

УДК 577.113

О.С. Завьялова, О.В. Рогова, А.И. Печенкина, С.Ф. Барановский

Севастопольский национальный технический университет

99053, Севастополь, Стрелецкая балка, Студгородок

E-mail: root@sevgtu.sebastopol.ua

АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ВТОРИЧНОЙ СТРУКТУРЫ КОРОТКИХ ФРАГМЕНТОВ ДНК ПО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ЗНАЧЕНИЯМ ПРОТОННЫХ ХИМИЧЕСКИХ СДВИГОВ

Проведен анализ экспериментальных значений химических сдвигов необменивающихся протонов дезоксиолигонуклеотидов, характеризующихся различным составом, последовательностью оснований в цепи и вторичной структурой. Рассмотрены самокомплементарные канонические двухспиральные последовательности дезоксиолигонуклеотидов различной длины, несамокомплементарные одноцепочечные фрагменты ДНК и последовательности, образующие шпильчатые структуры в растворе. Выявлены особенности резонансов протонов дезоксиолигонуклеотидов в зависимости от длины последовательности и вторичной структуры фрагментов ДНК.

Введение. Разнообразие форм пространственной организации молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), основного носителя генетической информации, является одним из важных факторов в эволюционном процессе, так как это во многом определяет ее биологические функции и оказывает существенное влияние на эффективность взаимодействия ДНК с биологически активными соединениями. Можно выделить несколько уровней структурной организации нуклеиновых кислот (НК). Под первичной структурой НК понимают последовательность нуклеотидов в полинуклеотидной цепи, каждый из которых содержит гетероциклическое азотистое основание: пуриновое (аденин (А), гуанин (Г)) или пиримидиновое (цитозин (С), тимин (Т)), фосфат и сахар. Сахар (дезоксирибоза) присутствует в виде фуранозного кольца, которое соединяется с одним из четырех гетероциклических оснований посредством β -гликозидной связи. Нуклеотид образуется в результате фосфорилирования 3'- или 5'-гидроксильной группы сахара в составе нуклеозида. Полинуклеотидная цепь обладает полярностью, и, согласно принятой номенклатуры [1], последовательность оснований читается в направлении от 5'- к 3'-углеродному атому дезоксирибозы. О первом и последнем нуклеотидах говорят, что они находятся на 5'- и 3'-концах соответственно.

Наряду с хорошо известной двойной спиралью (рисунок 1,а) нуклеиновые кислоты могут находиться в одноцепочечных структурах (рисунок 1,б), которые были обнаружены в некоторых бактериофагах. Известно, что одноцепочечная структура ДНК (ssДНК) является обязательной промежуточной формой (матрицей) как при синтезе ДНК, так

и РНК. Изучение особенностей конформации и поведения ssДНК в растворе является важным для понимания процессов передачи генетической информации и репликации ДНК. Как показывают экспериментальные исследования, в водном растворе гомополимеры могут находиться в виде одноцепочечных спиралей. Гомополинуклеотиды в растворе имеют, по крайней мере, частично упорядоченную структуру, которая не могла бы сформироваться, если бы нуклеотиды в цепи не поддерживали стандартной конформации [1].

Вторичная структура нуклеиновых кислот существенно зависит от их первичной структуры и свойств окружающей среды [2]. Частично самокомплементарные палиндромные нуклеотидные последовательности могут формировать стабильные шпильчатые структуры, которые являются потенциальными местами узнавания для регуляторных белков в клетке [3]. Шпилька (рисунок 1, в) состоит из спирального участка – стебля, образованного в основном уотсон-криковскими парами, который замыкается с одного конца петлей из неспаренных оснований. Конформация петли шпильки зависит от различных факторов: стэкинг-взаимодействия нуклеотидных остатков петли с основаниями стебля, стерических ограничений при замыкании петли, типа пары оснований на стыке петля-стебель, стэкинг-взаимодействий азотистых оснований самой петли и образования водородных связей между ними, а также от степени гидратации петли и стебля [4]. В водном растворе стебли шпилек РНК в основном принимают конформацию, близкую к А-форме, в то время как для шпилек ДНК наблюдаются конформации, близкие к В-семейству [5].

