



УДК 547.963.32.057:542.95

**БЫСТРЫЙ АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ СИНТЕЗ НА БУМАЖНЫХ ДИСКАХ ОЛИГОДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДОВ, СОСТАВЛЯЮЩИХ ПРОМОТОРНЫЙ ФРАГМЕНТ ГЕНОМА ВИРУСА ОСПОВАКЦИНЫ**

*Ломагин А. И., Ястребов С. И., Никулин А. Е.,  
Буличков В. А., Попов С. Г.*

*Всесоюзный научно-исследовательский институт молекулярной биологии,  
пос. Кольцово Новосибирской обл.*

Разработан способ оптимизации схемы синтеза серии олигомеров в одном реакторе автоматической установки. Преимущество предложенной схемы перед синтезом в четырех реакторах заключается в сокращении общего числа стадий конденсации и повышении экономичности процесса. По этой схеме на отечественной установке «Виктория-2» осуществлен быстрый химический синтез на бумажных дисках 16 олигодезоксирибонуклеотидов, составляющих промоторный фрагмент генома вируса осповакцины.

Развитие химико-ферментативного синтеза фрагментов ДНК, широко используемого в молекулярной биологии, во многом зависит от упрощения и ускорения химических методов синтеза олигонуклеотидов. Значительные успехи, достигнутые в последнее время в области химического синтеза фрагментов нуклеиновых кислот, связаны с развитием твердофазного метода синтеза олигонуклеотидов на порошкообразных носителях (см., например, литературу, цитируемую в работах [1–3]). Важное преимущество метода твердофазного синтеза заключается в возможности автоматизации. Однако синтез большого числа олигонуклеотидов этим методом требует значительных затрат времени и труда, так как каждый олигонуклеотид синтезируется, как правило, отдельно. Поэтому предложенный недавно метод синтеза на сегментных носителях, например на бумажных дисках [4, 5], представляется наиболее перспективным для быстрого получения большого числа олигонуклеотидов.

В первоначальном виде этот метод предлагался как ручной вариант одновременного синтеза в четырех реакционных сосудах (реакторах). В этом случае схема синтеза при наращивании олигонуклеотидных цепей с помощью защищенных мономеров очень проста: в каждом цикле наращивания цепи бумажные диски распределяли в четыре группы для конденсации с Т, А, С и G-нуклеотидами (как, например, изображено на рис. 1*б*). Число циклов при этом определялось длиной олигомеров, а число конденсаций в 4 раза превышало число циклов (для олигомеров, имеющих одинаковую длину).

Основным недостатком метода является то, что все многократно повторяющиеся операции в нем выполняются вручную. Очевидно, что их автоматизация может упростить синтез на сегментных носителях, привести к дополнительной экономии времени, реактивов и человеческих ресурсов [6]. Однако установки для автоматического синтеза олигонуклеотидов (как отечественные, так и зарубежные) снабжены, как правило, одним реактором. Использование их для сегментного метода требует поиска оптимальной схемы синтеза.

В настоящей работе предложен простой способ выбора оптимальной схемы синтеза серии олигонуклеотидов в реакторе автоматической установки. Описано применение метода синтеза на сегментных носителях в

Принятые сокращения: TPS — трипропилабензолсульфохлорид, MeIm — N-метилимидазол, DMAPO — 4-N,N-диметиламинопиридин-1-оксид. Префикс «d» (дезокс) для краткости опущен.

