



УДК 547.963.32.07

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

IX*. УЧАСТИЕ ФОСФИНАТНОГО АНАЛОГА ПЕПТИДИЛАДЕНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ДОНОРНОЙ РЕАКЦИИ РИБОСОМ

*Яковлева Г. М., Тарусова Н. Б., Викторова Л. С.,
Буханова М. К., Хожутов Р. М.*

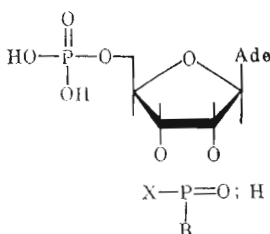
Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва

Синтезированы фосфонатный и фосфинатный аналоги 2'(3')-O-(N-ацетилметионилглицил)аденозин-5'-фосфата — одного из «минимальных» доноров рибосом. Фосфинатный аналог проявлял субстратные свойства в реакции, катализируемой рибосомами. Показано образование пептида с неприродной P-N-связью, идентифицированного сравнением с соединением, полученным синтетически.

Использование «минимальных» субстратов рибосом и их аналогов в реакциях, рассматриваемых как адекватные модели полной реакции рибосом, позволило исследовать ряд закономерностей функционирования рибосом и механизма действия пептидилтрансферазного центра (ПТЦ). В частности, было установлено, что наряду с амидной связью в рибосомах могут быть образованы эфирные, тиоэфирные и тиоамидные связи [2].

Нами было показано, что фосфонатные аналоги формиламиноациладениловой кислоты (Ia) обладают родством к донорному участку рибосом и ингибируют катализируемое рибосомами ацилирование Phe-tРНК [3].

Настоящая работа посвящена синтезу фосфорорганических аналогов одного из активных «минимальных» доноров пептида в рибосомах, 2'(3')-O-(N-ацетилметионилглицил)аденозин-5'-фосфата, а именно фосфонатного (I) и фосфинатного (II).



(Ia): X = OH, R = CHONHCH(CH₂SCH₂CH₂)—

(I): X = OH, R = CH₃CONHCH(CH₃SCH₂CH₂)CONHCH₂—

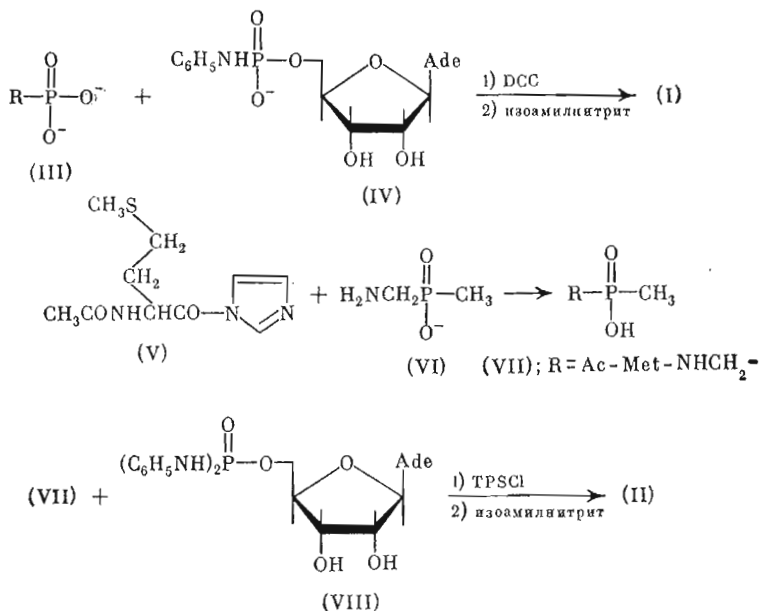
(II): X = CH₃, R = CH₃CONHCH(CH₃SCH₂CH₂)CONHCH₂—

* Сообщение VIII см. [1]. Принятые сокращения: ПТЦ — пептидилтрансферазный центр; DCC — дициклогексилкарбодиимид; TPSCl — триизопропилбензолсульфохлорид; pA-(fMet) — 2'(3')-O-(N-формилметионил)аденозин-5'-фосфат.

