

20. *Watanabe F.* Condensation of polynucleosome by histone H1 binding // *FEBS Lett.*— 1984.— 170, N 1.— P. 19—22.
21. *Johns E. W.* Studies on histones // *Biochem J.*— 1964.— 92, N 1.— P. 55—64.
22. *Lehrer S. S., Leavis P. C.* Solute quenching of protein fluorescence // *Meth. Enzymol.*— 1978.— 49.— P. 222—236.
23. *Isenberg I.* Histones // *Ann. Rev. Biochem.*— 1979.— 48.— P. 159—191.
24. *Особенности третичной структуры молекулы гистона H1 из тимуса теленка / С. Н. Храпунов, А. Ф. Протас, А. В. Сиволоб и др. // Молекуляр. биология.*— 1984.— 18, № 4.— С. 979—987.
25. *Khrapunov S. N., Sivolob A. V., Kucherenko N. E.* Fluorescence study of the interaction of calf thymus histone H1 with DNA // *Int. J. Biol. Macromol.*— 1984.— 6, N 4.— P. 199—202.
26. *Libertini L. J., Small E. W.* Effects of pH on low-salt transition of chromatin core particle // *Biochemistry.*— 1982.— 21, N 14.— P. 3327—3334.
27. *Dieterich A. E., Axel R., Cantor C. R.* Salt-induced structural changes of nucleosome core particle // *J. Mol. Biol.*— 1979.— 129, N 4.— P. 587—602.
28. *Structural changes of nucleosomes in low-salt concentrations / H.-M. Wu, N. Dattagupta, M. Hogan, D. M. Crothers // Biochemistry.*— 1979.— 18, N 18.— P. 3960—3965.
29. *Fulmer A. W., Fasman G. D.* Ionic strength-dependent conformational transitions of chromatin // *Biopolymers.*— 1979.— 18, N 11.— P. 2875—2891.
30. *Neutron scattering studies of nucleosome structure at low ionic strength / E. C. Uberbacher, V. Ramakrishnan, D. E. Olins, G. J. Bunick // Biochemistry.*— 1983.— 22, N 21.— P. 4916—4923.
31. *Burch J. B. E., Martinson H. G.* The roles of H1, the histone core and DNA length in the unfolding of nucleosome at low ionic strength // *Nucl. Acids Res.*— 1980.— 8, N 21.— P. 4469—4487.
32. *Conformational states of chromatin v bodies induced by urea / D. E. Olins, P. N. Bryan, R. E. Harrington et al. // Ibid.*— 1977.— 4, N 6.— P. 1911—1931.
33. *Studies on the role and mode of operation of the very-lysine-rich histone H1(F1) in eukaryote chromatin / E. M. Bradbury, S. E. Danby, H. W. E. Rattle, V. Giancotti // Eur. J. Biochem.*— 1975.— 57, N 1.— P. 97—105.
34. *Fabiato A., Fabiato F.* Calculator programs for computing the composition of the solution containing multiple metals and ligands used for experiments in skinner muscle cells // *J. Physiol.*— 1979.— 75, N 3.— P. 463—505.
35. *Hagerman P. J.* Investigation of the flexibility of DNA using transient electric birefringence // *Biopolymers.*— 1980.— 20, N 7.— P. 1503—1535.
36. *Thoma F., Losa R., Koller Th.* Involvement of the domains of histones H1 and H5 in the structural organization of soluble chromatin // *J. Mol. Biol.*— 1983.— 167, N 3.— P. 619—640.
37. *Structure of the nucleosome core particle at 7 Å resolution / T. J. Richmond, J. T. Finch, D. Rhodes, A. Klug // Nature.*— 1984.— 311, N 5986.— P. 532—537.
38. *Hatch C. L., Bonner W. M., Moudrianakis E. N.* Differential accessibility of the amino and carboxy termini of histone H2A in the nucleosome and its histone subunits // *Biochemistry.*— 1983.— 22, N 12.— P. 3016—3023.