Номер для конденсации	Номер стадии конденсации																																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37				
Т	+		+			+			+												+					+													+		
С						+					+												+					+												+	
А		+					+						+												+																+
В								+																																	+

а

б Т, А, Т, А, С, Т, А, Г, Т, А, С, А, Т, А, Г, С, Т, А, Г, С, Т, А, С, Г, А, Т, С, Г, Т, А, Г, С, А, Т, С, С, А, Т, Т, Г, Т, А, С, Г, А, Т, Г, С, Т, С, Г, А, Т, А, Г, Т, С, А, Т, С, Г, А, Т, А, С, Т, А, С, Т, А, С, Т, Т, С, Г, А, Т, А, Г, Т, С, А, Т, Г, С, А, Т, С, Г, А, Т, А, С, Т, А, С, Т, А, С, Т, Т, С, Г, А, Т, А, Г, Т, С, А, Т, Г, С, А, С, Г, Т, А, С, Т, А, С, Т, Г, А, С, Т, Г, С, А, С, Т, Т, Г

б

в Т, Г, Т, А, С, Г, А, Т, Г, С, Т, С, Г, А, Т, А, Г, Т, С, А, Т, С, Г, А, Т, А, С, Т, А, С, Т, А, С, Т, Т, С, Г, А, Т, А, Г, Т, С, А, Т, Г, С, А, Т, С, Г, А, Т, А, С, Т, Г, А, С, Т, Т, С, Г, А, Т, А, Г, Т, С, А, Т, Г, С, А, С, Т, А, С, Т, Г, А, С, Т, Т, С, Г, А, Т, А, Г, Т, С, А, Т, Г, С, А, С, Т, А, С, Т, Г, А, С, Т, Г, С, А, С, Т, Т, Г

в

Мономер для конденсации	Номер цикла паразивации цепи																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Т	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
С	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
А	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
В	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

в

г (Т, С, А, Г)<sub>14</sub> (Т, А) (Т, Г)Т

г

Рис. 1. Возможные схемы синтеза олигонуклеотидов (I) — (XVII): а — схема синтеза в одном реакторе, полученная при анализе последовательностей олигомеров на один шаг; б — условная запись этой схемы; в, г — условная запись вариантов оптимальных схем синтеза, полученных при анализе последовательностей олигомеров на четыре шага; д, е — схема синтеза олигонуклеотидов в четырех реакторах и ее условная запись. Знаком «+» обозначен мономер, выбранный для конденсации



Рис. 2. Первичная структура промоторного фрагмента генома вируса осповакцины (а, стрелками указано разделение на олигомеры) и 16 олигодезоксинуклеотидов, синтезированных модифицированным способом на сегментных носителях (б). Объединены нуклеотиды, ковалентно закрепленные на бумажных дисках; в качестве примера подчеркнуты мономеры, использованные для одновременного синтеза на первой (-), второй (=) и третьей (≡) стадиях конденсации. Звездочкой отмечены олигомеры, не входящие в структуру промоторного фрагмента, но необходимые для последующих экспериментов

модифицированном варианте для быстрого получения олигодезоксирибонуклеотидов, составляющих промоторный фрагмент генома вируса осповакцины (рис. 2), который предполагается использовать для создания гибридного вакцинного штамма против вируса гепатита В [7].

Наиболее простой способ, позволяющий оптимизировать синтез серии олигонуклеотидов в одном реакторе, заключается в анализе целевых последовательностей на один шаг (т. е. звено) в направлении синтеза. Олигонуклеотиды, которые на данной стадии конденсируются с одним и тем же мономером, объединяют в четыре группы (для Т, С, А и G-мономеров). Для конденсации выбирается группа, содержащая наибольшее число олигомеров (см., например, рис. 1а). Если число олигомеров в нескольких группах совпадает, для конденсации выбирают ту, которая включает более длинные олигомеры.

Предложенный способ оптимизации схемы синтеза серии олигонуклеотидов в одном реакторе прост тем, что не требует вычислительной техники. Более глубокий анализ олигонуклеотидных последовательностей (например, на 4 шага в направлении синтеза), проводимый с помощью ЭВМ, приводит к дополнительному сокращению числа стадий конденсации и позволяет получать несколько вариантов оптимальных схем синтеза. Мы использовали предложенный способ для оптимизации схемы синтеза 16 олигодезоксирибонуклеотидов длиной 13—18 оснований; 13 из этих олигомеров составляют промоторный фрагмент генома вируса осповакцины (см. табл. 1 и рис. 1). Видно, что для синтеза в одном реакторе требуется 35—37 стадий конденсации, тогда как синтез в четырех реакторах потребовал бы 17 циклов наращивания цепи или 61 стадию конденсации. Отсюда следует, что синтез большого числа олигонуклеотидов в одном реакторе приведет к существенной экономии реагентов и растворителей. При этом очевидно, что контроль за одним реактором автоматической установки может легко осуществляться одним человеком, тогда как проведение четырех конденсаций одновременно в четырех реакторах потребует усилий нескольких человек.

