

ВПЛИВ КАРБОКСИЛАТ-ІОНА ТА ІОНА Na НА ТАУТОМЕРНИЙ СТАТУС 9-МЕТИЛГУАНІНУ

С. П. САМІЙЛЕНКО, О. М. КРЕЧКІВСЬКА, Д. А. КОСАЧ, О. О. СУДАКОВ, Д. М. ГОВОРУН

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ;
e-mail: S.P.Samijlenko@imbg.org.ua

С помощью спектроскопии ^1H ЯМР и квантово-химических неэмпирических расчетов (*ab initio*) уровня теории $\text{V3LYP/6-31++G(d,p)}$ и $\text{V3LYP/6-311++G(d,p)}$ изучено взаимодействие 9-метилгуанина ($m^9\text{Gua}$) с карбоксилат-ионом уксусной кислоты (CH_3COO^-) и ионом Na. Изменения в спектре ^1H ЯМР $m^9\text{Gua}$ в присутствии эквимольного количества ацетата натрия, который в обезвоженном диметилсульфоксиде (ДМСО) диссоциирует на CH_3COO^- и Na^+ , интерпретированы как следствие образования комплекса основного аминокето- N1H -таутомера ($m^9\text{GuaN1H}$) с карбоксилат-ионом посредством двух H -связей с вовлечением в процесс аминокетона и иминопротона N1H .

Квантово-химический расчет взаимодействия основного таутомера $m^9\text{GuaN1H}$ и высокоэнергетического $m^9\text{GuaN3H}$ с относительной энергией 20,01 ккал/моль показывает, что основной таутомер образует основной комплекс $\text{CH}_3\text{COO}^- : m^9\text{GuaN1H}$, который на 5,57 ккал/моль стабильнее, чем комплекс $\text{CH}_3\text{COO}^- : m^9\text{GuaN3H}$, а координация Na^+ с атомами O6 и N7 в тройном комплексе $\text{CH}_3\text{COO}^- : m^9\text{GuaN3H} : \text{Na}^+(\text{O6}, \text{N7})$ дополнительно снижает энергетическую разницу до 2,57 ккал/моль. При этом только одна такая координация Na^+ с таутомером $m^9\text{GuaN3H}$ снижает его энергию всего лишь до значения 13,31 ккал/моль.

Сделан вывод о неаддитивности вклада обоих лигандов в восьмикратное снижение относительной энергии высокоэнергетического таутомера в тройном комплексе при решающем влиянии CH_3COO^- . Кроме того, установлено, что учет координации Gua с Na^+ приводит к переносу иминопротона от основания к CH_3COO^- в тройных комплексах обоих таутомеров, рассчитанных в вакууме. Отмечена биологическая значимость полученных результатов.

К л ю ч е в ы е с л о в а: 9-метилгуанин, прототропная таутомерия, карбоксилат-ион, ион Na, тройной комплекс, ^1H ЯМР, квантово-химический расчет DFT (Density functional theory).

Гуанін (Gua) як структурний елемент нуклеїнових кислот привертає увагу багатьох дослідників. Серед п'яти канонічних нуклеотидних основ Gua вирізняється тим, що коли йдеться про його структурні та фізико-хімічні властивості, то він, як правило, характеризується ознаками найвищого ступеня. За результатами чотирьох квантово-хімічних методів [1] Gua має найбільший дипольний момент. Теоретична оцінка [2] вказує на те, що з-поміж нуклеофільних місць незаміщених канонічних основ найвищим електростатичним потенціалом характеризується атом Gua N7, причому ця тенденція зберігається в ряду основа → нуклеозид → нуклеотид → одноланцюгова спіраль → подвійна спіраль. Мас-спектроскопічні дослідження газофазної протонної спорідненості азотистих основ та дезоксинуклеозидів [3] також надають першість Gua та його нуклеозиду dG серед канонічних основ.

Вивчення кислотно-лужних властивостей Gua методом АМІ [4] свідчить про його амфотерність, яка є причиною здатності утворювати

самоасоціації та міцні міжмолекулярні комплекси.