Киев. гос. ун-т

Получено 26.12.85

УДК 577.323.722

ВЛИЯНИЕ ИЗБИРАТЕЛЬНОГО СВЯЗЫВАНИЯ ЛИГАНДОВ НА МОЛЕКУЛЯРНОЕ ПЛАВЛЕНИЕ ДНК

А. С. Фридман, Д. Ю. Ландо

Молекулы многих белков, противоопухолевых препаратов, ионы металлов и т. д. характеризуются селективным взаимодействием с определенными последовательностями пар оснований [1]. Ранее была разработана теория перехода спираль — клубок ДНК с ярко выраженным блочным строением в присутствии непротяженных невзаимодействующих между собой при адсорбции лигандов с избирательным характером связывания [2—5]. В этих работах задача была сведена к решению алгебраического уравнения. Однако ДНК фагов, вирусов, бактерий не имеет ярко выраженного блочного строения. Расчет кривых плавления комплексов лигандов с имеющей произвольную первичную структуру ДНК позволяет проводить теория, предложенная в работе [6]. Отметим, что в данном случае задача решается численно. Все характеристики перехода определяются путем непосредственного перемножения матриц, число которых равно числу пар оснований в цепи ДНК.

В настоящем сообщении теория [6] используется для исследования влияния лигандов на переход спираль — клубок ДНК со случайной последовательностью пар оснований и сопоставления этого влияния с опосредованным воздействием на процесс плавления растворенных веществ. Оценивается также возможность применения теории [2—5] для расчета параметров перехода спираль — клубок и дифференциальной кривой плавления ДНК со случайной последовательностью пар оснований.

Параметры, характеризующие комплекс ДНК с лигандами. $\Delta H_{AT} = 8500$ (кал/моль пар оснований) — энтальпия перехода поли(AT); $T_{AT} = 70^\circ\text{C}$, $T_{GC} = 110^\circ\text{C}$ — температуры плавления поли(AT) и поли(GC); $x = 0,5$ — среднее GC-содержание ДНК. Расчеты проводили для двух значений σ : $5 \cdot 10^{-5}$ и 10^{-8} . Первое соответствует реальному значению этого параметра. Однако кооперативность процесса плавления возрастает из-за образования петель расплавленными участками ДНК. Приблизительно данный эффект можно учитывать при использовании модели одонитевого гетерополинуклеотида путем уменьшения σ до 10^{-7} — 10^{-8} [7, 8]. Более точный способ учета двуничатости свободной (без лигандов) ДНК предложен в [7, 9], однако он требует значительно больше машинного времени. Поскольку различие результатов расчетов в рамках двух подходов учета ницатости в принципе может наблюдаться только при расчете тонкой структуры дифференциальной кривой плавления, только эти характеристики будут рассчитываться в рамках строгого подхода. Для оценки влияния петель на процесс плавления и сравнения различных способов их учета применяются три варианта расчета: 1) $\sigma = 5 \cdot 10^{-5}$ — одонитевой полимер; 2) $\sigma = 10^{-8}$ — одонитевой полимер; $\sigma = 5 \cdot 10^{-5}$ — двуничейвой полимер (двуничатость учитывается согласно [9]). В первом случае длина цепи ДНК $N = 1000$, а во втором и третьем — 5000, что обусловлено, как показали результаты расчетов, слабым влиянием концевых эффектов на процесс плавления в первом случае.

Последовательность пар оснований предполагается случайной и задается при помощи генератора случайных чисел.

Процесс плавления также характеризуется параметрами c_0 и $c = D/M$, где c_0 — молярная концентрация свободных лигандов в растворе; D — молярная концентрация введенных в раствор лигандов; M — молярная концентрация пар оснований ДНК. T_m — температура плавления ДНК; ΔT — ширина температурного интервала перехода спираль — клубок.

