

В. А. Сорокин, В. А. Валеев, Г. О. Гладченко,
Ю. П. Благой, О. А. Рязанова, Л. Ф. Суходуб

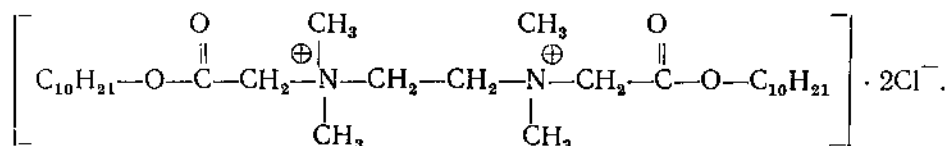
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭТОНИЯ С ОДНОЦЕПОЧЕЧНЫМИ ГОМОПОЛИНУКЛЕОТИДАМИ

Методом дифференциальной УФ-спектроскопии изучено взаимодействие этония с одноцепочечными гомополинуклеотидами, а также отдельными рибо- и дезоксирибонуклеотидами в условиях, близких к физиологическим (рН 6, 0,1 М Na⁺). Спектральные изменения у отдельных нуклеотидов не наблюдаются вплоть до концентрации этония $4 \cdot 10^{-3}$ М, что свидетельствует о его слабом взаимодействии с гетероатомами оснований. Однако в случае полинуклеотидов этоний индуцирует дифференциальные спектры уже при концентрации 10^{-8} – 10^{-5} М. Анализ их формы позволил установить, что места его связывания являются N(7) и N(1) поли(А), N(3) поли(Ц) и O(4) поли(У). Нуклеотидная селективность соответствует ряду: поли(А) \gg поли(У) $>$ поли(Ц). Сродство этония к основаниям полинуклеотидов значительно больше, чем к фосфатам. Показано также, что этоний не способен к замещению протонов при атомах N(3) поли(У) и O(2') рибозы поли(Ц), а также не взаимодействует с O(2) этого полинуклеотида. При концентрации этония $(6-7) \cdot 10^{-3}$ М происходит спонтанная агрегация полинуклеотидов и их преципитация.

Введение. В настоящее время предполагается, что терапевтическое действие ряда лекарственных препаратов обусловлено их непосредственным взаимодействием с природными нуклеиновыми кислотами. К ним, в частности, относится и группа веществ, связывающихся с ДНК по неинтеркалирующему типу [1]. Молекулярные механизмы этого действия не могут быть выяснены без знания физико-химических свойств комплексов лекарственных веществ с полинуклеотидами. Так, ранее нами показано, что этоний специфичен к АТ-парам природной ДНК [2]. Однако природу этой специфичности можно объяснить только при установлении атомов макромолекулы, связывающих этоний.

Цель настоящей работы состояла в изучении комплексов этония с одноцепочечными гомополинуклеотидами, конформация которых моделирует состояние денатурированной ДНК, а нуклеотидная однородность значительно упрощает интерпретацию экспериментальных результатов.

Материалы и методы. Препараты. Калиевые соли полирибонуклеотидов: поли(У) («Reanal», Венгрия), поли(А), поли(Ц) («Serva», ФРГ). Динатриевые соли нуклеозид-5'-фосфатов: УМФ («Reanal»), ЦМФ, АМФ («Serva») и -2'-дезоксинуклеозид-5'-фосфатов: dУМФ, dЦМФ, dАМФ («Serva»). Синтезированный в Ин-те орг. химии АН Украинны этоний — (1,2-этилен-бис-[N-диметил(карбдещилоксиметил)-аммоний]дихлорид), имеющий структурную формулу



Содержание полимерных примесей в полинуклеотидах, определенное по Лоури и Мейбауму [3, 4], находилось в пределах чувствительности метода (0,5 %). Все препараты растворяли в ацетатном буфере (рН 6), содержащем 10^{-3} М NaAc и 0,1 М NaCl. Высокая ионная сила была

© В. А. Сорокин, В. А. Валеев, Г. О. Гладченко, Ю. П. Благой, О. А. Рязанова,
Л. Ф. Суходуб, 1994

выбрана для предотвращения образования двухцепочечных спиралей молекулами полирибоадениловой и полирибодитидиловой кислот [5]. Концентрацию полинуклеотидов (P) определяли по молярному коэффициенту экстинкции в максимуме поглощения (табл. 1), этония ($[E]$) — по массе.