Соединение (II) содержит нейтральный фосфорорганический фрагмент, имитирующий переходное состояние сложноэфирной группы и обладающий достаточной реакционной способностью при одновременном сохранении сродства (II) к ПТЦ. При выборе структуры соединения (II) учитывалось, что из фосфинатных аналогов α -аминокислот одним из доступных является аналог глицина (VI, схема 1) [4].

Соединение (I) было необходимо в качестве модельной структуры. Синтез его был осуществлен по схеме 1 из ацетилметиониламинометилфосфоновой кислоты (III) [1] и анилида аденозин-5'-фосфата (IV).

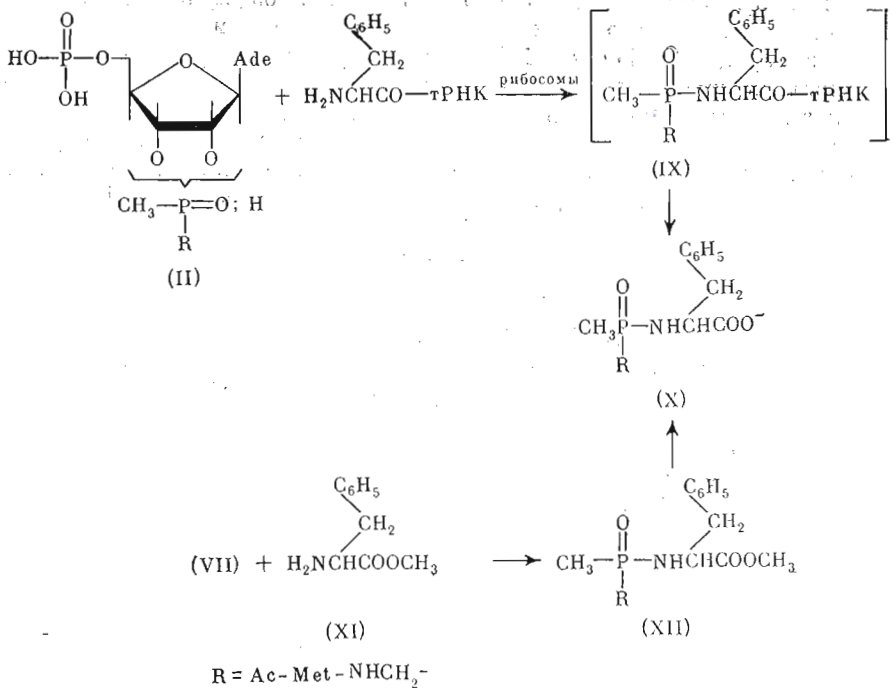
С х е м а 1



Более сложной задачей оказалось получение соединения (II) и его очистка. Необходимая для синтеза N-ацетилметиониламинометил(P-метил)фосфиновая кислота (VII) была приготовлена из соединения (VI) и N-(N-ацетилметионил)имидазола (V). Далее соединение (VII) конденсировали в присутствии TPSCl с дианилидом аденозин-5'-фосфата (VIII), синтез которого был разработан на основе работы [5].

Строение соединений (I) и (II), которые представляли собой смеси изомеров, было подтверждено данными электрофореза и ТСХ, УФ- и ПМР-спектров, а для соединения (II) — также идентификацией продуктов гидролиза. Аналог (II) неустойчив в кислых и щелочных средах. Этим объясняется небольшой выход его при синтезе. В водном растворе при нейтральном pH аналог (II) медленно гидролизуеться до аденозин-5'-фосфата и соединения (VII).