В качестве дополнительной иллюстрации предложенного способа мы рассмотрели возможность оптимизации схемы синтеза олигонуклеотидов, составляющих ген интерферона α<sub>2</sub>; их химический синтез был описан ранее [8]. Как видно из табл. 1, и в этом случае однореакторная схема

Число стадий конденсации в синтезе олигонуклеотидов различными способами

Генетический элемент	Длина обеих цепей ДНК, число оснований	Длина олигомеров, число оснований	Число олигомеров	Число стадий конденсации в синтезе олигомеров			
				на порожкообразном носителе	на сегментных носителях		
					в 4 реакторах	в 1 реакторе при анализе на 1 шаг	на 4 шага
Промоторный фрагмент генома вируса осповакцины	238	13-18	16	222	61	37	35
Ген интерферона α2	1068	8-15	93	975	52	38	Не рассчитано
То же	1068	13-20	65	1003	74	53	48

синтеза приводит к существенному сокращению числа стадий конденсации. При разбивке гена интерферона α2 на более длинные олигомеры (13-20 оснований) число стадий заметно возрастает. Сравнение числа стадий конденсации для олигомеров различной длины показывает, что для синтеза большого числа олигонуклеотидов в одном реакторе длина олигомеров не должна превышать 15 оснований.

Для химического синтеза 16 олигодезоксирибонуклеотидов промоторного фрагмента мы выбрали схему из 36 стадий конденсации (рис. 1а), полученную нами как один из вариантов при оптимизации синтеза. Положительное отличие ее от самой короткой схемы из 35 стадий конденсации (рис. 1в) состоит в том, что на двух стадиях конденсации появляется возможность осуществить одновременный синтез нескольких олигомеров с помощью димерных блоков. Это позволило сократить общее число стадий конденсации для этих олигомеров (табл. 2) и тем самым облегчить их хроматографическое выделение.

Синтез осуществляли по аналогии с описанным ранее способом [6]. В качестве конденсирующего реагента использовалась смесь TPS, DMAPO

Таблица 2

Условия синтеза и выходы олигодезоксирибонуклеотидов (I)-(XVI)

Олигонуклеотид	Число стадий конденсации	Количество иммобилизованного 3'-концевого нуклеозида		Выход олигонуклеотида после ВЭЖХ			
		мкмоль/г	мкмоль/диск	ОЕ <sub>260</sub>	мкмоль	% *	средний на стадию конденсации, %
GTCGATTGGTTGGATTT (I)	15	255	5,76	9,8	0,05	0,9	74
TTGTCATATTTATCGTT (II)	15	255	6,12	18,9	0,11	1,8	76
CTCTAAATGTCTTCG (III)	13	191	4,24	17,2	0,11	2,6	76
AACCAATCGACTGCA (IV)	13	231	5,36	20,4	0,12	2,2	75
AATTCGAAGACATTT (V)	14	255	5,99	33,0	0,19	3,2	78
TGTAACATCGGTAC (VI)	13	200	4,46	15,3	0,10	2,2	75
GGGTAATTCATTTAT (VII)	12	255	5,79	35,0	0,23	3,9	76
TGTGATAAATGAAT (VIII)	13	255	6,04	16,9	0,11	1,9	74
ACCCGTACCGATGT (IX)	13	255	5,89	10,8	0,07	1,3	72
AGAGAACTTTTTTT (X)	11	255	6,14	31,0	0,19	3,1	73
TACAAACGATAATA (XI)	12	231	5,57	39,6	0,22	4,0	76
CACAAAAAAACTT (XII)	12	255	5,69	63,0	0,35	6,2	79
TAGACAAAAATCC (XIII)	11	200	4,30	49,0	0,31	7,1	79
TTATCGAAATTAATAATAT (XIV)	15	255	5,89	34,3	0,16	2,7	79
GAATCCGCCAAAGCC (XV)	14	200	4,34	14,2	0,08	1,9	76
GAGACCATTTCTCGGC (XVI)	13	200	4,70	11,1	0,07	1,5	73