Дифференциальные УФ-спектры, индуцированные этонием (ΔA), регистрировали на спектрофотометре «Specord M-40» фирмы «Carl Zeiss Jena» (Германия), используя четырехкветную схему измерения, исключающую влияние на ДУФС нуклеиновых кислот поглощения этония [2]. Полученные в работе дифференциальные спектры нормировали по концентрации полинуклеотидов ($P = (1 \pm 0,1) \cdot 10^{-4}$ М), чтобы учесть ее понижение при добавлении раствора этония: $\Delta \epsilon = \Delta A / P$. Для уменьшения искажающего влияния рассеяния света на ДУФС их записывали сразу после добавления этония и перемешивания раствора [2].

Результаты и обсуждение. Поли(А). На рис. 1 представлены спектры

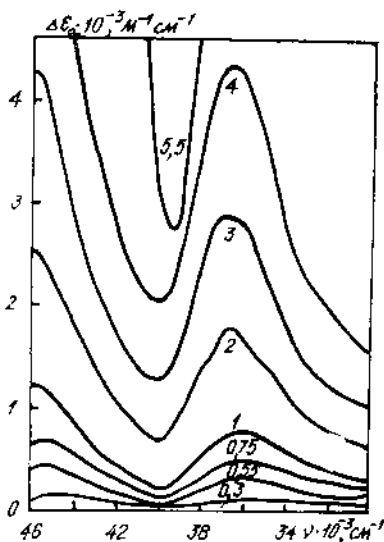


Рис. 1. Изменение оптической плотности раствора поли(А) в присутствии этония (26 °С). Цифры возле кривых — $[E] \cdot 10^5$ М $^{-1}$

изменения оптической плотности раствора поли(А) в присутствии этония, который вызывает ее возрастание во всем спектральном диапазоне. Это изменение может быть представлено в виде суммы [2]

$$\Delta \epsilon(\nu) = \left[\frac{\Delta A(\nu) + \Delta A_s(\nu)}{P} \right] = \Delta \epsilon_a(\nu) + \Delta \epsilon_s(\nu), \quad (1)$$

где первый и второй члены — соответственно изменение поглощения и вклад, обусловленный рассеянием света. Подобным же образом этоний изменяет оптическую плотность растворов поли(Ц) и поли(У).

Величина $\Delta \epsilon_a$ может быть рассчитана по формуле [2, 8]

$$\Delta \epsilon_a = \Delta \epsilon - \Delta \epsilon_{s_0}(\nu/\nu_0)^n. \quad (2)$$

Здесь $\Delta \epsilon_{s_0} = \Delta \epsilon_s$ при $\nu = \nu_0 = 28\,000$ см $^{-1}$; n — показатель экспоненты в формуле Ангреста [2, 8], определенный по зависимости $\Delta \epsilon_s(\nu)$ в диапазоне $\nu = (11-32) \cdot 10^3$ см $^{-1}$, где полинуклеотиды не поглощают.

Как видно из рис. 2, форма спектров $\Delta \epsilon_a(\nu)$ существенно отличается от формы спектров, показанных на рис. 1. При этом обнаруживается наличие изобестических точек, а также экстремумов разного знака,

Таблица 1

Положение (см $^{-1}$) и экстинкция полос поглощения (М $^{-1}$ см $^{-1}$, в скобках) одноцепочечных гомополинуклеотидов

Гомополинуклеотид	Полоса поглощения		
	I	II	III
Поли(У)	38 500 (9700) [6]	48 500	—
Поли(Ц)	37 200 (6300) [6]	43 000	—
Поли(А)*	37 300—37 400**	38 700—38 900 (10 000) [5, 7]	48 600 (12 600)

* В [7] полоса III обозначена, как V; ** эта полоса обнаружена в мономерах [7].

обусловленных вызванным этонием сдвигом соответствующих полос поглощения поли(А) и/или изменением их интенсивности. Анализ формы ДУФС комплекса может быть использован для идентификации природы атомов, координирующих лиганд, ее сравнением с формой ДУФС, индуцированных протонами или ионами металлов, для которых связывающие атомы установлены [10, 11].