Поєднання протодонорних та протонакцепторних властивостей визначає здатність Gua до прототропної таутомерії, якій присвячено низку експериментальних [5–8] і, в більшій мірі, теоретичних публікацій [9–16].

Зазначена схильність Gua до самоасоціації зумовлює вкрай низьку його розчинність, що перешкоджає дослідженню незаміщеної основи в розчинах. Принагідно зауважимо, що саме висока її самоасоціативність спричинює утворення чотириланцюгових асоціатів polyG [17], а також G-квартетну модель структури теломерної ДНК, наведеної одновалентними катіонами [18]. Щоб обійти цю перешкоду, вивчали розчинні похідні Gua. Плідним виявилось застосування методу ІЧ-спектроскопії в поєднанні з ізоляцією в низькотемпературних матрицях. Так, було показано, що Gua та 9-метилгуанін ($m^9\text{Gua}$) в ізольованому стані в аргоновій та азотній матрицях є сумішшю еноламінінних та кетоамінінних таутомерів із константами таутомерної рівноваги 3,6 і 5,9 відповідно [6]. Результати робіт [6,7] свідчать про те,

що для $m^9\text{Gua}$ в аргонівій матриці характерна еквімолярна рівновага зазначених таутомерів, яка у разі опромінення зміщується в бік енольного таутомера [8].

Теоретична оцінка таутомерії Gua здійснювалася квантово-хімічними *ab initio*, тобто неемпіричними, методами різного рівня. Висновки, зроблені в роботах [9,10], загалом свідчать про перевагу $\text{N}7\text{H}$ -кетаміноформи, проте через більший дипольний момент кетоамінного $\text{N}9\text{H}$ -таутомера прогнозується його стабілізація полярним оточенням. Ці дані протирічать даним статті [12], згідно з якими основним є кетоамінний таутомер $\text{N}9\text{H}$. В роботі [15] йдеться про незначну перевагу амінокетотаутомера $\text{N}9\text{H}$ над таутомером $\text{N}7\text{H}$, який дестабілізується розчинником. У нещодавно опублікованій роботі [16] методом B3LYP із набором базисних функцій $6-311++\text{G}(2\text{df},2\text{p})$ одержано дані щодо переваги в енергії (0,7 ккал/моль) таутомера $\text{N}7\text{H}$. Результати теоретичних праць [13,14] свідчать про те, що у складі уотсон-криківської пари GC Gua властива канонічна форма як у газовій фазі, так і в полярному оточенні. Згідно з даними роботи [17], в першому збудженому стані $\pi \rightarrow \pi^*$, так само, як і в основному, кетотаутомер $\text{N}7\text{H}$ Gua стабільніший за таутомер $\text{N}9\text{H}$ із невеликим енергетичним виграшем.

Результати напівемпіричних та квантово-хімічних *ab initio* розрахунків свідчать, що $m^9\text{Gua}$ у вакуумі є сумішшю кетоамінного та енольно-амінного таутомерів [20].

У роботах [21, 22] теоретично і експериментально у вакуумі і у ДМСО встановлено таутомерний перехід $\text{N}9\text{H} \rightarrow \text{N}7\text{H}$ в аденіні внаслідок взаємодії з карбоксилат-іоном, який моделює депротоновану карбоксильну групу бічних радикалів Asp і Glu в білках. У випадку урацилу за допомогою квантово-хімічних розрахунків *ab initio* та спектроскопії ^1H ЯМР встановлено, що лише спільна взаємодія карбоксилат-іона та іона Na здатна спричинювати в основі таутомерний кетоенольний перехід як у вакуумі, так і в ДМСО [23].

Метою цієї роботи є висвітлення впливу

взаємодії з карбоксилат-іоном оцтової кислоти CH_3COO^- та іоном Na на таутомерний статус $m^9\text{Gua}$ у вакуумі та у зневодненому ДМСО.

Матеріали і методи

У роботі використано $m^9\text{Gua}$ («Fluka», Швейцарія) та ацетат натрію (NaAc) фірми «Реахим» (Росія). Розчинник ДМСО- d_6 («Fluka») зневоднювали над ситами, діаметр яких становить 0,4 та 0,5 нм («Serva», Німеччина).