\* В расчете на 3'-концевое звено.

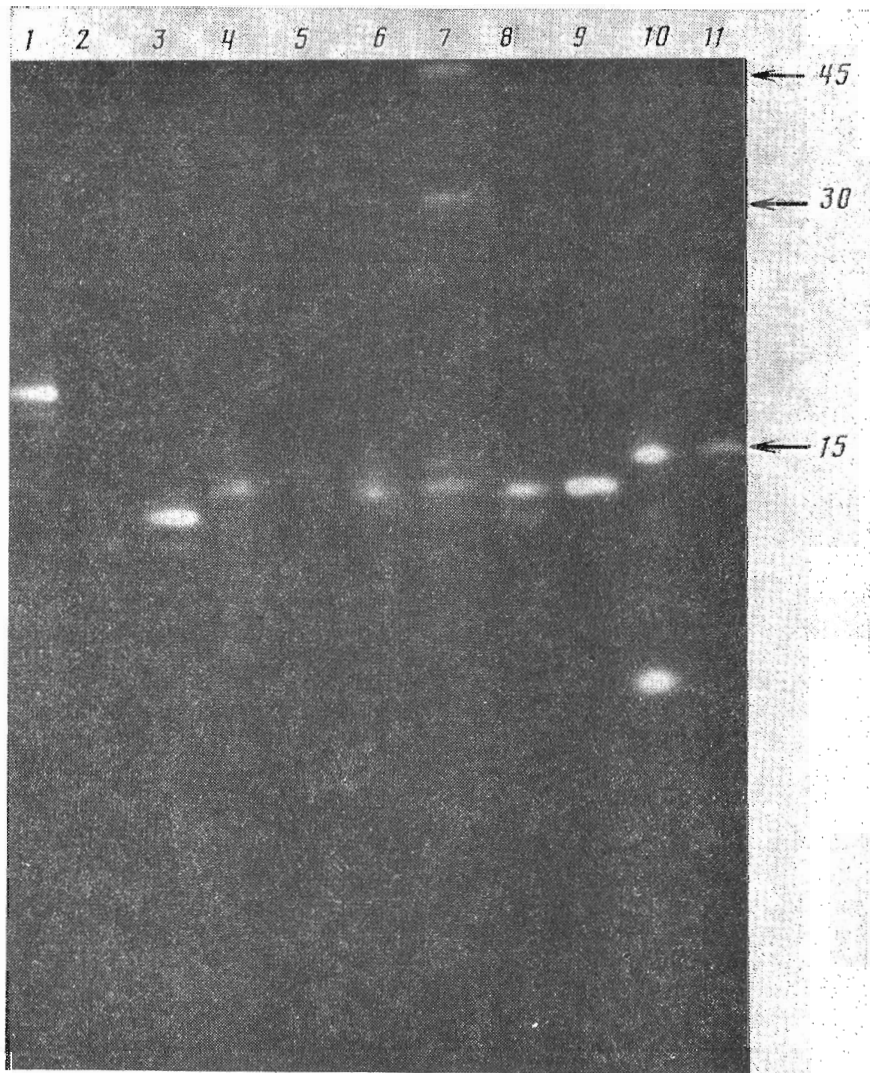


Рис. 3. Анализ электрофорезом в 20% ПААГ  $5'$ - $^{32}\text{P}$ -фосфорилированных реакционных смесей, полученных после полного удаления всех защитных групп (полосы 1-6, 8, 10), и олигонуклеотидов, очищенных с помощью ВЭЖХ (полосы 9, 11): 1 - (XIV); 2 - (XIII); 3 - (XII); 4 - (IX); 5 - (VII); 6 - (VI); 7 - синтетический маркер; 8, 9 - (XI); 10, 11 - (X). Справа указана длина олигомера в синтетическом маркере