Протонирование N(1) аденозина приводит к сдвигу полосы I (табл. 1) в длинноволновую сторону, что вызывает появление на дифференциальном спектре АМФ положительного максимума, расположенного при $\nu \sim 35\,000\text{ см}^{-1}$ (рис. 2). При этом полоса II испытывает гипсохромный сдвиг, а полоса III, кроме того, — возрастание интенсивности (табл. 1, 2), в результате чего на спектре *a* рис. 2 наблюдаются соответственно: отрицательный минимум ($\nu \sim 37\,000\text{ см}^{-1}$) и положительный максимум, расположенный в

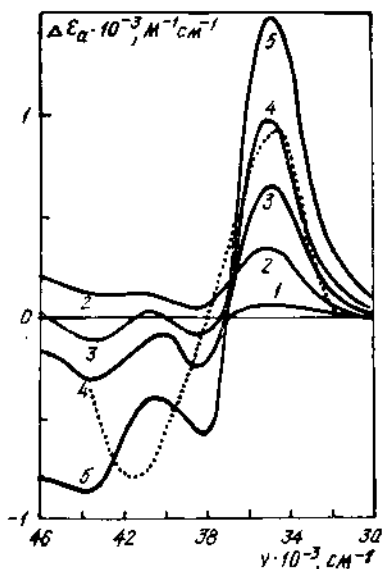
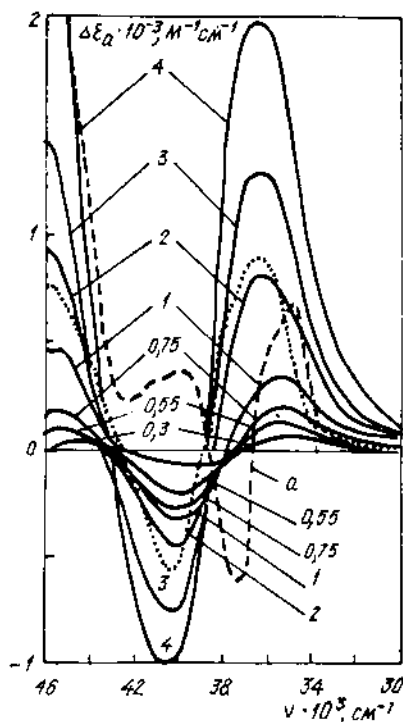


Рис. 2. Дифференциальные УФ-спектры поли(А), полученные из данных рис. 1 расчетом по формуле (2). Пунктир — ДУФС поли(А) в присутствии $7,4 \cdot 10^{-4}\text{ М Mn}^{2+}$ [9]; *a* — ДУФС АМФ, вызванный протонированием N(1) [10]. Остальные обозначения, как на рис. 1 (обозначение оси абсцисс следует читать $\nu \cdot 10^{-3},\text{ см}^{-1}$)

Рис. 3. Дифференциальные УФ-спектры поли(Ц) (25°C). Цифры возле кривых — $[E] \cdot 10^5\text{ М}^{-1}$. Пунктир — ДУФС клубкообразной поли(Ц) (96°C), обусловленный протонированием N(3) при понижении pH от 7,5 до 4 [15]. Его интенсивность уменьшена в 4 раза

области $\nu \sim (39,5-41) \cdot 10^3\text{ см}^{-1}$, а также гиперхромизм поглощения при $\nu > 43\,000\text{ см}^{-1}$. В отличие от протонирования, как видно из рис. 2, взаимодействие этония индуцирует красный сдвиг (и/или возрастание интенсивности) и полосы II, о чем свидетельствует наличие на ДУФС двух длинноволновых экстремумов, расположенных при $\nu \sim (36-36,5) \times 10^3\text{ см}^{-1}$ и $\nu \sim (40-40,5) \cdot 10^3\text{ см}^{-1}$. Эти отличия, по-видимому, обусловлены связыванием этония с N(7), отсутствующим при протонировании. Однако наличие положительного максимума на вызванных этонием ДУФС, расположенного при $\nu \sim (45,5-45,7) \cdot 10^3\text{ см}^{-1}$, позволяет предположить его взаимодействие также с N(1). Подтверждением этого является почти полная идентичность форм полученных в настоящей работе ДУФС и дифференциального спектра, индуцированного ионами марганца (рис. 2), связывающимися в одноцепочечной поли(А) (помимо кислородов фосфатных групп) с N(7) и N(1) [11, 12].