Плавление рассматривается в двух существенно различающихся условиях — при отсутствии и наличии перераспределения в процессе плавления. В первом случае при увеличении степени денатурации ДНК значение c_0 изменяется, а во втором — остается постоянным. Ярво выраженный процесс перераспределения возникает, 1) когда константы связывания со спиральными и расплавленными участками достаточно сильно различаются и 2) когда произведение $K_{\max} \cdot M \gg 1$, где K_{\max} — максимальное значение константы связывания для возможных мест адсорбции лигандов на AT- и GC-парах для спиральных и расплавленных участков.

При расчетах для определенности предполагаем, что лиганды взаимодействуют только с GC-парами. При этом выбираются следующие значения констант связывания: $K_1 = 2$, $K_2 = 0,2$ или $K_1 = 2$, $K_2 = 0$ — для дестабилизирующих лигандов; $K_1 = 0,2$, $K_2 = 2$ — для стабилизирующих лигандов в случае отсутствия перераспределения (1 соответствует расплавленному участку, 2 — спиральному). При наличии перераспределения рассматривается только случай дестабилизирующих лигандов $K_1 = 2 \cdot 10^7$, $K_2 = 2 \cdot 10^6$, $M = 10^{-4}$ ($K_1 M = 2 \cdot 10^3 \gg 1$).

Влияние лигандов на параметры перехода спираль — клубок в условиях сильного перераспределения. Рассмотрим, как перераспределение лигандов, избирательно дестабилизирующих GC-пары, т. е. сближающих термостабильности AT- и GC-пар, влияет на параметры пере-

хода спираль — клубок (рис. 1, а). В этом случае, как и для лигандов с неизбирательным характером связывания, кривая зависимости $\Delta T(c)$ имеет форму купола, и величина ΔT увеличивается почти в 10 раз по сравнению со случаем свободной ДНК. Избирательность проявляется слабо, вызывая появление небольшой ступеньки в точке, где вырав-