На основании данных для известных фосфонатных аналогов, например (Ia) [3], можно было ожидать достаточного сродства аналога (II) к донорному участку рибосом. Таким образом, соединение (II) могло бы оказаться обратимым конкурентным ингибитором, или, благодаря активности фосфиноэфирной связи, ковалентно связываться с функциональными группами ПТЦ, или быть субстратом нормальной реакции транспептидации. В последнем случае можно было бы ожидать образования модифицированной пептидил-тРНК, ацилированной аналогом трипептида с P-N-связью (IX) (схема 2). Омыление такой модифицированной пептидил-тРНК приводило бы к отщеплению аналога трипептида (X), как при гидролизе нормальных пептидил-тРНК [6].



Таким образом, для изучения донорных свойств соединения (II) было целесообразно получить независимым путем аналог пептида (X), оценить его устойчивость и возможность его обнаружения и выделения из инкубационной смеси. Из производного (VII) и метилового эфира фенилаланина (XI) по ранее разработанной методике [4] был получен защищенный аналог (XII), строение которого было доказано данными ПМР-спектра и идентификацией продуктов гидролиза (схема 2). При омылении аналога (XII) было получено соединение (X), для которого, как и вообще для фосфоамидов, характерна неустойчивость в кислой среде.

Тем не менее оказалось возможным извлекать соединение (X) из водных растворов без заметных потерь, осторожно подкисляя реакционную смесь до pH 1 и быстро экстрагируя фосфоамид (X) этилацетатом. В соответствии с этим были внесены изменения в стандартную методику обработки рибосомной донорной реакции [6].

В серии опытов по изучению субстратных свойств (II) в рибосомной реакции транспептидации с использованием в качестве акцептора пептида [^{14}C]Phe-tRNA был обнаружен радиоактивный материал в органической фазе. При помощи ТСХ было показано, что радиоактивным продуктом реакции является [^{14}C]-аналог (X) (рис. 1, 2). Как видно из рис. 1, аналог (II) менее активен в качестве донора пептида, чем pA-(Met). Однако аналог (II) представлял собой смесь изомеров, которые могли значительно различаться по субстратным свойствам в рибосомной реакции; при этом субстратные свойства наиболее активного из изомеров (II) и «минимального» донора могли быть в действительности более близкими.

Известно, что в присутствии цитидин-5'-фосфата реакция транспептидации с участием «минимального» донора протекает гораздо эффективнее [7], что было объяснено активацией промежуточных комплексов с превращением их в продуктивные [8]. В случае аналога (II) добавление цитидин-5'-фосфата не только не стимулировало, но даже подавляло реакцию (рис. 1). Хотя для выяснения такого действия цитидин-5'-фосфата необходимы дополнительные исследования, нельзя заранее исключать возможность того, что в присутствии цитидин-5'-фосфата изменяется суб-

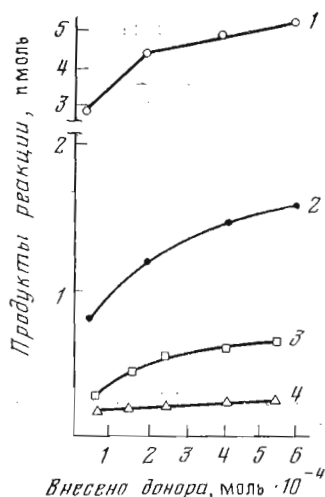


Рис. 1

Рис. 1. Пептидодонорная активность при различных концентрациях доноров пептида: 1 — pA-(fMet)+pC ($M \cdot 10^{-3}$), 2 — pA-(Met), 3 — соединение (II), 4 — соединение (II)+pC ($M \cdot 10^{-3}$)

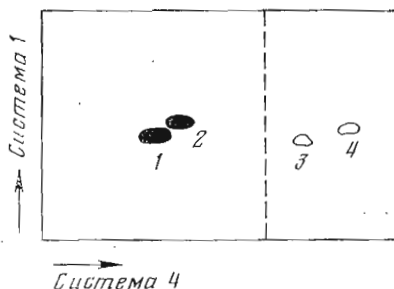


Рис. 2

Рис. 2. Обнаружение при помощи ТСХ аналога пептида (X) в реакции аналога (II) и [¹⁴C]Phe-тРНК. 1 и 2 — зоны радиоактивного материала при анализе продуктов реакции; 3, 4 — контрольные образцы Phe (3) и соединения (X) (4) в системе 1

стратная специфичность ПТЦ, что и является причиной ингибирования реакции с участием аналога (II).

