

7. *Некоторые физико-химические свойства белка тел включений вируса ядерного полиэдро́за и вируса грануле́за озимой совки, *Agrotis segetum** / Э. А. Козлов, Т. Л. Левитина, Н. М. Гусак, С. Б. Серебряный // Биополимеры и клетка.— 1985.—1, № 3.— С. 121—124.
8. *Сравнительное биохимическое исследование полиэдренных белков вирусов ядерного полиэдро́за* / Э. А. Козлов, Т. Л. Левитина, Н. М. Гусак и др. // Биохимия.— 1978.— 43, № 12.— С. 2184—2195.
9. *Сравнение аминокислотной последовательности белков тел включений вирусов ядерного полиэдро́за тутового, непарного шелкопряда и большой вошинной моли* / Э. А. Козлов, Т. Л. Левитина, Н. М. Гусак и др. // Биоорган. химия.— 1981.—7, № 7.— С. 1008—1015.
10. *Реконструкция полипептидной цепи белка тел включений вируса ядерного полиэдро́за тутового шелкопряда. Полная аминокислотная последовательность* / Э. А. Козлов, Т. Л. Левитина, М. С. Кацман и др. // Там же.— 1978.—4, № 8.— С. 1048—1083.
11. *Козлов Э. А., Серебряный С. Б.* Структура некоторых триптических пептидов полиэдрина вируса ядерного полиэдро́за капустной совки, *Mamestra brassicae* // Биополимеры и клетка.— 1985.—1, № 4.— С. 194—198.
12. *Строение некоторых триптических пептидов полиэдрина вируса ядерного полиэдро́за озимой совки, *Agrotis segetum** / Н. М. Гусак, Э. А. Козлов, Н. В. Роднин, С. Б. Серебряный // Там же.— № 6.— С. 312—317.

Ин-т молекуляр. биологии и генетики АН УССР, Киев

Получено 10.12.84

УДК 577.323.23

## УСТОЙЧИВОСТЬ КОМПЛЕКСОВ МЕДИ(II) С ДЕНАТУРИРОВАННОЙ ДНК В РАСТВОРАХ С РАЗНОЙ ИОННОЙ СИЛОЙ

А. П. Бабий, И. А. Багавеев, А. А. Уминский, Г. Н. Саенко

**Введение.** Физико-химические свойства ДНК определяются рядом условий, к числу которых, несомненно, относится присутствие в растворе низкомолекулярной соли [1, 2]. По существу ДНК *in vivo* можно рассматривать как часть сложной системы: биополимер — ионы — сольватированная вода, при этом изменение термодинамического состояния каждого компонента отражается на состоянии всей системы. Состояние системы биополимер — ионы — сольватированная вода является важным в регуляции активности и точности процессов транскрипции и репликации ДНК [3, 4].

В настоящее время имеется достаточно богатая информация о физико-химических свойствах нативной ДНК (нДНК). Однако данные о физических характеристиках молекул денатурированной ДНК (дДНК) немногочисленны и разноречивы [5]. Это связано с большими трудностями исследования дДНК в растворе. Вместе с тем изучение одонитевой ДНК интересно для понимания процессов передачи генетической информации [6]. Предпосылкой для нашего исследования послужили данные о том, что избыточное поступление в организм соединений меди (II) приводит к дестабилизации ДНК, ингибированию РНК- и ДНК-полимеразной реакций в результате взаимодействия  $Cu(II)$  с хроматином [7].

Настоящая работа посвящена исследованию условий образования и устойчивости комплексов меди (II) с дДНК в растворах с разной ионной силой.

**Материалы и методы.** В работе использовали очищенный препарат ДНК, выделенный из морской звезды *Asterias amurensis* по ранее описанной методике [8]. Содержание ГЦ-пар 41 %, примесь белка не более 1 %. Сохранность двойной спирали подтверждалась следующими показателями:  $T_{пл} = 85,3^\circ C$ ,  $T = 9,5^\circ C$ ,  $h = 38\%$ , где  $T_{пл}$  — температура плавления,  $T$  — ее интервал,  $h$  — гиперхромный эффект при термической деспирализации ДНК в 0,15 моль/л NaCl.