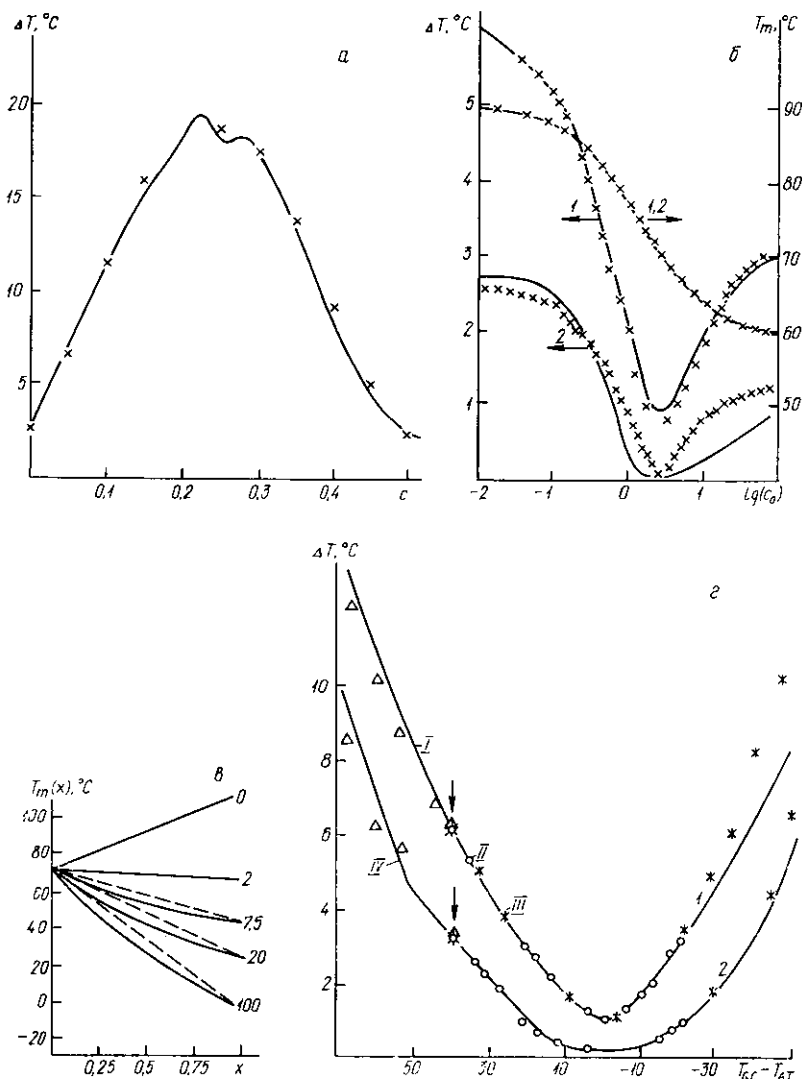


Рис. 1. Зависимость T_m и ΔT от характеристик комплекса: а— c ; б— c_0 ; в— x ; г— T_{GC} — T_{AT} ; а—происходит сильное перераспределение лигандов; б—г—перераспределение отсутствует. Результаты расчетов, проводимых согласно [2—5], представлены крестиками. а— $\sigma=10^{-8}$, $K_1=2 \cdot 10^7$, $K_2=2 \cdot 10^6$; б— $K_1=2$, $K_2=0,2$, 1— $\sigma=5 \cdot 10^{-5}$, 2— $\sigma=10^{-8}$; в— $K_1=2$, $K_2=0$. Пунктирные линии соответствуют ДНК без лигандов при тех же значениях T_{AT} и T_{GC} , что и для комплекса. Значение c_0 указано на рисунке. г—1— $\sigma=5 \cdot 10^{-5}$, 2— 10^{-8} . I—свободная ДНК; II, III, IV—комплекс ДНК с лигандами; II— $K_1=2$, $K_2=0,2$; III— $K_1=2$, $K_2=0$; IV— $K_1=0,2$, $K_2=2$. Стрелкой отмечена точка, соответствующая нулевой концентрации лигандов ($T_{GC}-T_{AT}=40^\circ\text{C}$)
 Fig. 1. Dependences of T_m and ΔT on the complex parameters

ниваются термостабильности АТ- и ГС-пар оснований (концентрация или точка инверсии). То есть, как уже отмечалось в [4], перераспределение лигандов в процессе плавления практически полностью скрывает эффекты, обусловленные избирательностью связывания. Поэтому при исследовании избирательности связывания необходимо подбирать условия эксперимента так, чтобы перераспределение лигандов отсутствовало (низкие концентрации ДНК, использование различных буфер-

ных систем). Из рис. 1, а также следует, что подходы [2—5] и [6] дают одинаковые результаты при сильном перераспределении лигандов.

Плавление ДНК при отсутствии перераспределения лигандов. В случае неизбирательного связывания и отсутствия перераспределения в процессе плавления ($c_0 = \text{const}$) непротяженные невзаимодействующие между собой при адсорбции лиганды вызывают лишь незначительное изменение ширины температурного интервала перехода (ΔT) [10]. Лиганды с избирательным характером связывания оказывают более сильное влияние (рис. 1, б). Из рисунка видно, что лиганды, избирательно дестабилизирующие GC-пары, вызывают уменьшение ΔT в области низких и средних концентраций ($c_0 \sim 1/\max(K_1, K_2)$), а в области высоких — увеличение этого параметра. Расчеты проводили для модели однонитового полимера при $\sigma = 5 \cdot 10^{-5}$ и $\sigma = 10^{-8}$.

Такой вид зависимости $\Delta T(c_0)$ обусловлен первоначальным сближением термостабильности AT- и GC-пар оснований с ростом c_0 . При концентрации, выравнивающей термостабильности (точка инверсии, $c_{\text{инв}}$), значение ΔT становится минимальным. При дальнейшем увеличении c_0 термостабильность GC-пар становится ниже, чем AT-пар, и ΔT увеличивается. В этой области концентраций лигандов при более низких температурах выплавляются не AT-, а GC-богатые участки ДНК.