Спектри ^1H ЯМР реєстрували на спектрометрі Bruker-200 в ампулах з діаметром 5 мм. Хімічні зміщення протонів визначали відносно тетраметилсилану (TMS) фірми «Aldrich» (США) як внутрішнього стандарту.

Енергію таутомерів $m^9\text{Gua}$, його комплексів із карбоксилат-іоном оцтової кислоти CH_3COO^- та іоном Na , що моделюють дисоційований NaAc , а також потрійного комплексу з обома лігандами, дипольні моменти та геометричні параметри комплексів розраховували на рівні теорії функціоналу густини B3LYP із наборами базисних функцій $6-31++\text{G}(\text{d},\text{p})$ та $6-311++\text{G}(\text{d},\text{p})$ і використанням пакету програм GAMESS (US) [24].

Результати та обговорення

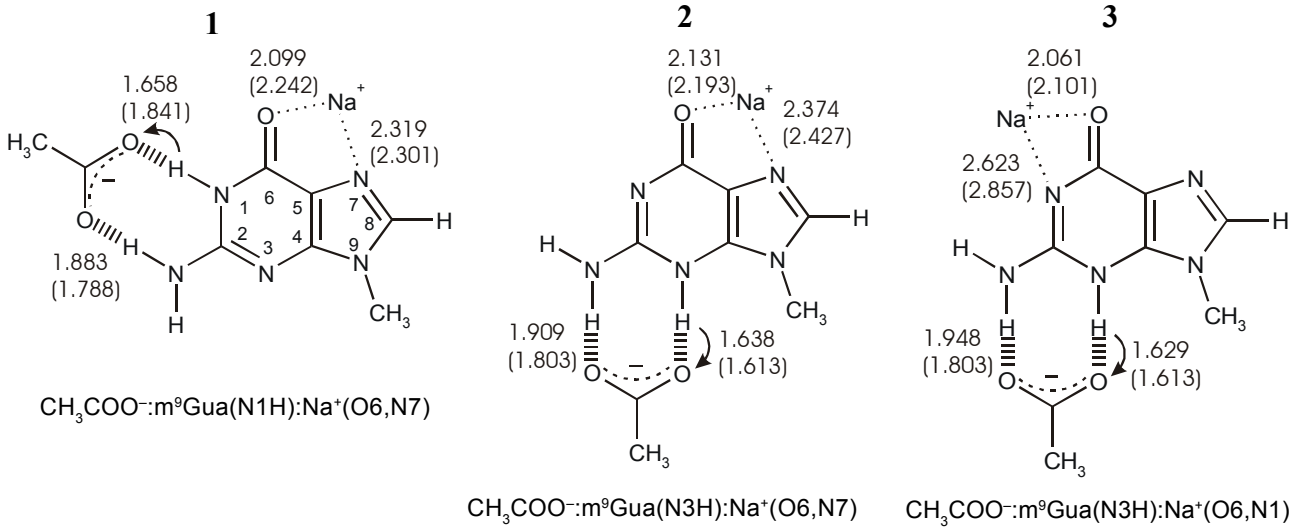
Результати дослідження методом спектроскопії ^1H ЯМР взаємодії $m^9\text{Gua}$ (на відміну від незаміщеної основи в достатній мірі розчинної у зневодненому ДМСО) з NaAc , який у розчині дисоціює на Na^+ та CH_3COO^- , наведено в табл. 1.

З даних табл. 1 випливає, що за присутності еквімолярної кількості NaAc істотно зміщуються сигнали амінопротонів та імінопротону $\text{N}1\text{H}$ у бік слабких полів на 0,521 та 1,320 м.ч. відповідно, що свідчить про утворення міцного комплексу $m^9\text{Gua}$ з карбоксилат-іоном через два H -зв'язки: $\text{O} \cdots \text{H}-\text{N}1$ та $\text{O} \cdots \text{H}-\text{N}2-\text{H}$ (рис. 1, схема 1). Незначні зміни сигналів протонів $\text{C}8\text{H}$ та метильної групи основи свідчать про відсутність у разі комплексоутворення перенесення протона від основи до ліганду вздовж зв'язку $\text{O} \cdots \text{H}-\text{N}1$.