Одним из критериев адекватности реакции с «минимальным» донором и полной рибосомной реакции является одинаковая чувствительность к действию антибиотиков, блокирующих в обоих случаях образование пептидной связи [9]. Хлорамфеникол и линкомицин ингибировали катализируемую рибосомами реакцию аналога (II) с [¹⁴C]Phe-тРНК (таблица). Следовательно, аналог (II) заменял «минимальный» субстрат, что приводило к образованию неприродной фосфиноамидной связи. Кроме того, для реакции с его участием были характерны те же особенности, что и для нормальной донорной реакции.

При описании общих свойств ПТЦ как каталитической системы достаточно распространено сравнение с функционированием активного центра ферментов. Подобная аналогия подразумевает, очевидно, что ПТЦ, как и ферментам, свойственны высокие скорости превращений, субстратная специфичность и избирательность по типу катализируемой реакции. Исследование поведения аналога (II) в донорной реакции могло бы установить, насколько строгой в случае ПТЦ является эта избирательность.

Подобного рода исследование было проведено недавно для аминоксил-тРНК-синтетаз, катализирующих синтез сложноэфирной связи между аминокислотой и тРНК с промежуточным образованием аминоксиладенилатов. Были получены фосфорорганические аналоги последних, ангидриды аминокислотных кислот и аденозин-5'-фосфата, которые обладали активной ангидридной связью и высоким сродством к ферменту, но не являлись субстратами катализируемого синтетазами аминокислирования тРНК [10]. Тем самым было показано, что эти ферменты, которые катализируют реакции нуклеофильного замещения у sp^2 -атома углерода, не способны ускорять те же самые превращения у тетраэдрического атома фосфора.

В противоположность этому для ПТЦ субстратом нормальной донорной реакции оказался эфир фосфиновой кислоты (II), что позволяет пред-

Ингибирование антибиотиками пептидонорной активности аналога (II)

Реакция	Относительный выход продукта реакции (X)	
	имп/мин	%
(II) + [¹⁴ C]Phe-тРНК	650	100
То же + линкомицин (M·10 ⁻³)	32	4,9
То же + хлорамфеникол (M·10 ⁻³)	26	3,8

полагать существенные различия в механизме функционирования ПТЦ и активного центра ферментов, в частности определяющую роль пространственного фактора при образовании пептидной связи в ПТЦ рибосом.

Экспериментальная часть

В синтезах использованы аденозин- и цитидин-5'-фосфаты и метиловый эфир фенилаланина (Reanal, Венгрия), DEAE-целлюлоза (Whatman, Англия), пластинки для ТСХ «Silufol UV₂₅₄» (ЧССР) и «Kieselgel 607₂₅₄» (Merck, ФРГ). Хроматографические системы: изопропанол — NH₄OH — вода, 7:1:2 (1); *n*-бутанол — вода — AcOH, 5:3:2 (2); хлороформ — этанол, 9:1 (3); *трет*-амиловый спирт — пиридин — вода, 5:2:3 (4). Буфер для электрофореза: 0,1 М Na-ацетатный буфер, pH 4,1. Градиент напряжения при электрофорезе 69 В/см, время 30 мин. Значения электрофоретической подвижности приведены по отношению к подвижности аденозин-5'-фосфата. УФ-спектры снимали на спектрофотометре «Specord» (ГДР), ИК-спектры — на «Specord 71 JR» в вазелиновом масле. Спектры ПМР снимали на приборе XL-100-15 (Varian, США) в D₂O, химические сдвиги приведены в шкале δ, внутренний стандарт — *трет*-бутанол, рабочая частота 100 МГц.