Из рис. 1, б также видно, что положение минимума функции $\Delta T(c_0)$ не зависит от σ , однако минимальное значение ΔT определяется значением σ и приблизительно равно ширине температурного интервала перехода свободного гомополимера, для которого, как и в случае гетерополимера, предполагается отсутствие явлений ветвления и проскальзывания цепей ДНК. При $\sigma = 5 \cdot 10^{-5}$ расчеты дают $\Delta T = 0,9^\circ\text{C}$, а при $\sigma = 10^{-8}$ — $0,05^\circ\text{C}$. Во втором случае полученное значение ΔT обусловлено в основном концевыми эффектами, так как для бесконечного однонитового гомополимера $\Delta T \sim 0,01^\circ\text{C}$. При строгом учете петель в теории ΔT для бесконечного гомополимера равно 10^{-6}°C [1].

Сближение термостабильностей AT- и GC-пар при низких и средних значениях c_0 хорошо видно из рис. 1, в, на котором представлены данные по зависимости температуры плавления ДНК от GC-содержания при различных концентрациях свободных лигандов в растворе ($T_m(x)$). При $c_0 < 1,8 \text{ M}$ разность стабильностей падает с ростом c_0 . При $c_0 = 1,8 \text{ M}$ (точка инверсии) она становится минимальной ($T_{\text{GC}} - T_{\text{AT}} \sim 0,3^\circ\text{C}$) и затем, изменив знак на противоположный, начинает возрастать по абсолютной величине.

Следует также отметить, что форма кривой функции $\Delta T(c_0)$ зависит от σ : уменьшение σ ведет к уширению минимума в области точки инверсии (рис. 1, б). Это объясняется тем, что при уменьшении σ резко растет относительное увеличение средних размеров спиральных и расплавленных участков в точке инверсии. Расчеты показывают, что при $\sigma = 5 \cdot 10^{-5}$ в точке инверсии средняя длина расплавленных участков увеличивается менее чем в два раза по сравнению со свободной ДНК, а при $\sigma = 10^{-8}$ — в десятки раз. Поэтому во втором случае еще до достижения точки инверсии вся макромолекула начинает плавиться как единое целое, а не по отдельным участкам. В результате низкие значения ΔT достигаются при меньших значениях c_0 , а рост ΔT при $c_0 > c_{\text{инв}}$ начинается при более высоких по сравнению с $\sigma = 5 \cdot 10^{-5}$ концентрациях свободных лигандов. При $\sigma = 5 \cdot 10^{-5}$ даже в точке инверсии молекула разбивается на значительное число спиральных и расплавленных участков, большая часть которых выплавляется независимо друг от друга. Этим объясняется лучшее по сравнению с $\sigma = 10^{-8}$ совпадение зависимостей $\Delta T(c_0)$ для ДНК со случайной и блочной последовательностями пар оснований при $\sigma = 5 \cdot 10^{-5}$, так как отдельные блоки выплавляются независимо друг от друга.

Эксперимент [1] показывает, что для ДНК с квазислучайной последовательностью и блочным строением характер зависимостей $\Delta T(c_0)$ полностью соответствует кривым 2 (рис. 1, б), рассчитанным при $\sigma = 10^{-8}$.

Кривые зависимостей $T_m(c_0)$ и $\Delta T(c_0)$, представленные на рис. 1, б, рассчитаны также по полученным для ДНК с ярко выраженным блочным строением формулам работ [2—5]. Из рисунка видно, что вычисленные двумя способами при различных σ зависимости $T_m(c_0)$ совпадают. Следовательно, для вычисления температуры плавления можно использовать любой подход.

Аналогичные расчеты проводили и для опосредованного влияния растворенных веществ на переход спираль — клубок, согласно [11], т. е. предполагалось, что вещества, добавленные в раствор ДНК, не взаимодействуя с ней непосредственно, вызывают различные изменения T_{AT} и T_{GC} . Сравнение двух типов воздействия на переход спираль — клубок проводили следующим образом.