Зауважимо, що інтерпретація змін у спектрі ^1H ЯМР за взаємодії $m^9\text{Gua}$ з карбоксилат-іоном ґрунтується лише на амінокето- $\text{N}1\text{H}$ -таутомері і

Таблиця 1. Хімічні зміщення (в м.ч.) протонів $m^9\text{Gua}$ у зневодненому ДМСО- d_6 , його еквімолярної суміші з NaAc ($\text{CH}_3\text{COO}^- \text{Na}^+$) та їхні зміщення (Δ) внаслідок утворення комплексу. Концентрація азотної основи і ліганду становить 30 мМ

Сполука	Протони			
	$\text{N}2\text{H}$	$\text{N}1\text{H}$	$\text{N}9\text{CH}_3$	$\text{C}8\text{H}$
$m^9\text{Gua}$	6,444	10,542	3,529	7,638
$m^9\text{Gua}+\text{NaAc}$	6,965	11,862	3,524	7,651
Δ	+0,521	+1,320	-0,005	+0,013



Схеми взаємодії з карбоксилат-іоном оцтової кислоти та іоном Na таутомерів m^9Gua – основного $\text{m}^9\text{Gua}(\text{N1H})$ та високоенергетичного $\text{m}^9\text{Gua}(\text{N3H})$. На схемах довжини H-зв'язків (|||) та відстані Na^+ від атомів O6 та N7/N1 (.....) у потрібних комплексах зазначено в $\text{nm}\times 10^{-1}$. У дужках наведено відповідні значення для бінарних комплексів з CH_3COO^- та Na^+ . Стрілками позначено перенесення імінопротонів від азотисної основи до CH_3COO^- , що відбуваються в потрібних комплексах за даними квантово-хімічних розрахунків для вакууму.

є традиційною для N9-заміщених гуанінових похідних [25–27]. Енольний таутомер не брався до уваги, оскільки він не може утворювати з депротонованою карбоксильною групою міцний комплекс через два H-зв'язки. Не брали до уваги також високоенергетичний таутомер амінокето-N3H [28], хоча він здатний формувати з карбоксилат-іоном два H-зв'язки.

З огляду на результати досліджень [21–23], в яких показано здатність карбоксилат-іона ут-

ворювати найстабільніші комплекси з високоенергетичними таутомерами нуклеотидних основ, у цій роботі за допомогою квантово-хімічних розрахунків досліджено взаємодію основного амінокето-N1H-таутомера m^9Gua ($\text{m}^9\text{Gua1}$, схема 1 на рис. 1) і високоенергетичного амінокето-N3H ($\text{m}^9\text{Gua2}$, схеми 2 і 3 на рис. 1) з CH_3COO^- та оцінено вплив на неї координації з іоном Na.

У табл. 2. наведено обчислені квантово-хімічним методом *ab initio* на рівні теорії B3LYP/

Таблиця 2. Відносні енергії (ΔE в ккал/моль) та дипольні моменти d (в D) таутомерів m^9Gua і їхніх комплексів з CH_3COO^- та Na^+ за даними квантово-хімічних розрахунків на рівні теорії B3LYP/6-31++G(d,p) і B3LYP/6-311++G(d,p)