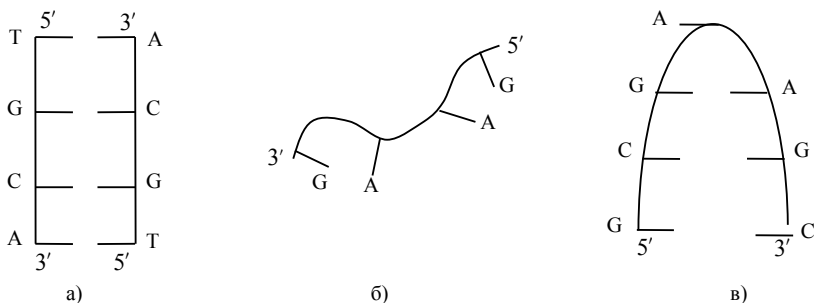


Рисунок 1 – Схематическое изображение молекулы ДНК в различных конформационных состояниях: а) дуплекс (двойная спираль фрагмента ДНК), б) одноцепочечная (несамокомплементарная) последовательность ДНК, в) палиндромная нуклеотидная последовательность, образующая шпильчатую структуру в растворе

Результаты и обсуждение. В работе проведен сравнительный анализ резонансных сигналов химических сдвигов протонов, входящих в самокомплементарные дезоксирибонуклеотиды различной длины

(тетрамеры, гексамеры и октамер), несамокомплементарные одноцепочечные фрагменты ДНК и дезоксигептануклеотидную последовательность, образующую стабильную шпильчатую структуру в водном растворе [5-10]. Отнесение резонансов протонов указанных дезоксиолигонуклеотидных последовательностей проведено методом двумерной гомоядерной ЯМР спектроскопии (2М – TOCSY, 2М – NOESY/ROESY) в одинаковых экспериментальных условиях (0.1 М фосфатный буфер, рD=7.1) [5-10]. Сравнительный анализ положения резонансных сигналов $\delta_3(H_i)$ проводился по схеме, рассмотренной в работе [11], где анализируются резонансы протонов различных триплетных последовательностей в зависимости от их расположения в олигонуклеотидном дуплексе. В предложенной схеме [11] учтены соответствующие поправки в $\delta_c(H_i)$ для терминальных триплетов, а именно в зависимости от их принадлежности к 5'- и 3'-концам цепи. Проведенный в настоящей работе анализ свидетельствует о том, что принадлежность триплета к каждой из рассмотренных структур, его местоположение в цепи, а также длина олигонуклеотидной последовательности существенным образом влияют на значения химических сдвигов исследуемых протонов.

Самокомплементарные дезоксиолигонуклеотиды представлены пятью тетра nukлеотидными последовательностями 5'-d(ACGT), 5'-d(AGCT), 5'-d(GCGC), 5'-d(CGCG), 5'-d(TGCA) [6], тремя гексамерами – 5'-d(CGTACG), 5'-d(CGCGCG), 5'-d(TACGTA) [7,8] и октамером 5'-(GACATGTC) [9]. Эти дезоксиолигонуклеотиды образуют в растворе самокомплементарные дуплексы, термическая стабильность которых зависит от нуклеотидного состава, числа пиримидин-пуриновых участков и длины последовательности [6-9]. В таблицах 1-4 приведены значения химических сдвигов протонов азотистых оснований и сахарных остатков, входящих в триплеты, составляющие самокомплементарные дезоксиолигонуклеотиды. Анализ результатов показывает, что химические сдвиги протонов дезоксирибозы испытывают существенно меньшие изменения по сравнению с ароматическими протонами при изменении длины олигонуклеотидной цепи. Эта закономерность прослеживается уже на самых коротких исследованных нуклеотидных последовательностях. Наибольшую стабильность проявляют G-C содержащие последовательности. Так, например, резонансы протонов в триплетах CGC и GCG, входящих в различные самокомплементарные тетра нуклеотиды хорошо согласуются с усредненными значениями резонансных сигналов протонов в более длинных фрагментах ДНК, которые приведены в [11]. Вместе с тем наблюдаются заметные изменения в экранировании ароматических протонов других последовательностей. По-видимому, это связано с высокой пространственной подвижностью азотистых