и MeIm в мольном соотношении 1:2,5:3. Как было показано ранее, DMAPO эффективно катализирует реакцию образования межнуклеотидной связи, позволяя сократить продолжительность стадии конденсации на полимерных носителях до нескольких минут [2, 9]. Однако использование смеси TPS и DMAPO в автоматизированном синтезе олигонуклеотидов осложняется весьма ограниченной растворимостью DMAPO в сухих органических растворителях, а также тем, что при добавлении TPS к смеси защищенного мононуклеотида и DMAPO в абсолютном пиридине выпадает осадок. Использование смеси TPS, DMAPO и MeIm позволило улучшить общую растворимость реагентов без заметного снижения эффективности в реакциях межнуклеотидной конденсации. Время конденсации в синтезе 16 олигонуклеотидов с использованием такой смеси составляло 10 мин.

Последовательность операций в одном цикле параципирования цепи на установке «Виктория-2» аналогична описанной ранее [6]. Продолжительность промывок бумажных дисков растворителями (хлороформом, пири-

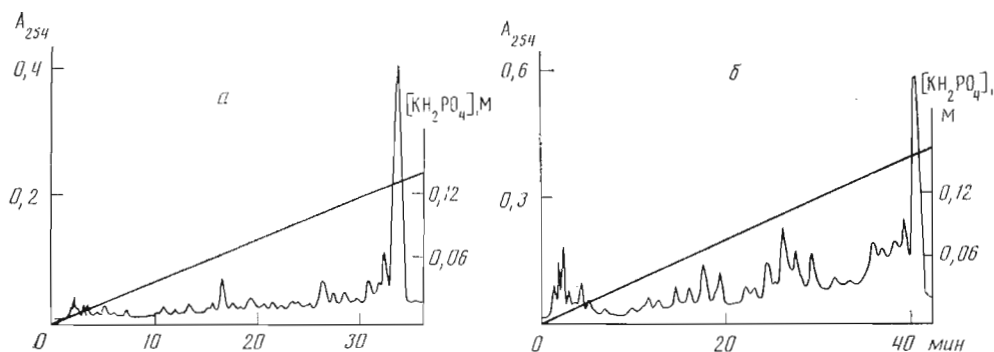


Рис. 4. Ионообменная ВЭЖХ реакционных смесей, полученных в синтезе олигонуклеотидов (XIII) (а) и (XIV) (б) после полного удаления защитных групп. Градиент 0,02–0,3 М  $\text{KН}_2\text{P}_4$  (рН 6,5) в 30%  $\text{MeCN}$ , скорость элюции 1,5 мл/мин

дином и абс. пиридином) и детритилирующим раствором (3% трихлоруксусной кислотой в хлороформе) в одном цикле составляла 35–40 мин в зависимости от числа дисков в реакторе и возрастала к концу синтеза до 50 мин вследствие заметного разбухания дисков в процессе синтеза\*. После конденсации диски промывали абсолютным пиридином, оставшиеся ОН-группы блокировали смесью  $\text{As}_2\text{O} - \text{MeIm} - \text{абс. пиридин}$  в объемном соотношении 1 : 2 : 10 в течение 5 мин [10]. Таким образом, общее время одного цикла не превышало 1 ч, а синтез всех олигонуклеотидов промоторного фрагмента был выполнен за 4,5 дня силами одного сотрудника. Следует отметить, что, поскольку достигнутая скорость синтеза определяется в основном числом стадий конденсации, синтез по оптимальной схеме более протяженных генетических элементов, например гена интерферона (38–48 стадий конденсации), в одном реакторе автоматической установки может быть выполнен также за несколько суток.