70S рибосомы *E. coli* штамма MRE-600, не содержащие примесей 50S частиц, выделяли с помощью центрифугирования в зональном роторе в градиенте плотности сахарозы по описанному методу [11]. Препарат [¹⁴C]Phe-тРНК получали ферментативным аминокцилированием суммарной тРНК из *E. coli* в L-[¹⁴C]фенилаланином с уд. акт. 522 мКи/ммоль (Amersham, Англия) по методу [12]; 1 пмоль [¹⁴C]Phe-тРНК соответствовал 1050 имп/мин. Радиоактивность просчитывали на счетчике SL-40 (Intertechnique, Франция).

2' (3')-O-(*N*-ацетилметиониламинометилфосфонил)аденозин - 5' - фосфат (I). 0,2 г (0,7 ммоль) соединения (III) в виде трибутиламмонийной соли 5—6 раз упаривали с пиридином для удаления следов воды, растворяли в 5 мл абс. пиридина, добавляли 0,42 г (0,6 ммоль) вещества (IV) в 5 мл абс. пиридина, затем при 0° С 0,6 г (2,3 ммоль) DCC. Смесь перемешивали 100 ч при 20° С, фильтровали, фильтрат разбавляли водой и экстрагировали эфиром; водный слой упаривали досуха (15 мм рт. ст.) К остатку добавляли 12 мл смеси изоамилнитрит — пиридин — AcOH, 2:1:1, через 10 ч упаривали до 3 мл, прибавляли 20 мл эфира, осадок отделяли, растворяли в 100 мл воды и наносили на колонку с DEAE-целлюлозой (300 мл, HCO₃⁻-форма). Колонку промывали 1 л 50% этанола. Элюирование проводили в градиенте NH₄HCO₃ (1 л 30% этанола в смесителе, 1 л 0,25 М NH₄HCO₃ в 30% этаноле в резервуаре). УФ-поглощающие фракции (концентрации NH₄HCO₃ от 0,17 до 0,20 М) были упарены при 15 мм рт. ст., остаток 2—3 раза упаривали с водой и этанолом. Выход аналога (I) 190 мг (40%), считая на соединение (IV). R_f 0,2 (система 1), E_{рд} 2,4; λ_{макс} 260 нм (ε 14900), λ_{мин} 230; D_{280/260} 0,28; D_{250/260} 0,84.

ПМР-спектр (δ , м.д.; J , Гц): 2,01 с (3H, CH₃S); 2,1 с (3H, CH₃CO); 2,75 т, J 6 (2H, CH₂S); 3,68 д, J 11 (2H, CH₂P); 8,33 с (1H, 2-H); 8,7 с (1H, 8-H).

N-Ацетилметиониламинометил(*P*-метил)фосфиновая кислота (VII). Раствор соединения (V), полученного из 0,86 г *N*-ацетилметионина и 0,89 г карбонилдимидазола в 1 мл абс. диметилформамида, добавляли к раствору 0,63 г аммонийной соли вещества (VI) [4] в 1 мл воды тремя равными порциями последовательно через 1 ч при перемешивании. Растворитель удаляли в вакууме (2 мм рт. ст.), к остатку добавляли 20 мл воды и 30 мл смолы дауэкс 50W×8 в H⁺-форме до pH 3; после отделения смолы фильтрат экстрагировали этилацетатом, водный слой нейтрализовали NH₄OH до pH 8, воду упаривали в вакууме и остаток растворяли в 10 мл этанола. Выделившуюся при кристаллизации аммонийную соль (VI) отделяли, фильтрат упаривали. Далее очистку проводили на смоле дауэкс 2 (CH₃COO⁻-форма). Колонку промывали 300 мл 1 М AcOH, водой до pH 7 и 2 М NaOH. Щелочной элюат нейтрализовали дауэксом 50W×8 до pH 8, смолу отделяли, фильтрат упаривали при 15 мм рт. ст. Остаток растворяли в этаноле (1 мл), добавляли 20 мл эфира, осадок отфильтровывали. Выход соединения (VII) 0,57 г (47%), считая на соединение (VI). R_f 0,53 (система 2). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1550, 1640 (CONH). ПМР-спектр (δ , м.д.; J , Гц): 1,28 д, J 14 (3H, CH₃P); 2,01 с (3H, CH₃S); 2,1 с (3H, CH₃CO); 2,75 т, J 6 (2H, CH₂S); 3,54 д, J 10 (2H, CH₂P); 4,62 д, J 6 (CHNH).