оснований в растворе, особенно в последовательностях, содержащих А-Т пары оснований ДНК, в сравнении с более жесткой конформацией сахаро-фосфатного остова. Следует отметить существенное влияние нуклеотидного состава на значения химических сдвигов в терминальных триплетах на 5'- и 3'-концах олигомера ДНК. Так, в случае самокомплементарного дезокситетрануклеотида d(AGCT), отклонение химического сдвига протонов цитозина в триplete d(GCT) от приведенного в [11] достаточно велико, что связано с наличием в нуклеотидной последовательности чередования двух низкоэнергетичных пиримидиновых оснований (CT). В тоже время терминальные триплеты CGC и CGT проявляют высокую стабильность во всех исследованных последовательностях, содержащих от четырех до шести звеньев. Это объясняется наличием дополнительной водородной связи в GC паре и более сильным стэкинг-взаимодействием в GC-содержащих участках двойной спирали. Результаты, представленные в таблицах 1-4 для самокомплементарных дезоксиолигонуклеотидов, свидетельствуют о существенном влиянии длины олигонуклеотидной последовательности на положения резонансных пиков ароматических протонов. Так, для протона H8 гуанина (триплет d(CGT), таблица 1), наблюдается значительно меньшая величина отклонения химического сдвига от приведенного в работе [11], когда триплет входит в состав более длинного дезоксиолигонуклеотида (таблицы 1 и 2, последовательности 5'-d(CGTACG) и 5'-d(ACGT)). Следует отметить, что в более длинных последовательностях, эффект плавления концевых нуклеотидных пар оказывает существенно меньшее влияние на положение резонансных пиков ароматических протонов, что очевидно связано с большей термической стабильностью таких структур. Наличие в гексамере 5'-d(TACGTA) двух низкоэнергетических терминальных звеньев (TA)/(TA) приводит к большей подвижности и раскрытию концевых пар оснований, о чем свидетельствуют данные таблицы 2. Этот вывод подтверждается также данными таблиц 2 и 3, из которых следует, что значения резонансов протонов гексамеров 5'-d(CGTACG), 5'-d(CGCGCG), 5'-d(TACGTA) и октамера 5'-(GACATGTC) находятся в хорошем согласии с усредненными величинами $\delta_c(H_i)$, приведенными в работе [11] для более длинных последовательностей.

В работе рассмотрены следующие тетрамерные *несамокомплементарные* дезоксиолигонуклеотидные последовательности 5'-d(AAGC), 5'-d(CTGA), 5'-d(CGAA), 5'-d(GAAG) (таблица 4). Вероятность образования молекулярных дуплексов для таких олигомеров достаточно мала и в растворе находятся, преимущественно, одноцепочечные последовательности [10]. Сравнительный анализ данных таблиц 1-3 и 4 свидетельствует о существенном отличии химических сдвигов протонов в само- и несамокомплементарных дезоксиолигонуклеотидах, содержащих одинаковые три-