Взаимодействие меди (II) с дДНК исследовали в растворах с разной концентрацией хлорида натрия при температуре  $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ . Денатурацию ДНК осуществляли прогреванием растворов в течение 30 мин при  $100^\circ\text{C}$  с последующим охлаждением в ледяной бане. Растворы готовили на бидистиллированной воде из перекристаллизованных реактивов марки х. ч. Концентрацию хлорида меди (II) определяли атомно-абсорбционным методом на спектрофотометре АА-780. Растворы дДНК и хлорида меди (II) были идентичны по величине рН 6,8 и ионной силе. К растворам дДНК с постоянной концентрацией  $1,0 \cdot 10^{-4}$  моль/л в пересчете на мономер [9] добавляли раствор хлорида меди (II) для получения разных соотношений ( $r$ ) медь (II): мономер дДНК.

Ультрафиолетовые дифференциальные спектры (УДС) растворов регистрировали в области электронных переходов хромофорных групп азотистых оснований ДНК на спектрофотометрах Spereord UV-Vis и СФ-26, используя четырехкюветную систему измерения [10]. Вклад рассеяния света в величину поглощения в коротковолновой области спектра рассчитывали, как в [10]. Константы устойчивости ( $K$ ) образующихся комплексов  $\text{Cu(II)} - \text{дДНК}$  состава 1:1 определяли графически с использованием метода наименьших квадратов как среднее из 3—5 параллельных результатов [11].

**Результаты и обсуждение.** На рис. 1, а приведены абсорбционные кривые системы  $0,001 \text{ M NaCl} - \text{CuCl}_2 - \text{дДНК}$  с постоянной концентрацией биополимера и возрастающей концентрацией хлорида меди (II). Абсорбционные кривые системы характеризуются симбатным

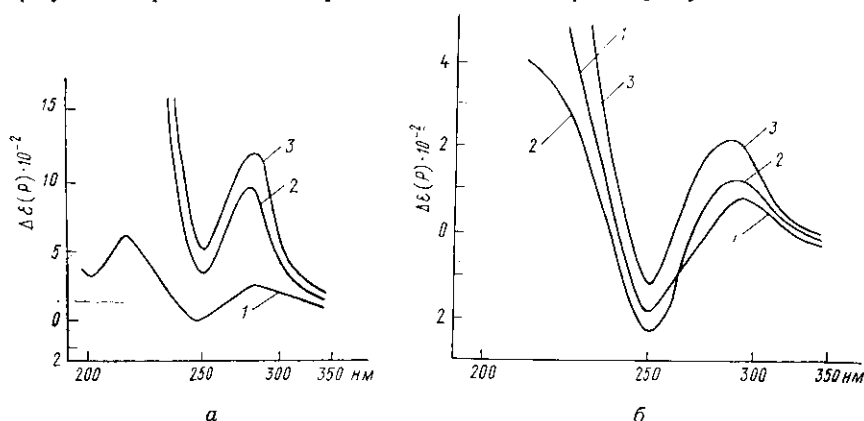


Рис. 1. Дифференциальные спектры комплексов денатурированной (а) и нативной (б) ДНК с ионами меди (II): 1—3 — концентрации  $\text{Cu(II)}$   $0,2 \cdot 10^{-4}$ ;  $0,5 \cdot 10^{-4}$ ;  $1,0 \cdot 10^{-4}$  моль/л соответственно. Концентрация  $\text{NaCl} - 0,001$  моль/л; ДНК —  $10^{-4}$  моль/л по фосфору. На рис. 1—2 нелинейность шкалы длин волн связана с тем, что прибор регистрирует спектр в функции частоты света.

Fig. 1. The differential spectra for complexes of denatured (a) and native (b) DNA with  $\text{Cu(II)}$  ions:  $\text{NaCl}$  concentration —  $0,001$  mol/l; DNA concentration —  $10^{-4}$  mol/l by phosphorus. 1—3 —  $\text{Cu(II)}$  concentration —  $0,2 \cdot 10^{-4}$ ;  $0,5 \cdot 10^{-4}$ ;  $1,0 \cdot 10^{-4}$  mol/l, respectively.

ростом абсорбции полос с максимумами 215 и 275 нм. Полосы поглощения дифференциальных спектров системы  $\text{Cu(II)} - \text{дДНК}$  по сравнению с УДС системы  $\text{Cu(II)} - \text{нДНК}$  (рис. 1, б) смещены в сторону более коротких волн.