Дианилид аденозин-5'-фосфата (VIII). К раствору 2,6 г (4 ммоль) N⁶, O², O³-триацетиладенозин-5'-фосфата и 5,2 г (20 ммоль) Ph₃P в 15 мл абс. пиридина добавляли 3,7 мл (40 ммоль) PhNH₂ и 1,93 мл CCl₄. Через 2 ч к реакционной смеси добавляли 20 мл воды, раствор упаривали, остаток экстрагировали бензолом, экстракт промывали водой (20 мл×3), сушили MgSO₄ и упаривали. Очистку проводили на колонке с силикагелем (4×20 см). Смесь в CHCl₃ наносили на колонку и промывали CHCl₃, а затем смесью CHCl₃ с этанолом (9:1). Фракции элюата, содержавшие ацетилированный продукт (VIII), промывали водой, сушили MgSO₄, упаривали до 10 мл, добавляли 150 мл петролейного эфира, осадок отделяли. Выход 1,68 г (60%), R_f 0,56 (система 3), λ_{max} : 215, 230, 273 нм.

К 500 г полученного вещества в 5 мл диоксиана добавляли 5 мл 2 М NaOH; через 3 ч раствор нейтрализовали дауэксом 50W×8 (H⁺-форма), смолу отделяли, промывали водой, 30% пиридином, фильтраты упаривали досуха, растворяли в 2 мл абс. пиридина, добавляли 20 мл абс. эфира и выпадающий осадок отделяли фильтрацией. Выход соединения (VIII) 310 мг (86%), R_f 0,13 (система 3), т.пл. 129–130°С, λ_{max} : 214, 232, 265 нм. Вычислено, %: С 53,00; Н 4,83; N 19,40; P 6,24. C₂₂H₂₄O₅N₇P. Найдено, %: С 52,06; Н 4,88; N 19,31; P 6,25.

2' (3')-O-[*N*-ацетилметиониламинометил(*P*-метил)фосфинил]аденозин-5'-фосфат (II). К раствору 350 мг (1,1 ммоль) вещества (III) в 4 мл абс. пиридина добавляли 510 мг (1 ммоль) дианилида (VIII) и 1,5 г TPSCI и перемешивали 24 ч при 20°С. К реакционной массе добавляли 150 мл эфира, осадок отделяли, растворяли в 30 мл воды, добавляли (C₂H₅)₃N до pH 8 (5°С), фильтровали и фильтрат лиофильно высушивали. Получали 400 мг дианилида (II), R_f 0,3 (система 2). Для удаления анилидной защиты полученное вещество растворяли в 10 мл смеси изоамилнитрит — пиридин — AcOH, 2:1:1, через 10 ч упаривали при 2 мм рт. ст. до 2 мл и добавляли 30 мл эфира. Осадок отделяли, промывали эфиром, растворяли в 2 мл абс. спирта. Выпавший при охлаждении осадок (0°С) отделяли. Выход 100 мг (32%, считая на соединение (VIII)). По данным ТСХ, препарат содержал дианилид (II) с примесью аденозин-5'-фосфата, R_f соответственно 0,39 и 0,14 (система 1). Для проведения электрофореза и снятия УФ-спектров вещество (II) было элюировано с хроматограмм. E_{pH} 1, λ_{max} 260 нм, $D_{280/260}$ 0,21, $D_{250/260}$ 0,82. ПМР-спектр (δ , м.д.; J , Гц): 1,65 д, J 14 (CH₃P); 2,01 с (CH₃S); 2,64 т, J 6 (CH₂S); 3,9 д, J 8 (CH₂P); 8,46 с (2-H); 8,7 с (8-H).