В принципе, этоний может взаимодействовать также с N(3). Согласно квантово-химическим расчетам, модуль молекулярного электростатического потенциала (МЭП) на этом атоме в одноцепочечной спирали больше, чем на N(7) и N(1), соответственно на 8 и 3 % [13]. Тем не менее, взаимодействие этония с N(3) аденина может быть стерически затруднено. Так, доступность N(3) в одноцепочечной спирали (0,008 нм²) в три раза меньше, чем доступность N(1) и N(7) для сферы диаметром 0,24 нм [14]. Эта величина соизмерима с расстоянием между двумя бис-четвертичными азотами (~0,3 нм) этония, являющимися, по-видимому, связывающим центром его молекулы не только в случае взаимодействия с фосфатами, но и с основаниями полинуклеотидов [2]. Затруднять взаимодействие с N(3) могут также метильные группы и углеводородные цепи молекулы этония. Следует все же отметить, что использованный в работе метод идентификации связывающих атомов не позволяет обнаружить взаимодействия с N(3) пуринов, поскольку вызываемые им спектральные изменения неизвестны.

Поли(Ц). Протонирование N(3) поли(Ц) индуцирует ДУФС большой интенсивности, имеющий характерный длинноволновый максимум (рис. 3), обусловленный красным сдвигом [10] и в еще большей степени возрастанием интенсивности полосы поглощения I (табл. 1, 3). Аналогичный максимум, расположенный при $\nu=35\ 000\ \text{см}^{-1}$, индуцирует и этоний, что свидетельствует о его взаимодействии с N(3). В принципе, появление этого максимума может быть обусловлено также вытеснением протонов гидроксильных групп рибозы, но оно маловероятно при $\text{pH} < 7$, поскольку депротонирование O(2') ЦМФ характеризуется значением $\text{pK}_a \sim 13$ [10]. Взаимодействие этония с рибозой должно приводить к сильному гиперхромизму спектра поглощения при $\nu > 42\ 500\ \text{см}^{-1}$ [10, 11]. Этот эффект для этония выражен очень слабо (см. спектр 2 рис. 3) и, скорее всего, является следствием наложения на ДУФС, обусловленные взаимодействием с N(3), изменения поглощения, вызванного частичным плавлением спиральных участков полимера: на индуцированных этонием дифференциальных спектрах в области $\nu > 37\ 000\ \text{см}^{-1}$ наблюдаются три экстремума, положение которых коррелирует с их положением на ДУФС перехода спираль — клубок одноцепочечной поли(Ц), происходящего под действием ионов меди или нагревания [7].

Как следует из данных табл. 3, протонирование O(2) должно приводить к спектральным изменениям, величина которых не уступает имеющим место при координации катиона с N(3). Существенно, что при протонировании N(3) и O(2) сдвиги полос противоположны по знаку. Так, в первом случае полосы II и III (табл. 3) испытывают гипсохромный сдвиг, в результате чего ДУФС протонирования в коротковолновой части практически весь расположен в области отрицательных значений $\Delta\epsilon_a$ (рис. 3). Напротив, bathохромный сдвиг полосы II и гипсохромный сдвиг полосы I при связывании с O(2) (табл. 3) должны обусловить появление положительных максимумов в коротковолновой и отрицательного минимума в длинноволновой частях спектра, расположенных в случае комплексов одноцепочечной поли(Ц) с ионами двухвалентных металлов соответственно при $\nu \sim 44\ 000$, $\sim 42\ 000$, $\sim 38\ 000$ (максимумы) и $\nu = 34\ 200$ (минимум) [15, 16]. Таким образом, данные рис. 3 показыва-

Таблица 2 [10]

Экспериментальные значения энергии электронных переходов (U , см⁻¹) и сил осцилляторов (f) аденозина

Полоса поглощения	Нейтральная молекула	N(1)H ⁺	Полоса поглощения	Нейтральная молекула	N(1)H ⁺
II			III		
U	38 100	38 500	U	48 000	~48 400
f	0,54	0,55	f	0,7	0,94

ют, что взаимодействие этония с O(2) цитозина отсутствует либо является очень слабым.

Поли(Y). Основность атома O(2) урацила в 2000 раз меньше, чем O(4) [10], — это причина, по которой последний более предпочтителен для протонирования и связывания с ионами двухвалентных металлов [18, 19], вызывающих красный сдвиг полосы I (табл. 1) и формирование ДУФС с экстремумами, расположенными при $\nu=35\,700$ и $40\,000\text{ см}^{-1}$ (рис. 4). Близость формы дифференциальных спектров, индуцированных протонами, ионами Mg^{2+} [18] и этонием (рис. 4), позволяет предположить, что последний также взаимодействует с O(4) поли(Y). Отметим, что расстояние между бис-четвертичными азотами в этонии сравнимо с диаметром ионов двухвалентных металлов (0,13—0,27 нм), что, по-видимому, является причиной сходного влияния этих ионов и этония на оптические и термодинамические свойства полинуклеотидов и природной ДНК [2]. В то же время, как видно из рис. 4, в отличие от ионов меди, замещающих атом N(3) в молекуле урацила поли(Y) [18] (это приводит к красному сдвигу полосы II и появлению коротковолнового максимума на ДУФС), этоний не способен депротонировать N(3) ($pK_a \sim 9,4$ [10]). Поскольку кислотность гидроксильных групп рибозы УМФ характеризуется значением $pK_a \sim 12,5$ [10], то депротонирование этонием O(2') рибозы поли(Y) еще менее вероятно.