Отщепление синтезированных олигонуклеотидов от носителя и полное деблокирование основолабильных защитных групп проводили последовательной обработкой дисков 0,5 М *n*-нитробензальдоксимом лития в 80% водном пиридине и конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Диметокситриэтильную защитную группу удаляли 80% уксусной кислотой. Полученные реакционные смеси обессоливали на колонке с биогелем Р-2 и после фосфорилирования действием [ $\gamma$ - $^{32}\text{P}$ ]АТФ и полинуклеотидкиназы анализировали электрофорезом в полиакриламидном геле (рис. 3). Целевые продукты выделяли ионообменной ВЭЖХ, типичные хроматограммы реакционных смесей представлены на рис. 4. Выходы олигонуклеотидов (I)–(XVI) приведены в табл. 2. Последовательность оснований в синтезированных олигомерах подтверждена анализом по методу Максама – Гилберта (рис. 5). Следует отметить, что целевые олигонуклеотиды являются основными продуктами в реакционных смесях (рис. 3, 4). Мягкие условия удаления  $(\text{MeO})_2\text{Tr}$ -защитной группы перед конденсацией с помощью 3% трихлоруксусной кислоты в хлороформе обеспечили высокий выход аденозинбогатых олигомеров (XI)–(XIV). Большая нагрузка первого нуклеозида на носителях позволяла получить несколько десятков оптических единиц целевого продукта с одного бумажного диска.

Таким образом, показано, что автоматические установки с одним реактором могут использоваться для быстрого синтеза большого числа олигонуклеотидов на сегментных носителях. Оптимизация схемы синтеза в одном реакторе приводит к существенному сокращению числа стадий конденсации по сравнению с синтезом в четырех реакторах и повышению экономичности процесса в целом. Благодаря модификациям, заключающимся в выборе оптимальной схемы синтеза, автоматизации операций

\* Например, масса диска в синтезе тетрадекамера (VIII) после 13 стадий конденсации увеличилась вдвое.