На основе алгоритма [6] для различных c_0 вычисляли T_{AT} , T_{GC} и ширину температурного интервала перехода (ΔT). Строили зависимость ΔT от $T_{GC} - T_{AT}$. Произвольно задавая T_{AT} , T_{GC} , рассчитывали эту зависимость для ДНК без лигандов и сопоставляли вычисленные двумя способами зависимости. Такие графики представлены на рис. 1, г. На их основе можно сделать следующие выводы.

1. Все эффекты, обусловленные избирательным связыванием лигандов, не взаимодействующих между собой при адсорбции, имеют место и в случае опосредованного влияния. 2. Зависимости ΔT от разности $T_{GC} - T_{AT}$ для комплекса и свободной ДНК совпадают, если лиганды вызывают небольшой температурный сдвиг. 3. Функция $\Delta T(T_{GC} - T_{AT})$, рассчитанная для комплекса, не зависит от конкретных значений констант связывания, выбранных для расчетов. Последнее справедливо как для стабилизирующих, так и дестабилизирующих лигандов. 4. При концентрациях лигандов, вызывающих температурные сдвиги, превышающие 45—50 °С, результаты расчетов, проведенных двумя способами, различаются. Это различие обусловлено тем, что изменение температуры плавления, вызванное лигандами, не является линейной функцией GC-содержания [2]. Нелинейность проявляется при больших температурных сдвигах. В результате для комплекса становится нелинейной зависимость $T_m(x)$ (рис. 1, в). В случае свободной ДНК при тех же значениях T_{AT} и T_{GC} (опосредованное влияние) эта зависимость линейна (рис. 1, в). В результате при $x=0,5$ максимальное различие в температуре плавления достигает 8 °С ($c_0=100$, $T_{GC} - T_{AT} = -70$ °С, $T_{AT} = 70$ °С).

В заключение этого раздела отметим, что в случае лигандов, увеличивающих разность стабильностей AT- и GC-пар оснований ДНК ($K_2 > K_1$), ΔT монотонно увеличивается с ростом c_0 .

Влияние лигандов на форму дифференциальной кривой плавления. Как показано в [10], непротяженные невзаимодействующие при адсорбции лиганды с неизбирательным характером связывания не влияют на форму дифференциальной кривой плавления ($\frac{-\partial \Phi(T)}{\partial T}$, Φ — степень спиральности ДНК). Из рис. 2 видно, что при избирательном связывании происходит сильное изменение формы дифференциальной кривой: 1) как уже указывалось выше, происходят уменьшение интервала плавления при $c_0 < c_{min}$ и увеличение его при более высоких концентрациях лигандов; 2) низкотемпературная часть кривой плавления при небольших концентрациях лигандов изменяется значительно слабее, чем высокотемпературная; 3) при различных концентрациях лигандов на дифференциальной кривой плавления проявляется различное число пиков, если число пиков и сохраняется, то их относительная площадь изменяется; 4) способ учета петель не оказывает существенного влияния на форму кривой.

Представленные результаты расчетов позволяют заключить, что теория, разработанная в [2—5], не дает возможности рассчитать дифференциальную кривую плавления комплекса лигандов с ДНК, характеризующейся квазислучайной первичной структурой. Несоответствие заключается в том, что [2—5] число пиков дифференциальной кривой

плавления и их относительная площадь в присутствии различных концентраций лигандов остаются постоянными. То же справедливо для ДНК высших организмов с ярко выраженным блочным строением.

Сопоставим дифференциальные кривые плавления, рассчитанные для случая непосредственного связывания и опосредованного избира-