В 2 М НСl соединение (II) полностью гидролизовалось за 10 мин до аденозин-5'-фосфата и (III), идентифицированных ТСХ. В 10% NH₄OH $\tau_{1/2}$ для соединения (II) составляло 15 мин. В водном растворе (рН 7) $\tau_{1/2}$ составляло 70 ч.

N-Ацетилметиониламинометил(*P*-метил)фосфиниламид фенилаланина (X). К раствору 212 мг (0,75 ммоль) вещества (VII) и 757 мг (3,7 ммоль) метилового эфира фенилаланина (XI) в 4 мл абс. пиридина добавляли 620 мг DCC и перемешивали 30 ч. Пиридин упаривали при 15 мм рт. ст., остаток экстрагировали 20 мл эфира, эфирный раствор приливали к 80 мл петroleйного эфира; переосаждение повторяли до отсутствия реакции на нингидрин. Выход соединения (XII) 120 мг (39%), R_f 0,5 (система 1), 0,85 (система 2). ПМР-спектр (δ , м.д.; J , Гц): 1,54 д, J 15 (3H, CH₃P); 2,01 с (3H, CH₃S); 2,64 т, J 6 (2H, CH₂S); 3,78 д, J 10 (2H, CH₂P); 3,83 с (3H, CH₃OCO).

Гидролиз соединения (XII) в 1 М НСl в смеси диоксан — вода (1 : 1) за 1 ч приводит к соединениям (VII) и (XI).

100 мг соединения (XII) растворяли в 1 М NaOH в смеси диоксан — вода, 1 : 1, через 20 мин раствор нейтрализовали дауэксом 50W×8 (пиридиниевая форма) до рН 8, смолу отделяли и фильтрат лиофильно сушили. Выход фосфоамида (X) 85 мг (89%), R_f 0,6; 0,4 и 0,7 (соответственно в системах 1, 3 и 4). Гидролиз соединения (X) 1 М НСl за 1 ч приводил к соединению (VII) и фенилаланину, идентифицированным при сравнении с соответствующими образцами двухмерной ТСХ в системах 1 и 4.

Определение пептидонорной активности. Методика проведения донорной реакции приведена ранее [6]. Реакцию аналога (II) с Phe-тРНК осуществляли по этому методу с некоторыми изменениями, определяемыми свойствами соединений (II) и (X). Реакционная смесь содержала в объеме 0,1 мл 0,06 М трис-буфер, 0,4 М KCl, 0,02 М MgCl₂, 20 пмоль [¹⁴C]Phe-тРНК и донор пептида или аналог донора (II) в количествах, указанных на рис. 1. После добавления 0,1 мл MeOH (50% от общего объема смеси) пробы инкубировали 1 ч при 30° С. Реакцию проводили без цитидин-5'-фосфата и с добавлением его. Реакцию останавливали, добавляя 50 мкл 3 М NaOH. После щелочного гидролиза (20 мин, 37° С) к смеси прибавляли 200 мкл 5 М H₂SO₄, приливали 3 мл этилацетата, быстро встряхивали, отделяли органический слой и сушили Na₂SO₄. Аликвоты по 1,5 мл просчитывали в 15 мл смеси PPO-POPOP-толуоловый сцинтиллятор — метилцеллолозольв (2 : 1) (результаты см. на рис. 1 и в таблице). Идентификацию продукта (X) осуществляли двухмерной хроматографией в системах 1 и 4 на пластинке «Kieselgel 607₂₅₄». Для этого к инкубационной смеси после щелочного гидролиза добавляли 50 мкл смолы дауэкс 50W×8 (пиридиниевая форма), пробы центрифугировали в течение 2 мин при 5000 об/мин и надосадочную жидкость наносили на пластинку (12×12 см). После хроматографии пластинку разрезали на квадраты (0,5×0,5 см) и каждый просчитывали в 5 мл толуолового сцинтиллятора. При хроматографии контрольных проб без донора или пробы, содержащей 1 ммоль линкомицина, радиоактивный материал имел подвижность, совпадающую с подвижностью свободного фенилаланина, образующегося при щелочном гидролизе непрореагировавшей [¹⁴C]Phe-тРНК. При обычной обработке проб (экстракция этилацетатом) этот радиоактивный материал составляет тот уровень фона, который вычитается из счета радиоактивности каждой пробы. Когда в качестве донора использовали соединение (II), часть радиоактивной метки по хроматографической подвижности соответствовала фону, а часть имела подвижность, идентичную подвижности образца вещества (X) в системах 1 и 4 (см. рис. 2).