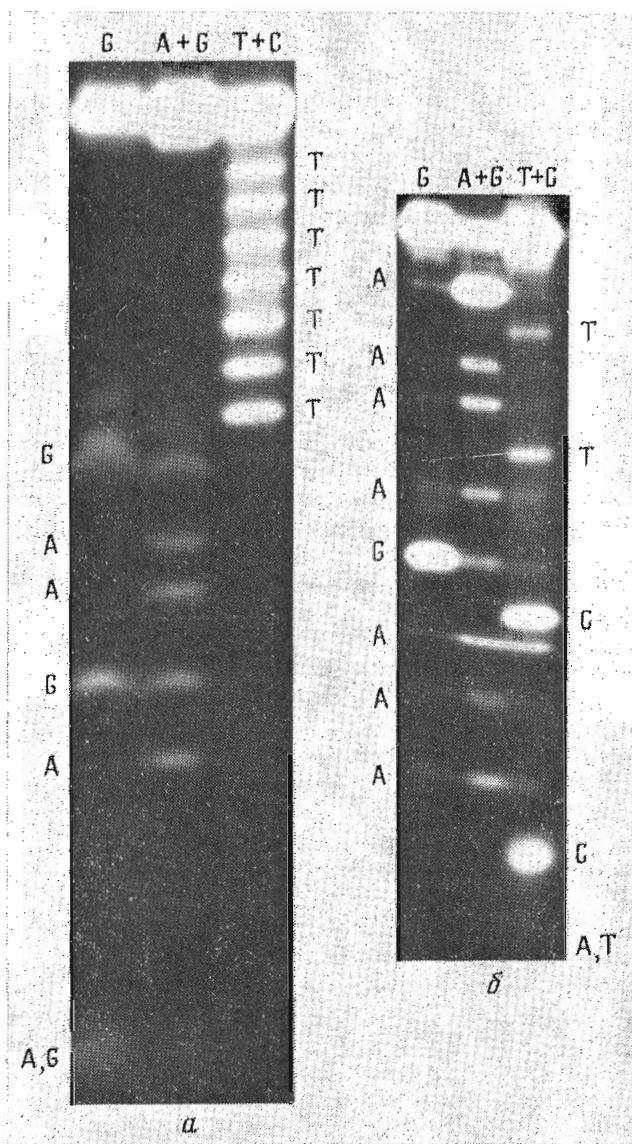


Рис. 5. Анализ последовательностей 5'-<sup>32</sup>P-фосфорилированных олигонуклеотидов (X) (а) и (XI) (б) по методу Максама - Гилберта

промывок бумажных дисков, использовании эффективного катализатора образования межнуклеотидной связи, достигнуто значительное ускорение и упрощение метода синтеза на сегментных носителях.

### Экспериментальная часть

В работе использовали дезоксирибонуклеозиды (НИКТИ БАВ, Бердск), N-метилимидазол (Fluka, Швейцария), 2,4,6-триизопропилбензолсульфохлорид отечественного производства. Защищенные нуклеотидные блоки получали по методике [11], 4-N,N-диметиламинопиридин-1-оксид - по способу [12].

В качестве носителя для твердофазного синтеза олигонуклеотидов использовали бумажные диски (Whatman, Англия) диаметром 1 см. Количество первого нуклеотида, присоединенного к носителю по аналогии с описанным способом [6], составляло 190-255 мкмоль/г, или 4-6 мкмоль на один диск.

Автоматизированный синтез проводили в реакторе колоночного типа на отечественной установке «Виктория-2» с модифицированной гидравлической схемой [1]. Синтезированные олигонуклеотиды выделяли ионообменной ВЭЖХ на хроматографе

Altex (модель 322, США), используя колонки (3,2×250 мм) с анионообменником «Полисил СА» [13].

Другие реагенты и методы эксперимента аналогичны описанным в работах [3, 6].

**Цикл синтеза на целлюлозном носителе.** Бумажные диски (1–10 штук согласно схеме синтеза), содержащие ковалентно присоединенный нуклеозид или растущую олигонуклеотидную цепь, помещали в реактор установки «Виктория-2». Через реактор пропускали растворители (пиридин, хлороформ, абс. пиридин) или 3%  $\text{Cl}_2\text{CCOON}$  в хлороформе со скоростью 100 мл/ч. Перед каждой последующей операцией реактор освобождался от растворителя или раствора продувкой осушенного воздуха в течение 10 с. После промывки дисков абсолютным пиридином в реактор с помощью шприца подавали 0,1 М раствор защищенного нуклеотидного блока (5–6 экв. в расчете на общее количество первого нуклеозида на дисках, взятых для синтеза на данной стадии), активированной смесью  $\text{TPS} - \text{DMAP} - \text{MeIm}$  (3; 7,5 и 9 экв. соответственно в расчете на защищенный нуклеотидный блок), в абсолютном пиридине. Диски с этим раствором выдерживали 10 мин, изредка встряхивая, после чего промывали абсолютным пиридином (2×2 мин) и в реактор подавали смесь  $\text{Ac}_2\text{O} - \text{MeIm} - \text{абс. пиридин}$  (в объемном соотношении 1 : 2 : 10). Через 5 мин диски промывали пиридином, хлороформом, реактор раскрывали и изменяли комбинацию дисков в соответствии со схемой синтеза, после чего повторяли операцию цикла.