Этоний, взаимодействуя с основаниями полимеров, слабо связывается с основаниями отдельных рибо- и дезоксирибонуклеотидов — вплоть до концентрации 0,004 М Е не наблюдается никаких изменений в спектрах поглощений этих веществ. Для поли(A) и поли(U), имеющих протяженные спиральные участки [9, 11, 15], уменьшение констант связывания при переходе к отдельным нуклеотидам может быть обусловлено сильным понижением модуля МЭП на гетероатомах оснований [13]. Однако поли(Y) при комнатной температуре находится в состоянии полностью разупорядоченного клубка [18], что должно приводить к близости значений констант связывания этония с основаниями полинуклеотида и отдельных УМФ. Таким образом, можно предположить, что причина различий в связывании этония с отдельными мономерами и полинуклеотидами состоит, как и в случае ионов Mg^{2+} [5, 9, 11, 16, 18], в возможности образования этонием внутримолекулярных петель в имеющих малую жесткость одноцепочечных структурах.

В работе [2] показано, что эффекты, вызванные взаимодействием этония с фосфатами и основаниями ДНК при 0,01 М Na^+ , наблюдаются в одном концентрационном диапазоне — свидетельством того, что константа связывания этония с этими группами составляет величину одного порядка. При 0,1 М Na^+ константа связывания ионов магния с фосфатами одноцепочечных поли(A) и поли(U) (при нулевой степени заполнения) равна соответственно 185 и 150 M^{-1} [20]. Эта величина, таким образом, является предельной для электростатического взаимодействия дикатиона в этих условиях. Согласно данным рис. 2—5, связывание этония с основаниями одноцепочечных гомополинуклеотидов наблюдается при его концентрациях, соответствующих константам связывания, на два порядка большим. То есть в условиях, близких к физиологическим, изменение свойств одноцепочечных полинуклеотидов (в том числе,

Таблица 3 [16]

Рассчитанные методом CNDO/S3 энергия электронных переходов (U , эВ) и сила осцилляторов (f) цитозина

Полоса поглощения	Нейтральная молекула	$\text{N}(3)\text{H}^+$	$\text{O}(2)\text{H}^+$
I			
U	4,51	4,51	5,06
f	0,16	0,33	0,12
II			
U	5,84	6,22	5,49
f	0,12	0,22	0,15
III*			
U	6,02	6,34	—
f	1,18	0,8	—

* Для полосы III расчеты выполнены по методу PPP [10].

по-видимому, и ДНК) практически полностью определяется специфическим взаимодействием этония с гетероатомами оснований. Полученные результаты показывают также, что нуклеотидная селективность этого взаимодействия выражена гораздо слабее, чем при связывании с двухспиральной ДНК [2]: этоний взаимодействует с основаниями всех изученных гомополинуклеотидов. Тем не менее, она проявляется в количественном различии сродства этония к основаниям различной природы. Как видно из рис. 5, изменение поглощения поли(А) начинается при $[E] \geq 2 \cdot 10^{-6}$ М, а поглощение поли(Ц) — только при $[E] \geq 10^{-5}$ М, т. е. при концентрации этония, почти на порядок большей. Это свидетельствует о более высоком сродстве этония к аденину по сравнению со сродством к цитозину. Хотя концентрационные зависимости интенсивности