Образование связи  $=\text{N} \rightarrow \text{Cu(II)}$  в системе  $\text{Cu(II)} - \text{дДНК}$  приводит к выходу неподеленной пары электронов из плоскости кольца, что усиливает перекрывание орбитали неподеленной пары электронов донорного атома азота с атомной орбиталью  $2P_z$  того же атома. Это проявляется в усилении поглощения УДС системы (рис. 1, а), которое связано в основном с  $n \rightarrow \pi$  электронными переходами [12]. Аналогичное объяснение природы дифференциального спектра предложено ранее для системы  $\text{Cu(II)} - \text{нДНК}$  [13].

Представленные на рис. 2 дифференциальные спектры системы  $0,25$  моль/л  $\text{NaCl} - \text{CuCl}_2 - \text{дДНК}$  с постоянной концентрацией био-

полимера и возрастающей концентрацией хлорида меди (II) характеризуются появлением симметричной полосы поглощения в области 210—240 нм ( $\lambda_{\text{max}} \sim 222$  нм) и широкой асимметричной полосы поглощения в области 250—310 нм. С ростом концентрации в системе хлорида меди (II) в спектрах наблюдается гипсохромный сдвиг и симбатное увеличение абсорбции обеих полос поглощения. Одновременно длинноволновая полоса поглощения становится более симметричной.

Сравнительный анализ дифференциальных спектров комплексов Cu(II) — дДНК в растворах с разной ионной силой свидетельствует о том, что дисперсия спектральных изменений в исследуемой системе с ростом ионной силы раствора уменьшается на всем регистрируемом

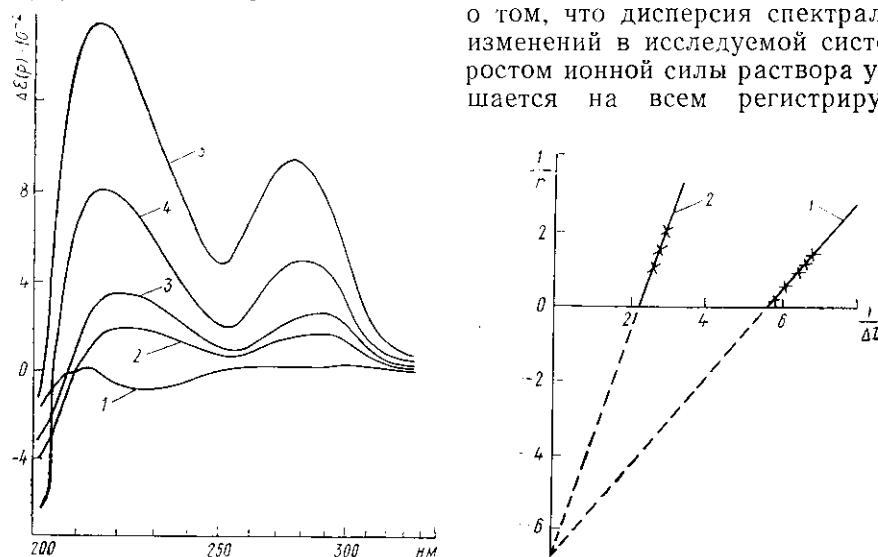


Рис. 2. Дифференциальные спектры комплексов денатурированной ДНК с ионами меди (II): 1—5 — концентрации Cu(II) 0;  $0,3 \cdot 10^{-4}$ ;  $0,5 \cdot 10^{-4}$ ;  $2,0 \cdot 10^{-4}$ ;  $4,0 \cdot 10^{-4}$  моль/л соответственно. Концентрация NaCl — 0,25 моль/л; ДНК —  $10^{-4}$  моль/л по фосфату.

Fig. 2. The differential spectra for complexes of denatured DNA with Cu(II) ions; NaCl concentration — 0.25 mol/l; DNA concentration —  $10^{-4}$  mol/l by phosphorus; 1-5 — Cu(II) concentration — 0;  $0.3 \cdot 10^{-4}$ ;  $0.5 \cdot 10^{-4}$ ;  $2.0 \cdot 10^{-4}$ ;  $4.0 \cdot 10^{-4}$  mol/l, respectively.

Рис. 3. Графическое определение констант устойчивости комплекса Cu(II) — дДНК по данным спектральных изменений при длине волны 275 (1) и 215 (2) нм.