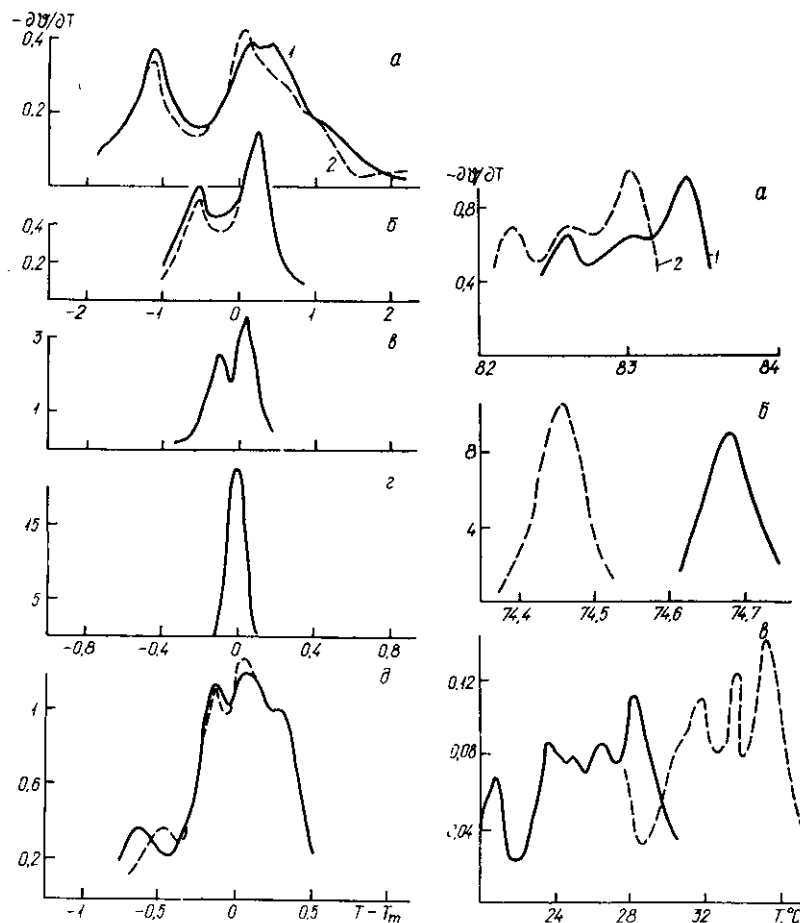


Рис. 2. Дифференциальные кривые плавления ДНК, рассчитанные для различных концентраций свободных лигандов: $K_1=2$, $K_2=0,2$; $c_0=0$ (а); 0,3 (б); 1 (в); 2,5 (г); 100 М (д); $T_m=90,1$ (а); 84 (б); 77,1 (в); 70,9 (г); 59,8°C (д). Расчеты для одно- и двуникового гетерополимеров проводили соответственно при $\sigma=10^{-3}$ (1) и $\sigma=5 \cdot 10^{-5}$ (2). Учет петель проводится согласно [9]

Fig. 2. The differential melting profiles calculated for different concentrations of free ligands

Рис. 3. Дифференциальные кривые плавления, рассчитанные для случаев непосредственного связывания (1) и опосредованного влияния (2) растворенных веществ: $c_0=0,32$ (а); 1 (б); 100 М (в)

Fig. 3. The differential melting profiles calculated for cases of a direct ligand binding (1) and the mediated influence of the dissolved substances (2)

тельного влияния (рис. 3). Из рисунка видно, что даже при низких концентрациях лигандов различие в температурах плавления становится сравнимым с величиной температурной области перехода. Однако при небольших различиях в высоте пиков форма кривых сохраняется (рис. 3, а, б). При высоких концентрациях лигандов, т. е. больших температурных сдвигах, начинает различаться и форма дифференциальных кривых плавления (рис. 3, в), что обусловлено нелинейным характером зависимости $T_m(x)$ в случае непосредственного избирательного связывания.

Таким образом, из данного сообщения можно сделать следующие выводы.

1. Непосредственное избирательное связывание непротяженных не-взаимодействующих между собой при адсорбции лигандов вызывает такие же эффекты, что и опосредованное влияние.

2. Количественные различия в ширине интервала плавления и для дифференциальной кривой плавления обусловлены тем, что в случае непосредственного связывания лигандов зависимость $T_m(x)$ становится нелинейной. Причем нелинейность растет с увеличением температурного сдвига, обусловленного лигандами.