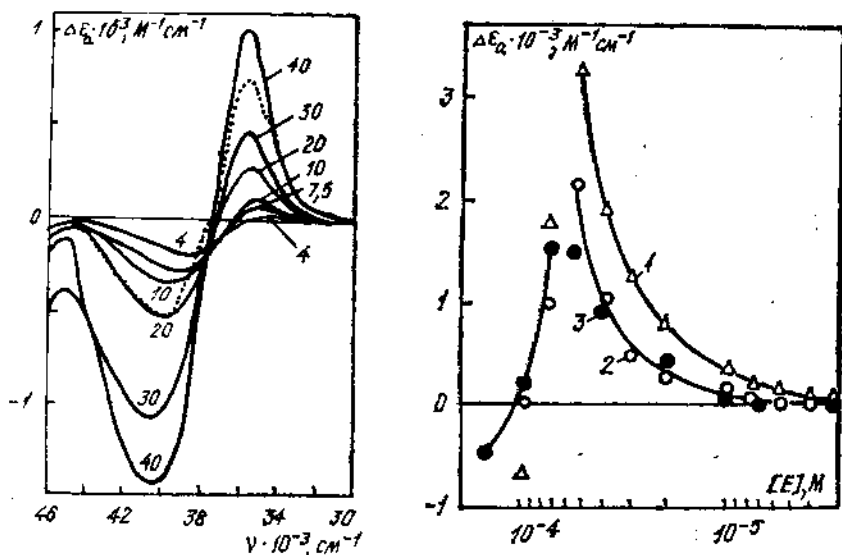


Рис. 4. Дифференциальные УФ-спектры поли(У) (26 °С). Цифры возле кривых — $[E] \cdot 10^6$ М⁻¹. Пунктир — ДУФС, вызванный протонированием О(4) урацила. Рассчитан по данным [17]. Его интенсивность уменьшена в 10 раз

Рис. 5. Концентрационные зависимости интенсивности длинноволновых максимумов ДУФС гомополянуклеотидов: 1 — поли(А) ($\nu = 36\,000$ см⁻¹); 2 — поли(У) ($\nu = 35\,500$ см⁻¹); 3 — поли(Ц) ($\nu = 35\,000$ см⁻¹)

ДУФС в длинноволновых максимумах для поли(Ц) и поли(У) почти совпадают (рис. 5), спектральные изменения в случае поли(У) начинаются при меньших концентрациях (для сравнения см. рис. 3 и 4). Это позволяет предположить, что сродство этония к урацилу все же выше, чем к цитозину.

В В-ДНК стерическая доступность атома N(1) аденина близка к нулю, но для N(7) аденина она одинакова в одноцепочечной спирали и В-форме (0,026 нм²) [14]. Таким образом, данные настоящей работы показывают, что АТ-специфичность этония при связывании с нативной ДНК, скорее всего, определяется его взаимодействием с атомами N(7) аденина и О(4) тимина, стерическая доступность которого (0,022 нм²) [14] сравнима с таковой N(7) аденина. Оба атома находятся в большой бороздке ДНК, которая может быть местом локализации молекул этония. Однако, согласно теоретическим расчетам, учитывающим влияние гидратации и скрининга зарядов, в этой бороздке абсолютный минимум МЭП находится возле ГЦ-пар [21]. В В-форме N(3) цитозина имеет нулевую доступность [14], но вопрос о взаимодействии этония с обладающим наибольшими доступностью и модулем МЭП N(7) гуанина остается открытым. С другой стороны, местом локализации антибиотиков неинтеркалирующего типа является малая бороздка ДНК, в которой минимум МЭП расположен именно возле АТ-пар [1, 21—23]. Отметим,

однако, что АТ-специфичность этих веществ (в том числе и неспособных образовывать водородные связи с гетероатомами оснований ДНК [22, 23]) приводит к преимущественной стабилизации АТ-пар, тогда как этоний и декаметоксин — к их дестабилизации [2, 8]. Причина этих различий неизвестна. Для ее выяснения необходимы дальнейшие исследования. В частности, изучение влияния структуры полинуклеотидов на связывание этония.

Согласно полученным данным (см., например, рис. 1), при $[E] > 4 \cdot 10^{-6}$ М поли(А) и поли(У), а при $[E] > 10^{-5}$ М поли(Ц) начинают рассеивать свет в соответствии с уравнением Ангстрема, в котором величина волнового экспонента $n = 2,3 \pm 0,3$. Такое значение n отвечает рассеянию света частицами с эффективным радиусом (R) порядка 100 нм [24]. Однако можно предположить, что частицы такого размера являются результатом агрегации большого (до 1000 [26]) числа компактных частиц с $R \sim 10$ нм. Хотя такие частицы должны рассеивать свет с $n \sim 4$, что наблюдается, в частности, для комплексов этония с ДНК [2], интенсивность рассеянного света пропорциональна квадрату объема частиц. Поэтому даже при равном количестве больших и малых частиц вклад последних в величину оптической плотности раствора должен быть мал. При достижении количества агрегатов с $R \sim 100$ нм критического значения происходит их ассоциация и преципитация. Как видно из рис. 5, критическая концентрация этония ($[E]_{кр}$), соответствующая спонтанной агрегации, для всех одноцепочечных гомополинуклеотидов примерно одинакова и равна $(6-7) \cdot 10^{-5}$ М. Соответственно вблизи $[E]_{кр}$ величина n становится близкой к двум, что свидетельствует об увеличении размеров агрегатов.