Fig. 3. Graphic determination of stability constants for the Cu(II)-dDNA complex according to spectral changes at the wavelength of 275 nm (1) and 215 nm (2).

интервале длин волн при одинаковых соотношениях Cu(II): мономер дДНК. Полученные экспериментальные результаты позволяют по изменению поглощения ( $\Delta D$ ) в экстремальных точках в зависимости от концентрации добавленного хлорида меди (II) рассчитать константы устойчивости [11] (рис. 2; табл. 1), используя следующее уравнение:

$$K = \frac{[CuA]}{[Cu(II)][A]},$$

где  $[CuA]$  — концентрация комплекса;  $[A]$  — концентрация мономеров в составе ДНК, не связанных с Cu(II);  $[Cu(II)]$  — концентрация иона меди.

Вычисленные значения  $K$  комплекса Cu(II) — дДНК в системе с низкой ионной силой ( $cNaCl=0,001$  моль/л) по данным спектральных изменений на разных длинах волн (рис. 3) дают близкие значения —  $(6,8 \pm 0,2) \cdot 10^4 M^{-1}$  (табл. 1), что свидетельствует о надежности полученных результатов.

Сравнение значений констант устойчивости комплекса Cu(II) — дДНК с  $K$  комплексов Cu(II) с нДНК и нуклеотидмонофосфатами: 2АМФ, 3АМФ, 5АМФ ( $\lg K=4,10$ ; 3,16; 2,96; 3,18 соответственно [14]) показывает, что устойчивость комплекса Cu(II) — дДНК значительно

Таблица 1

Экспериментальные данные для определения констант устойчивости комплекса Cu(II) — дДНК ( $t=25\pm 0,1^\circ\text{C}$ ,  $l=1\text{ см}$ )

The experimental data for determination of stability constants for the Cu(II) — dDNA complex;  $t=25\pm 0,1^\circ\text{C}$ ,  $l=1\text{ cm}$

NaCl, моль/л	ДНК, $10^4$ моль/л	CuCl <sub>2</sub> , моль/л	$\Delta D$	
			$\lambda=225\text{ нм}$	$\lambda=275\text{ нм}$
—	—	0,45	—	0,132
—	—	0,54	—	0,141
0,001	0,9	0,9	—	0,150
—	—	1,8	—	0,164
—	—	3,6	—	0,175
—	—	0,8	0,122	0,052
—	—	1,0	0,144	0,056
—	—	2,0	0,238	0,102
0,1	1,0	4,0	0,385	0,162
—	—	6,0	0,486	0,196
—	—	8,0	—	0,205
—	—	0,8	0,076	—
—	—	1,0	0,088	—
—	—	2,0	0,154	0,062
—	—	4,0	0,338	0,104
—	—	6,0	0,348	0,138
0,25	1,0	8,0	0,385	0,160
—	—	10,0	—	0,176

превышает устойчивость комплексов меди (II) с нуклеотидмонофосфатами и нативной ДНК. Подвижность углеводно-фосфатного остова и стерическая доступность азотистых оснований дДНК позволяют ей принять конформацию, необходимую для образования энергетически наиболее выгодного строения координационного узла, что, вероятно, не реализуется в комплексах Cu(II) с нативной ДНК и нуклеотидмонофосфатами.

Зависимость устойчивости комплекса Cu(II) — дДНК от ионной силы раствора свидетельствует о конкуренции ионов Na(I) и Cu(II) за места связывания (табл. 1). Известно, что ионы Na(I) взаимодействуют только с фосфатными группами ДНК, образуя комплексы с константой устойчивости  $K=860\text{ M}^{-1}$  [15]. Используя известное соотношение:  $K_a = \frac{K_i}{1 + K_{Na}C_{Na}}$  [16], нами было рассчитано конкурентное взаимоотношение Na(I) и Cu(II).  $K_a$  и  $K_i$  — кажущаяся и «истинная» константы устойчивости комплекса Cu(II) — дДНК соответственно;  $C_{Na}$  — общая мольная концентрация Na(I). Зная, что  $K_{Na}=860\text{ M}^{-1}$  [15], были рассчитаны «истинные» константы устойчивости комплекса Cu(II) — дДНК в растворах с разной концентрацией хлористого натрия (табл. 2). Близость значений  $K_i$  в исследованном интервале концентраций хлористого натрия свидетельствует об одинаковом строении образующегося комплекса Cu(II) — дДНК.

