. 61. P. 210–212.
216. *Efimtseva E.V., Victorova L.S., Rodionov A.A., Ermolinsky B.S., Fomitcheva M.V., Mikhailov S.N., Oivanen M., van Aerschot A., Herdewijn P.* // *Nucleosides Nucleotides.* 1998. V. 17. P. 1681–1684.

217. Mikhailov S.N., Ermolinsky B.S., Efimtseva E.V., Brevnov M.G., Gritsenko O.M., Gromova E.S., van Aerschot A., Herdewijn P. // *Nucleosides Nucleotides*. 1999. V. 18. P. 1469–1470.
218. Ermolinsky B.S., Fomitcheva M.V., Efimtseva E.V., Meshkov S.V., Mikhailov S.N., Esipov D.S., Boldyreva E.F., Korobko V.G. // *Nucleosides Nucleotides*. 1996. V. 15. P. 1619–1634.
219. Mikhailov S.N., Efimtseva E.V., Gurskaya G.V., Zavadnik V.E., De Bruyn A., Rozenski J., Herdewijn P. // *J. Carbohydr. Chem.* 1997. V. 16. P. 75–92.
220. Brevnov M.G., Gritsenko O.M., Mikhailov S.N., Efimtseva E.V., Ermolinsky B.S., van Aerschot A., Herdewijn P., Repyk A.V., Gromova E.S. // *Nucl. Acids Res.* 1997. V. 25. P. 3302–3309.
221. Tunitskaya V.L., Rusakova E.E., Memelova L.V., Kochetkov S.N., van Aerschot A., Herdewijn P., Efimtseva E.V., Ermolinsky B.S., Mikhailov S.N. // *FEBS Lett.* 1999. V. 442. P. 20–24.
222. Mikhailov S.N., Ermolinsky B.S., Efimtseva E.V., Moiseyev G.P., Tunitskaya V.L., Rusakova E.E., Kochetkov S.N., Gritsenko O.M., Gromova E.S., van Aerschot A., Herdewijn P. // *Collection. Special Issue*. 1999. V. 2. P. 141–144.

## Periodate Oxidation in Chemistry of Nucleic Acids: Dialdehyde Derivatives of Nucleosides, Nucleotides, and Oligonucleotides (Review)

B. S. Ermolinsky and S. N. Mikhailov<sup>#</sup>

*Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 32, Moscow, 117984 Russia*

The employment of periodate oxidation in the chemistry of nucleic acids and their components is reviewed. The reaction mechanism, structural requirements to substrates, and synthesis of dialdehyde derivatives of nucleosides, nucleotides, and oligonucleotides are discussed in the first part. The second part involves chemical, physicochemical, and biological properties of the dialdehyde derivatives, as well as their use for the affinity modifications of proteins.

*Key words: dialdehyde derivatives of nucleosides, nucleotides, and oligonucleotides; periodate oxidation*

---

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed; phone: +7 (095) 135-9733;  
e-mail: smikh@genome.eimb.relarn.ru.

For the full text of English translation of this article, see *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2000, vol. 26, no. 7. It is also available (free) in PDF format through the Web Site <http://www.maik.rssi.ru/>.