*В. О. Сорокин, В. О. Валеев, Г. О. Гладченко,
Ю. П. Благой, О. О. Рязанова, Л. Ф. Суходуб*

ВЗАЄМОДІЯ ЕТОНІЮ З ОДНОЛАНЦЮГОВИМИ ГОМОПОЛІНУКЛЕОТИДАМИ

Резюме

Методом диференційної УФ-спектроскопії вивчено взаємодію одностанцюгових гомополинуклеотидів, а також окремих рибо- і дезоксирибонуклеотидів з ефективним протимікробним препаратом етонієм, який відноситься до групи неінтеркалюючих речовин. За умов, близьких до фізіологічних (рН 6; 0,1 М Na⁺), етоній не зв'язується з гетероатомами окремих нуклеотидів. Однак у випадку полімерів встановлено його сильну взаємодію з N(7) і N(1) полі(А), N(3) полі(Ц) і O(4) полі(У). Спорідненість етонію до цих атомів значно вища, ніж до киснів фосфатних груп полімерів. Його нуклеотидна селективність зв'язування відповідає ряду: полі(А) \gg полі(У) $>$ полі(Ц). Етоній не здатний до заміщення протонів при N(3) полі(У) і O(2') рибози полі(Ц), а також не взаємодіє з O(2) цього полінуклеотиду.

*V. A. Sorokin, V. A. Valeev, G. O. Gladchenko,
Yu. P. Blagoi, O. A. Ryazanova, L. F. Sukhodub*