Характер зависимости  $\lg K_a$  —  $\mu$  и величина  $K_i$  комплекса Cu(II) — дДНК позволяют сделать вывод об участии донорных атомов кислорода фосфатной группы биополимера в формировании ближайшей координационной сферы центрального атома в комплексе Cu(II) — дДНК. Строение обсуждаемого комплекса представлено на рис. 4.

Тетрагонально искаженное октаэдрическое окружение меди (II) в комплексе Cu(II) — дДНК реализуется в результате заполнения свободных координационных мест молекулами воды гидратной оболочки биополимера.

Полученные нами экспериментальные результаты, вероятно, отражают следующий процесс взаимодействия меди (II) с дДНК. В растворе с низкой ионной силой ( $c\text{NaCl} = 0,001\text{ моль/л}$ ) частично гидратированные ионы меди (II) образуют связь со стерически легко доступными

ми азотистыми основаниями и фосфатными группами дДНК с образованием макроциклов (рис. 4). Разрушение внутри- и межмолекулярных водородных связей и образование  $=N \rightarrow Cu(II)$  связи происходит в росте абсорбции в УДС системы 0,001 моль/л NaCl—CuCl<sub>2</sub> — дДНК.

Более сложно протекает взаимодействие меди (II) с дДНК в растворах с высокой ионной силой, где в результате усиления стэкинг-

Таблица 2

Константы устойчивости комплекса Cu(II) — дДНК в растворах с разной концентрацией хлористого натрия

The stability constants of Cu(II) — dDNA complex in solutions of different concentration of sodium chloride

cNaCl, моль/л	$\gamma_{Na(I)}$ [17]	$\lg K_a \pm 0,03$	$\lg K_u$
0,001	0,975	4,83	5,10
0,01	0,900	4,23	5,14
0,1	0,77	3,34	5,16
0,25	0,75	3,02	5,21

Примечание.  $\lg K_u = 5,15 \pm 0,05$

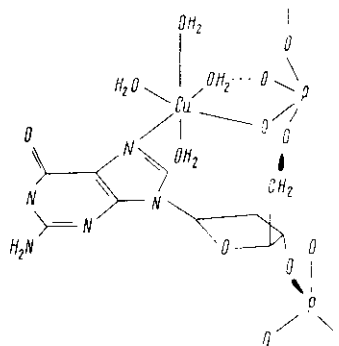


Рис. 4. Схема строения комплекса Cu(II) — дДНК.

Fig. 4. A scheme of the Cu(II)-dDNA complex structure.

взаимодействия, т. е. взаимного ориентирования плоскостей азотистых оснований дДНК, образуются частично «реассоциированные» участки [18].

В работах, посвященных исследованию взаимодействия с ДНК, различными методами получены данные, подтверждающие взаимодействие Cu(II) с находящимися в основном в свободном состоянии азотистыми основаниями [19], отмечено также преимущественное связывание Cu(II) ГЦ-парой спиральной ДНК [20].

Анализ УДС системы 0,25 моль/л NaCl—CuCl<sub>2</sub> — дДНК (рис. 2, б) свидетельствует о том, что ионы Cu(II) в условиях избытка лиганда взаимодействуют как со свободными азотистыми основаниями, так и с «реассоциированными» участками дДНК. Образование связи Cu(II) — «реассоциированное» основание нарушает взаимодействие между параллельно расположенными дипольными моментами  $\pi \rightarrow \pi^*$  электронных переходов. Это проявляется в УДС системы 0,25 моль/л NaCl—CuCl<sub>2</sub> — дДНК как в увеличении абсорбции обеих полос поглощения, так и в гипсохромном сдвиге длинноволновой полосы поглощения. Весьма сходный гипсохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения наблюдали в УДС системы 0,001 моль/л NaCl—CuCl<sub>2</sub> — нДНК (рис. 1, б). Возможное объяснение природы гипсохромного сдвига в УДС исследованных систем может быть следующее.