Таутомер або комплекс	B3LYP/6-31++G(d,p)		B3LYP/6-311++G(d,p)	
	ΔE	d	ΔE	d
$\text{m}^9\text{Gua1}$	0	6,85	–	–
$\text{m}^9\text{Gua2}$	20,01	10,93	–	–
$\text{m}^9\text{Gua1} : \text{CH}_3\text{COO}^-$	0	9,10	–	–
$\text{m}^9\text{Gua2} : \text{CH}_3\text{COO}^-$	5,57	7,48	–	–
$\text{m}^9\text{Gua1} : \text{Na}^+$	0	2,31	–	–
$\text{m}^9\text{Gua2} : \text{Na}^+(\text{O6},\text{N7})$	13,31	5,26	–	–
$\text{m}^9\text{Gua2} : \text{Na}^+(\text{O6},\text{N1})$	22,16	8,12	–	–
$\text{CH}_3\text{COO}^- : \text{m}^9\text{Gua1} : \text{Na}^+(\text{O6},\text{N7})$	0	9,24	0	9,40
$\text{CH}_3\text{COO}^- : \text{m}^9\text{Gua2} : \text{Na}^+(\text{O6},\text{N7})$	2,57	9,38	2,50	9,54
$\text{CH}_3\text{COO}^- : \text{m}^9\text{Gua2} : \text{Na}^+(\text{O6},\text{N1})$	9,30	5,48	9,22	5,76

6-31++G(d,p) та B3LYP/6-311++G(d,p) відносні енергії та дипольні моменти потрійних комплексів двох зазначених таутомерів з CH_3COO^- та Na^+ , а також відповідних комплексів з кожним лігандом окремо. Довжина Н-зв'язків, утворених карбоксилат-іоном з таутомерами m^9Gua та відстані Na^+ від атомів O6 і N7/N1, з якими він координується, зазначено на схемах комплексів 1–3 (рис. 1).

Як впливає з табл. 2, значення відносних енергій та дипольних моментів потрійних комплексів, розраховані з різними базисами, майже однакові, що дозволило нам провести обчислення, переважно, з економічнішим базисом 6-31++G(d,p). Найстабільніший комплекс утворюється основним кетоаміно-N1H-таутомером через два Н-зв'язки $\text{O}\cdots\text{H}-\text{N1}$ та $\text{O}\cdots\text{H}-\text{N2}-\text{H}$ з CH_3COO^- у повній відповідності з даними ^1H ЯМР-спектроскопії (табл. 1), за винятком теоретично встановленого для вакууму перенесення протона від основи до карбоксилат-іона вздовж другого зв'язку. Така розбіжність результатів, очевидно, пов'язана із впливом полярності оточення, зокрема із сольватацією іона Na, яка зменшує його дію на заряд атомів, що беруть участь у формуванні комплексів. Іон натрію в цьому комплексі координує з атомами O6 та N7 (схема 1, рис. 1). Другим за стабільністю з енергетичним відривом 2,57 ккал/моль виявився комплекс високоенергетичного кетоаміно-N3H-таутомера, сформований двома Н-зв'язками $\text{O}\cdots\text{H}-\text{N2}-\text{H}$ та $\text{O}\cdots\text{H}-\text{N3}$ з перенесенням протона вздовж останнього зв'язку та такою самою координацією Na^+ , як і в основному комплексі (схема 2, рис. 1). Відносна енергія потрійного комплексу таутомера $\text{m}^9\text{Gua2}$ з альтернативною координацією Na^+ з атомами N1 та O6, утвореного тими самими Н-зв'язками з карбоксилат-іоном (рис. 1, схема 3), становить 9,3 ккал/моль.

Цікаво, що відносна енергія подвійного комплексу високоенергетичного таутомера $\text{m}^9\text{Gua2}$ з CH_3COO^- майже в чотири рази менша такої ізольованого (5,57 та 20,01 ккал/моль відповідно), а координація Na^+ з атомами O6 та N7 зумовлює її зменшення більше ніж удвічі – до 2,57 ккал/моль (табл. 2). Одна лише зазначена координація таутомера $\text{m}^9\text{Gua2}$ з Na^+ знижує його відносну енергію майже на третину – до 13,31 ккал/моль. Це свідчить про неадитивність впливу обох лігандів на стабілізацію комплексу.

Слід зазначити, що координація Na^+ з атомами O6 та N1 є вкрай невідповідною і супроводжується підвищенням відносної енергії таутомера з $\text{m}^9\text{Gua2}$ до 22,16 ккал/моль (табл. 2). Потрійний комплекс $\text{CH}_3\text{COO}^- : \text{m}^9\text{Gua2} : \text{Na}^+(\text{O6}, \text{N1})$ унаслідок цього має досить високу відносну енергію – 9,3 ккал/моль.