3. Сравнение представленных результатов расчетов с полученными на основе теории [2—5], разработанной для ДНК с ярко выраженным блочным строением, показывает, что ее можно использовать для ДНК со случайной последовательностью пар оснований при расчете температуры плавления, а в случае сильного перераспределения лигандов — и для расчета ширины температурного интервала перехода.

Авторы выражают признательность А. А. Ахрему за руководство работой и М. Д. Франк-Каменецкому за обсуждение результатов.

EFFECT OF SELECTIVE LIGAND BINDING ON THE MOLECULAR DNA MELTING

A. S. Fridman, D. Yu. Lando

Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the Byelorussian SSR, Minsk

Summary

Short non-interacting ligands with a selective binding have been studied for their influence on the DNA helix-coil transition. It is shown that a direct binding of such ligands gives the same characteristics of the transition as the influence of dissolved substances on the heat DNA denaturation. The difference in characteristics is observed only at high temperature shifts (more than 30 °C) induced by ligands, where the dependence of the melting point on the GC-content of the complex is nonlinear. It is established that ligands induce the same temperature shifts but different behaviour of the dependence of the melting range width on the concentration.

1. Исследование плавления ДНК в области инверсии относительной стабильности АТ-и GC-пар / А. Д. Воскобойник, Д. Р. Монаселидзе, Г. Н. Мгеладзе и др. // Молекуляр. биология. — 1975. — 9, № 5. — С. 783—790.
2. Ахрем А. А., Ландо Д. Ю. Влияние лигандов с избирательным характером взаимодействия на переход спираль — клубок ДНК. I. Модель. Теория. // Там же. — 1979. — 13, № 5. — С. 1098—1109.
3. Ахрем А. А., Ландо Д. Ю. Влияние лигандов с избирательным характером взаимодействия на переход спираль — клубок ДНК, содержащей сателлитные фракции // Вестн. АН БССР. — Хим. сер. — 1981. — № 2. — С. 13—19.
4. Ахрем А. А., Ландо Д. Ю. Влияние лигандов с избирательным характером взаимодействия на переход спираль — клубок ДНК. III. Расчет кривых плавления комплексов ДНК с лигандами // Молекуляр. биология. — 1981. — 15, № 5. — С. 1083—1091.
5. Ландо Д. Ю., Кульба А. М., Ахрем А. А. Влияние лигандов с избирательным характером взаимодействия на переход спираль — клубок ДНК. VI. Тепловая денатурация ДНК в кислой среде // Там же. — С. 1093—1101.
6. Ахрем А. А., Фридман А. С., Ландо Д. Ю. Теория перехода спираль — клубок комплексов гетерогенной ДНК с гетерогенными лигандами // Биополимеры и клетка. — 1985. — 1, № 4. — С. 171—179.
7. Fine structure of DNA melting curves / Yu. L. Lyubchenko, M. D. Frank-Kamenetskii, A. V. Vologodskii et al. // Biopolymers. — 1976. — 15, N 6. — P. 1019—1036.
8. Tong V. Y., Battersby S. J. Melting fine structure of ΦX174 DNA and its fragments: a theoretical study // Ibid. — 1978. — 17, N 12. — P. 2933—2937.
9. Франк-Каменецкий М. Д., Франк-Каменецкий А. Д. Учет двуиитчатости в теории перехода спираль — клубок ДНК // Молекуляр. биология. — 1969. — 3, № 3. — С. 375—383.
10. Фридман А. С., Ландо Д. Ю. Кооперативное контактное взаимодействие между лигандами, адсорбированными на ДНК, вызывает уменьшение ширины интервала плавления // 5-я Всесоюз. конф. по спектроскопии биополимеров: Тез. докл. — Харьков, 1984. — С. 254.
11. Белинцев Б. Н., Вологодский А. В., Франк-Каменецкий М. Д. Влияние последовательности оснований на стабильность двойной спирали ДНК // Молекуляр. биология. — 1976. — 10, № 4. — С. 764—769.

Ин-т биоорган. химии АН БССР, Минск

Получено 21.03.86