Увеличение абсорбции в УДС систем 0,001 моль/л NaCl—CuCl<sub>2</sub> — нДНК и 0,25 моль/л NaCl—CuCl<sub>2</sub> — дДНК в области 290—310 нм (рис. 1, б, 2), где вклад в общее поглощение ДНК гуаниновым хромофором значительно превышает поглощение другими основаниями [21, 22], подтверждает преимущественное взаимодействие Cu(II) с ГЦ-парой в условиях избытка лиганда как спиральной ДНК, так и с «реассоциированными» участками дДНК. Усиление абсорбции в области 290—310 нм в системе Cu(II) — нДНК связывают с  $\pi \rightarrow \pi^*$  электронным переходом [13]. По нашему мнению, спектральные изменения в области 260—310 нм свидетельствуют, кроме того, о том, что усиление абсорбции связано и с  $\pi \rightarrow \pi^*$  электронными переходами, вклад которых в общее поглощение усиливается с ростом концентрации металлоиона в системах (рис. 1, б, 2), что приводит к гипсохромному сдвигу центра тяжести длинноволновой полосы. Это в первую очередь

связано с нарушением стэкинг-взаимодействия между азотистыми основаниями как в нДНК, так и в «реассоциированных» участках дДНК. Отсутствие гипсохромного сдвига длинноволновой полосы поглощения в УДС системы 0,001 моль/л NaCl—CuCl<sub>2</sub>—дДНК, в которой стэкинг-взаимодействие между азотистыми основаниями незначительное [18], подтверждает наше объяснение.

Таким образом, полученные результаты подтверждают хелатную природу спектроскопически регистрируемого комплекса Cu(II)—дДНК, в котором ионы Cu(II) образуют связь с азотистым основанием и фосфатной группой дДНК. Образование связи частично гидратированным ионом Cu(II) с фосфатной группой ДНК вносит существенный вклад в устойчивость образующегося комплекса. Комплекс Cu(II) с дДНК характеризуется большей устойчивостью по сравнению с комплексами меди (II) с нуклеотидмонофосфатами и спиральной ДНК.

#### STABILITY OF COPPER (II) COMPLEXES WITH DENATURED DNA IN SOLUTIONS OF VARIOUS IONIC STRENGTH

A. P. Baby, I. A. Bagaveev, A. A. Uminsky, G. N. Saenko

Institute of Chemistry of the Far-East Research Centre,  
Academy of Sciences of the USSR, Vladivostok

#### S u m m a r y

Conditions necessary for the formation and stability of Cu(II) complexes with the denatured DNA (dDNA) in solutions of various ionic strength are studied by the electron spectroscopy method. A chelate nature of the spectroscopically registered Cu(II) — dDNA complex in which Cu(II) ions form a bond with nitrogen base and phosphate group of biopolymer is experimentally confirmed. The «true» and seeming stability constants of the formed complexes are calculated. The possible structure of Cu(II) — dDNA complexes is suggested.

1. Eicchorn G. L., Shin G. A. Interaction of metal ions with polynucleotides and related compounds. XXII. The relative effects of various metal ions on DNA helicity // J. Amer. Chem. Soc.—1968.—90, N 26.— P. 7323—7328.
2. Крисс Е. Е., Яцимирский К. Б. Взаимодействие нуклеиновых кислот с металлами // Успехи химии.— 1966.—35, № 2.— С. 349—363.
3. Kunkel T. A., Loeb L. A. On the fidelity of DNA replication effect of divalent metal ion activators and deoxyribonucleoside triphosphate pools on *in vitro* mutagenesis // J. Biol. Chem.— 1979.—254, N 13.— P. 5718—5725.
4. Popenoc E. A., Schmaeler M. A. Interaction of human DNA polymerase  $\beta$  with ions of copper, lead and cadmium // Arch. Biochem. and Biophys.— 1979.—196, N 1.— P. 109—120.
5. Конформация молекулы денатурированной ДНК в растворах с разной ионной силой / А. Н. Веселков, В. А. Морошкин, И. Д. Полякова и др. // Молекуляр. биология.— 1976.—10, № 5.— С. 1050—1059.
6. Попов Л. С. Однонитевые структуры в ДНК прокариотов и эукариотов // Успехи соврем. биологии.— 1984.—97, № 1.— С. 83—100.
7. Hardu K. J., Bryan S. E. Localization and uptake of copper into chromatin // Toxicol. and Appl. Pharmacol.— 1975.—33, N 1.— P. 62—69.
8. Яцимирский К. Б., Бабий А. П., Машковцев Р. И. Исследование взаимодействия двухвалентной меди с дезоксирибонуклеиновой кислотой методом ЭПР // Теорет. и эксперим. химия.— 1984.—20, № 1.— С. 107—112.
9. Спириг А. С. Спектрофотометрическое определение суммарного количества нуклеиновых кислот // Биохимия.— 1958.—23, № 4.— С. 656—660.
10. Благой Ю. П., Сорокин В. А., Валеев В. А. Спектральное исследование связывания оснований ДНК с ионами магния и кальция // Молекуляр. биология.— 1980.—14, № 3.— С. 595—605.
11. Яцимирский К. Б., Крисс Е. Е., Ахrameeva Т. И. Изучение комплексообразования ионов меди с дезоксирибонуклеиновой кислотой // Докл. АН СССР.— 1966.—168, № 4.— С. 840—843.
12. Хакаси К., Баба Х., Рембаум А. Квантовая органическая химия.— М.: Мир, 1967.— 373 с.
13. Бресадзе В. Г. Интерпретация ультрафиолетовых дифференциальных спектров ДНК в комплексе с некоторыми ионами первого переходного ряда // Биофизика.— 1974.— 19, № 1.— С. 179—181.