Отже, підсумовуючи наведені результати, можна стверджувати, що домінуючим чинником стабілізації потрійного комплексу високоенергетичного таутомера m^9Gua є взаємодія з карбоксилат-іоном, проте внесок іона натрію відчутний у вакуумі, може бути зменшеним його сольватацією в полярному розчиннику. Слід зауважити, що хоча у складі потрійного комплексу за кімнатної температури m^9Gua є основним кетоаміно-N1H-таутомером, різниця в 2,57 ккал/моль указує на те, що за сприятливих стеричних обставин та відповідної полярності локального оточення у клітині *in vivo*, функціонування якої пов'язане із суто нерівноважним гетерогенним середовищем, таутомерна рівновага може зміститися в бік високоенергетичного амінокето-N3H-таутомера.

Насамкінець, варто ще раз наголосити на потенційно важливій ролі високоенергетичних таутомерів нуклеотидних основ та нуклеотидів у перебігу біохімічних процесів, а також звернути увагу на роль іонів металів в елементарних процесах білково-нуклеїнового впізнавання за участю депротонованої карбоксильної групи амінокислот, яка досить часто зустрічається у специфічних білково-нуклеїнових комплексах.

AN IMPACT OF CARBOXYLATE AND Na IONS ON THE TAUTOMERIC STATUS OF 9-METHYLGUANINE

S. P. Samijlenko, O. M. Krechkivska,
D. A. Kosach, O. O. Sudakov, D. M. Hovorun

Institute of Molecular Biology and Genetics, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: S.P.Samijlenko@imbg.org.ua

S u m m a r y

Interactions of 9-methylguanine (m^9Gua) with carboxylate ion of acetic acid (CH_3COO^-) and Na^+ were studied by ^1H NMR spectroscopy and *ab initio* quantum chemical calculations of the B3LYP/6-31++G(d,p) and B3LYP/6-311++G(d,p) levels of theory. Changes in the m^9Gua ^1H NMR spectrum in the presence of the equimolar amount of sodium acetate (NaAc), which in anhydrous DMSO dissociates to CH_3COO^- and Na^+ , were interpreted as a consequence of a complex formation of m^9Gua in the amino-keto -N1H tautomeric form ($\text{m}^9\text{GuaN1H}$) with carboxylate ions *via* two H-bonds involving amino and N1H-imino protons.

Quantum chemical calculations of interactions of the $\text{m}^9\text{GuaN1H}$ ground-state tautomer and the $\text{m}^9\text{GuaN3H}$ high energy one with relative energy 20.01 kcal/mol show that the ground state tautomer forms the ground-state complex $\text{CH}_3\text{COO}^- :$

$m^9\text{GuaN1H}$, by 5.57 kcal/mol more stable than the $\text{CH}_3\text{COO}^- : m^9\text{GuaN3H}$ complex, and coordination of Na^+ with the O6 and N7 atoms reduces this energy difference to 2.57 kcal/mol. Such a coordination of Na^+ with tautomer $m^9\text{GuaN3H}$ therewith decreases its relative energy only to 13.31 kcal/mol. Non-additivity of the two ligands contributions to the 8-times reduction of the relative energy of the high energy tautomer in the $\text{CH}_3\text{COO}^- : m^9\text{GuaN3H} : \text{Na}^+(\text{O6}, \text{N7})$ triple complex was concluded, the role of CH_3COO^- being dominant. Besides, coordination with Na^+ resulted in an iminoproton transfer from the base to CH_3COO^- in the triple complexes of both tautomers, according to calculations in vacuum. Biological significance of the results is noticed.

К е у в о р д с: 9-methylguanine, prototropic tautomerism, carboxylate ion, Na ion, triple complex, ^1H NMR, DFT quantum chemical calculation.