**Деблокирование и выделение олигодезокси-нуклеотидов (I)–(XVI).** После проведения последней конденсации диски тщательно промывали пиридином (6×5 мл) и обрабатывали каждый отдельно 1,5 мл 0,5 М *n*-нитробензальдоксимата лития в 80% водном пиридине в течение 20 ч при 20° С, прибавляли 10 мл конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$  и выдерживали дополнительно 48 ч при 20° С. Носитель отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха, остаток обрабатывали 80% уксусной кислотой (5 мл) в течение 30 мин при 20° С и после упаривания обессоливали на колонке с биогеом Р-2. Деблокированные олигонуклеотиды (I)–(XVI) выделяли ионообменной ВЭЖХ на колонке с сильным анионообменником «Полисил СА» в градиенте концентрации калий-фосфатного буфера в 30% ацетонитриле. Фракции, содержащие целевой продукт, обессоливали на колонке с Lichrosorb RP-18 в градиенте ацетонитрила (5–20%) в 0,05 М триэтиламмонийацетате. Выходы синтезируемых олигомеров приведены в табл. 2.

Авторы выражают благодарность Т. П. Артамоновой и Н. К. Данилюк за помощь при анализе нуклеотидных последовательностей по методу Максама — Гилберта.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ломакин А. И., Ястребов С. И., Попов С. Г. Биоорган. химия, 1985, т. 11, № 7, с. 920–926.
2. Ломакин А. И., Ястребов С. И., Горбунов Ю. А., Самуков В. В., Попов С. Г. Химия природы, соедин., 1986, № 3, с. 386.
3. Ломакин А. И., Ястребов С. И., Попов С. Г. Биоорган. химия, 1986, т. 12, № 2, с. 213–219.
4. Frank R., Heikens W., Heisterberg-Moutsis G., Blöcker H. Nucl. Acids Res., 1983, v. 11, № 13, p. 4365–4377.
5. Matthes H. W. D., Zenke W. M., Grundström T., Staub A., Wintzerith M., Chambon P. EMBO J., 1984, v. 3, № 4, p. 801–805.
6. Ломакин А. И., Попов С. Г. Биоорган. химия, 1985, т. 11, № 7, с. 927–933.
7. Черноз В. И., Альштейн А. Д. Мол. генетика, микробиология и вирусология, 1984, № 5, с. 3–6.
8. А. с. 1092176 (СССР). Способ получения искусственного гена интерферона  $\alpha 2$  человека и способ получения полипептида с активностью интерферона микробиологическим синтезом/Колосов М. Н., Коробко В. Г., Добрынин В. Н. и др. Заявл. 24.09.82, № 3493457. Опубли. в Б. И., 1984, № 18.
9. Ефимов В. А., Чапмачева О. Г. Биоорган. химия, 1985, т. 11, № 8, с. 1087–1096.
10. Добрынин В. Н., Филиппов С. А., Быстров Н. С., Северцова И. В., Колосов М. Н. Биоорган. химия, 1983, т. 9, № 5, с. 706–710.
11. Сняжков А. Н., Ломакин А. И., Ямщиков В. Ф., Попов С. Г. Биоорган. химия, 1982, т. 8, № 4, с. 490–498.



12. *Ochiai E. J. Org. Chem.*, 1953, v. 18, № 5, p. 534-551.  
13. Л. с. 1153976 (СССР). Способ получения сорбента/Ястребов С. И. Заявл. 08.12.83, № 8670634. Оubl. в Б. И., 1985, № 17.

Поступила в редакцию  
25.VI.1986

**A RAPID AUTOMATED SYNTHESIS ON PAPER DISKS OF  
OLIGODEOXYRIBONUCLEOTIDES CONSTITUTING PROMOTER  
FRAGMENT OF THE VACCINE VIRUS GENOME**

**LOMAKIN A. I., YASTREBOV S. I., NIKULIN A. E., KULICHKOV V. A.,  
POPOV S. G.**

*All-Union Research Institute of Molecular Biology, Koltsovo,  
Novosibirsk Region*

For automation of segmental solid-phase synthesis a simple approach leading to the optimal scheme of synthesis of a large numbers of oligonucleotides in one reaction vessel has been proposed. An advantage of the scheme as compared with synthesis in four reaction vessels is a lower number of condensation steps and increased economy of the process. Sixteen oligodeoxyribonucleotides constituting promotor fragment of the viral genome have been synthesised by the modified segmental method on «Victoriya-2» synthesizer according to the optimal scheme.