ETHONIUM INTERACTION WITH SINGLE-CHAIN HOMOPOLYNUCLEOTIDES

Summary

The interaction of single-chain homopolynucleotides and individual ribo- and desoxyribonucleotides with the effective antimicrobial preparation ethonium belonging to the group of nonintercalating substances is studied by the method of differential UV spectroscopy. Under conditions close to the physiological ones (pH 6, 0.1 M Na⁺), ethonium does not bind to heteroatoms of individual nucleotides. However, in polymers ethonium is found to interact strongly with N(7) and N(1) of poly(A), N(3) of poly(C) and O(4) of poly(U). The affinity of ethonium for three atoms is much higher than for the oxygens of the phosphate groups of polymers. Its nucleotide selectivity of binding corresponds to the row: poly(A) \gg poly(U) $>$ poly(C). Ethonium cannot substitute protons at N(3) of poly(U) and O(2) of poly(C) ribose, neither it interacts with O(2) of this polynucleotide.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Zakrzewska K., Lavery R., Pullman B.* A theoretical study of the sequence specificity in binding of lexitropsins to B-DNA // *J. Biomol. Struct. Dyn.*— 1987. — 4, N 5. P. 833—843.
2. *Сорокин В. А., Валеев В. А., Гладченко Г. О. и др.* Взаимодействие противомикробного препарата этония с природной ДНК // *Биополимеры и клетка.*— 1994 — 10, № 1.— С. 82—89.
3. *Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L. et al.* Protein measurement with the folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.*— 1951.— 193, N 12.— P. 265—275.
4. *Шаткин А.* Колориметрические методы определения ДНК, РНК и бсака // *Методы вирусологии и молекуляр. биологии.*— М.: Мир, 1972.— С. 184—189.
5. *Rifkind J. M., Shin Y. A., Heim J. M., Eichhorn G. L.* Cooperative disordering of single-stranded polynucleotides through copper crosslinking // *Biopolymers.* — 1976.— 15, N 9.— P. 1879—1902.
6. *Shin Y. A.,* Interactions of metal ions with polynucleotides and related compounds. XXII. Effect of divalent metal ions on the conformational change of polyribonucleotides // *Ibid.*— 1973.— 12, N 11.— P. 2459—2475.
7. *Сорокин В. А., Левченко И. В., Валеев В. А., Благой Ю. П.* Обнаружение слабых электронных взаимодействий при изучении перехода спираль—клубок в гомополинуклеотидах // *Молекуляр. биология.*— 1988.— 22, № 1.— С. 151—158.
8. *Сорокин В. А., Благой Ю. П., Валеев В. А. и др.* Изучение комплексообразования ДНК с антимикробным препаратом декаметоксином // *Там же.*— 1990.— 24, № 1.— С. 214—219.
9. *Сорокин В. А., Благой Ю. П., Силина Л. К. и др.* Спектроскопическое исследование влияния связывания ионов двухвалентного марганца на конформацию полирибонадениловой кислоты // *Там же.*— 1982.— 16, № 2.— С. 1223—1233.
10. *Бородавкин Л. В., Бузовский Э. И., Морозов Ю. В. и др.* Электронная структура, УФ-спектры поглощения и реакционная способность компонентов нуклеиновых кислот.— М.: ВИНТИ, 1974.— С. 1—227.— (С. Молекуляр. биология; Т. 14).
11. *Сорокин В. А.* Комплексы нуклеиновых кислот: Дис. ... д-ра физ.-мат. наук.— М., 1992.— 387 с.
12. *Yamada A., Akasaka K., Hatano H.* Proton and phosphorus-31 magnetic relaxation studies on the interaction of polyriboadenylic acid with Mn^{2+} // *Biopolymers.*— 1976.— 15, N 7.— P. 1315—1331.
13. *Pullman B., Perahia D., Cauchy D.* The molecular electrostatic potential of B-DNA. VI. The regions of the base pairs in poly(dG-dC) and poly(dA-dT) // *Nucl. Acids Res.*— 1979.— 12, N 6.— P. 3821—3829.
14. *Lavery R., Pullman A., Pullman B.* Steric accessibility of reactive centres in B-DNA // *Int. J. Quant. Chem.*— 1981.— 20, N 1.— P. 49—62.
15. *Sorokin V. A., Blagoi Yu. P., Valeev V. A., Antonova O. A.* Studies of bivalent copper ion binding to poly C // *J. Inorg. Biochem.*— 1985.— 24.— P. 97—111.
16. *Sorokin V. A., Blagoi Yu. P., Valeev V. A. et al.* Spectroscopic studies of bivalent metal ion binding to single-stranded poly C // *Stud. biophys.*— 1986.— 114, N 1—3.— P. 269—276.
17. *Антоновский В. Л., Гукowska А. С., Прокопьева Т. М., Сухоруков Б. И.* Протонирование тимина, урацила и его 5-галоид-производных // *Докл. АН СССР.*— 1972.— 205, № 2.— С. 461—464.
18. *Sorokin V. A., Levchenko I. V., Valeev V. A. et al.* Studies of formation of bivalent metal ion complexes with poly U // *Makromol. Chem.*— 1989.— 190.— P. 1595—1602.
19. *Pullman A., Ebbesen Th., Rhotam H.* Cation binding to biomolecules. VI. SCF ab initio (pseudopotential) computations on the interaction of Zn^{2+} with purine and pyrimidine bases of the nucleic acids // *Theor. chim. acta.*— 1979.— 51, N 3.— P. 247—254.
20. *Krakauer H.* A thermodynamic analysis of the influence of simple mono- and divalent cations on the conformational transitions of polynucleotide complexes // *Biochemistry.*— 1974.— 13, N 12.— P. 2579—2589.
21. *Lavery R., Pullman B.* The dependence of the surface electrostatic potential of B-DNA on environmental factors // *J. Biomol. Struct. Dyn.*— 1985.— 2, N 5.— P. 1021—1032.
22. *Luck G., Reinert K. E., Baguley B., Zimmer Ch.* Interaction of the nonintercalative antitumor drugs SN-6999 and SN-18071 with DNA: influence of ligand structure on the binding specificity // *Ibid.*— 1987.— 4, N 6.— P. 1079—1094.
23. *Burckhardt G., Zimmer Ch., Baguley B.* Binding of nonintercalative antitumor drugs to DNA polymers: structural effects of bisquaternary ammonium heterocycles // *Ibid.*— N 5.— P. 813—831.
24. *Благой Ю. П., Сорокин В. А., Валеев В. А.* Спектральное исследование оснований ДНК с ионами магния и кальция // *Молекуляр. биология.*— 1980.— 14, № 3.— С. 595—605.
25. *Sorokin V. A., Blagoi Yu. P., Valeev V. A., Lisnyak Yu. V.* Studies of calcium ion binding to poly A // *J. Inorg. Biochem.*— 1983.— 19.— P. 143—153.