1. Abraham R. J., Smith P. E. // *Nucleic Acids Res.* 1988. **16**, N 6. P. 2639–2656.
2. Pullman B., Perahia D., Cauchy D. // *Ibid.* 1979. **6**, N 12. P. 3821–3829.
3. Greco F., Liguori A., Sindona G., Ucella N. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1990. **112**, N 25. P. 9092–9096.
4. Говорун Д. М., Кондратюк І. В. // Доп. НАН України. 1998. № 1. С. 207–212.
5. Szczepaniak K., Szczesniak M. // *J. Mol. Struct.* 1987. **156**, N 112. P. 29–42.
6. Sheina G. G., Radchenko E. D., Stepanian S. G., Blagoi Ju. P. // *Studia biophys.* 1986. **114**, N 1–3. P. 123–131.
7. Sheina G. G., Radchenko E. D., Stepanian S. G., Blagoi Ju. P. // *J. Mol. Struct.* 1987. **158**, N 2. P. 275–292.
8. Szczepaniak K., Szczesniak M., Person W. // *Chem. Phys Letts.* 1988. **152**, N 1. P. 39–44.
9. Lezczynski J. // *J. Phys. Chem. A.* 1998. **102**, N 13. P. 2357–2362.
10. Lezczynski J. // *J. Mol. Struct (Theochem).* 1994. **311**, N 1. P. 37–44.
11. Lezczynski J. // *Adv. Mol. Struct. Res.* 2000. **6**. P. 209–265.
12. Latajka Z., Person W. B., Morokuma K. // *J. Mol. Struct (Theochem).* 1986. **135**, N 2. P. 253–266.
13. Florian J., Lezczynski J., Scheiner S. // *Mol. Phys.* 1995. **84**, N 3. P. 469–480.
14. Kwiatkowski J. S., Person W. B. *Theor. Biochem. and Mol. Biophys.* / Eds. D. L. Beveridge, L. Luvery. New York: Adenine, 1990. P. 153–171.
15. Colominas C., Luque F. L., Orozko M. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1996. **118**, N 29. P. 6811–6821.
16. Russo N., Toscano M., Grand A. // *Ibid.* 2001. **123**, N 42. P. 10272–10279.
17. Langer H., Doltsinis N. L. // *J. Chem. Phys.* 2003. **118**, N 12. P. 5400–5407.
18. Zimmerman S. B., Cohen G. H., Davies D. R. // *J. Mol. Biol.* 1975. **92**, N 2. P. 181–191.
19. Williamson J. R., Raghuraman M. K., Cech T. R. // *Cell.* 1989. **59**, N 5. P. 871–880.
20. Schoone C., Maes G., Adamowicz L. // *J. Mol. Struct.* 1999. **480–481**. P. 505–509.
21. Samijlenko S. P., Bogdan T. V., Trygubenko S. A., Potayhaylo A. L. // *Укр. біохім. журн.* 2000. **72**, N 6. P. 92–95.
22. Trygubenko S. A., Bogdan T. V., Samijlenko S. P. et al. // *Physics of the Alive.* 2002. **10**, N 2. P. 39–46.
23. Самійленко С. П., Кондратюк І. В., Тригубенко С. А. // *Ibid.* 2003. **11**, № 1. С. 33–40.
24. Smidt M. W., Baldrige K. K., Boatz J. A. // *J. Comput. Chem.* 1993. **14**. P. 1347–1363.
25. Lancelot G., Helen C. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1977. **14**, N 11. P. 4872–4875.
26. Kolomiets I. N., Kondratyuk I. V., Stepanyugin A. V. et al. // *J. Mol. Struct.* 1991. **250**. P. 1–11.
27. Zheltovsky N. V., Samoilenko S. A., Kondratyuk I. V. et al. // *Ibid.* 1995. **344**. P. 53–62.
28. Norinder U. A. // *Ibid.* 1987. **151**. P. 259–269.
29. Самійленко С. П., Богдан Т. В., Тригубенко С. А., Говорун Д. М. // *Біополімери і клітина.* 2001. **17**, № 6. С. 540–545.
30. Самійленко С. П., Степанюгін А. В., Кречківська О. М. та ін. // Доп. НАН України. 2002. № 4. С. 187–191.

Отримано 29.04.2004