ЛИТЕРАТУРА

1. Тарусова Н. Б., Гандурина И. А., Жуков Ю. Н., Яковлева Г. М., Хомутов Р. М. (1979) Изв. АН СССР. Сер. хим., 1596-1599.
2. Kravetsky A. A., Kukhanova M. K. (1979) Prog. in Nucl. Acid Research and Mol. Biol., 23, 1-51.
3. Тарусова Н. Б., Куханова М. К., Хомутов Р. М. (1978) Биоорг. химия, 4, 1175-1179.
4. Popoff J. C., Huber L. K., Blook B. P., Morton R. D., Kintan R. P. (1963) J. Org. Chem., 28, 2998-3001.
5. Мишенина Г. Ф., Самуков В. В., Семенова Л. Н., Шубина Т. Н. (1978) Биоорг. химия, 4, 1137-1139.
6. Cerna J., Rychlik I., Kravetsky A. A., Gottikh B. P. (1973) FEBS Lett., 37, 188-192.
7. Kravetsky A. A., Victorova L. S., Kotusov V. V., Kukhanova M. K., Treboganov A. D., Tarusova N. B., Gottikh B. P. (1976) FEBS Lett., 62, 101-104.
8. Kukhanova M. K., Victorova L. S., Burd S. V., Gottikh B. P., Kravetsky A. A., Sprinzi M. (1980) FEBS Lett., in press.
9. Victorova L. S., Kotusov V. V., Azhayev A. V., Kravetsky A. A., Kukhanova M. K., Gottikh B. P. (1976) FEBS Lett., 68, 215-218.
10. Biriukov A. I., Ishmuratov B. Kh., Khomutov R. M. (1978) FEBS Lett., 91, 249-252.
11. Бреслер С. Е., Власов Г. П., Кириллов С. В., Махно В. И., Семенов И. П. (1975) Докл. АН СССР, 220, 719-721.
12. Stulberg M. P. (1967) J. Biol. Chem., 242, 1060-1064.

Поступила в редакцию
27.V.1980

BIOLOGICALLY ACTIVE PHOSPHOORGANIC SUBSTANCES. IX. PARTICIPATION OF PHOSPHINATE ANALOG OF PEPTIDYLADENYLIC ACID IN THE DONOR REACTION OF *E. coli* RIBOSOMES

YAKOVLEVA G. M., TARUSOVA N. B., VICTOROVA L. S.,
KUKHANOVA M. K., KHOMUTOV R. M.

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

A synthesis was realized of the phosphonate and phosphinate analogs of 2'(3')-O-(N-acetylmethionylglycyl)adenosine 5'-phosphate, one of the «minimal» ribosome donors. Phosphinate analog manifested substrate properties in the reaction with [¹⁴C]Phe-tRNA catalyzed by *E. coli* ribosomes. The formation of a peptide having unnatural P-N bond was proved by comparing with the synthetic compound.