14. Яцимирский К. Б., Крисс Е. Е., Гвяздовская В. Л. Константы устойчивости комплексов металлов с биолгандами.— Киев: Наук. думка, 1979.—226 с.
15. Zimmer Ch., Luck G., Triebel H. Conformation and reactivity of DNA. IV. Base binding ability of transition metal ions to native DNA and effect of helix conformation with special reference to DNA — Zn(II) complex // Biopolymers.— 1974.—13, N 3.— P. 425—453.
16. Daune M. Binding of divalent cations to DNA // Stud. biophys.— 1970.—24/25.— P. 287—297.
17. Лурье Ю. Ю. Справочник по аналитической химии.— М.: Химия, 1979.—480 с.
18. Studier F. W. Effects of the conformation of single-stranded DNA on renaturation and aggregation // J. Mol. Biol.— 1969.—41, N 2.— P. 199—209.
19. Hiai S. Effects of cupric ions on thermal denaturation of nucleic acids // Ibid.— 1965.—11, N 4.— P. 672—691.
20. Thermodynamics and kinetics of the interaction of copper (II) ions with native DNA / W. Förster, E. Bauer, H. Schütz et al. // Biopolymers.— 1979.—18, N 3.— P. 625—661.
21. Felsenfeld G., Hirschmann S. Z. A neighbour-interaction analysis of the hyperchromism and spectra of DNA // J. Mol. Biol.— 1965.—13, N 2.— P. 407—427.
22. Deb K. K. Ultraviolet spectroscopic study of Cu(II) induced DNA melting at room temperature // Spectrosc. Lett.— 1981.—14, N 5.— P. 385—393.

Ин-т химии ДВНЦ АН СССР, Владивосток

Получено 22.04.85

ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКОВА ДУМКА» В 1986 г. ВЫПУСТИТ В СВЕТ КНИГУ:

**Захаров И. А., Мацелюх Б. П. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КАРТЫ МИКРООРГАНИЗМОВ: Справочное пособие.— К.: Наукова думка, 1986 (III кв.).— 25 л.— 1 р. 70 к.**

В книге описаны методы генетического картирования у бактерий, актиномицетов и грибов, а также методы построения физических и генетических карт плазмид. Приведены списки генетических маркеров микроорганизмов, включающие названия генов, их положение на генетической карте, характеристику контролируемых ими фенотипических признаков. Представлены генетические карты микроорганизмов и некоторые комментарии по распределению генетических локусов на картах. Даны расшифровка общепотребительных генетических символов и словарь терминов.

Для микробиологов, генетиков, молекулярных биологов, а также преподавателей и студентов вузов.

Предварительные заказы на эту книгу принимают все магазины книготоргов, магазины «Книга — почтой» и «Академкнига».

Просим также пользоваться услугами магазинов — опорных пунктов издательства: Дома книги — магазина № 200 (340048, Донецк-48, ул. Артема, 147 а), магазина «Мир книги» (310003, Харьков-3, пл. Советской Украины, 2/2), магазина научно-технической книги № 19 (290006, Львов-6, пл. Рынок, 10), магазина «Техническая книга» (270001, Одесса-1, ул. Ленина, 17) и магазина издательства «Наукова думка» (252001, Киев-1, ул. Кирова, 4).

Магазины в Киеве и во Львове высылают книги иногородним заказчикам наложенным платежом.