5'-CGT	8,00(4)	–	6,04(3)	2,71(3)	2,84(3)	4,98(2)	4,38(2)	4,14(6)	4,10(6)
5'-C ₁ G ₂ T ₃ ¹⁾	8,02	–	6,00	2,72	2,78	5,00	4,38	4,12	4,02
CGT	7,88(2)	–	5,97(2)	2,61(2)	2,78(2)	4,98(2)	4,38(2)	4,14(6)	4,10(6)
C ₃ G ₄ T ₃ ³⁾	7,92	–	5,97	2,65	2,61	4,93	4,38	4,13	4,13
5'-CGC	7,99(4)	–	5,95(3)	2,73(3)	2,78(3)	4,96(2)	4,34(2)	4,09(2)	4,00(3)
5'-C ₁ G ₂ C ₃ ²⁾	8,00	–	5,94	2,74	2,77	5,01	4,38	4,12	3,95
CGC	7,87(2)	–	5,88(2)	2,63(2)	2,72(2)	4,96(2)	4,34(2)	4,09(2)	4,00(3)
C ₃ G ₄ C ₅ ²⁾	7,94	–	5,92	2,68	2,73	4,98	4,38	4,15	3,95
RCR									
ACG-3'	7,19(3)	5,33(4)	5,64(3)	1,85(3)	2,28(2)	4,80(2)	4,13(2)	4,13(3)	4,14(3)
A ₄ C ₅ G ₆ ¹⁾ -3'	7,31	5,39	5,64	1,87	2,29	4,80	4,16	4,16	4,15
ACG	7,19(3)	5,24(3)	5,57(3)	1,85(3)	2,28(2)	4,80(2)	4,13(2)	4,12(2)	4,10(3)
A ₂ C ₃ G ₄ ³⁾	7,37	5,47	5,81	1,97	2,42	4,82	4,21	4,13	4,13
GCG	7,26(2)	5,30(2)	5,67(2)	1,89(3)	2,32(2)	4,80(2)	4,15(2)	4,14(4)	4,10(4)
G ₂ C ₃ G ₄ ²⁾	7,39	5,45	5,77	2,08	2,44	4,90	4,22	4,02	4,02
GCG-3'	7,26(2)	5,39(4)	5,74(3)	1,89(3)	2,32(2)	4,80(2)	4,15(2)	4,14(4)	4,10(4)
G ₄ C ₅ G ₆ ²⁾ -3'	7,35	5,48	5,78	1,93	2,37	4,84	4,17	4,12	4,12
RTR									
GTA	7,24(2)	–	5,72(4)	2,07(4)	2,43(5)	4,88(3)	4,21(3)	4,20(9)	4,11(9)
G ₂ T ₃ A ₄ ¹⁾	7,32	–	5,67	2,16	2,46	4,19	4,22	–	–
GTA-3'	7,24(2)	–	5,79(4)	2,07(4)	2,43(5)	4,88(3)	4,21(3)	4,20(9)	4,11(9)
G ₄ T ₅ A ₆ ³⁾ -3'	7,23	–	5,94	1,98	2,19	4,66	4,12	3,70	3,45

¹⁾ жирным шрифтом представлены данные из работы [11], где в скобках указаны величины погрешностей

Таблица 3 – Самокомплементарный дезоксиоктануклеотид

5'-d(G₁A₂C₃A₄T₅G₆T₇C₈)^{*)}

Протоны	H8/H6	H2/H5	H1'	H2'	H2''	H3'	H4'	H5'	H5''
YGY									
TGT	7,86(2)	–	5,96(2)	2,60(2)	2,77(2)	4,95(2)	4,38(2)	4,1	4,12
T ₅ G ₆ T ₇	7,79	–	5,95	2,58	2,72	4,91	4,36	4,16	4,16
RCR									
ACA	7,24(3)	5,28(3)	5,44(3)	1,94(3)	2,30(3)	4,80(2)	4,13(2)	4,12	4,1
A ₂ C ₃ A ₄	7,28	5,29	5,58	2,07	2,43	4,92	4,19	4,16	4,16
RTR									
ATG	7,08(3)	–	5,72(2)	1,89(3)	2,33(2)	4,84(2)	4,12(2)	4,25(2)	4,10(2)
A ₄ T ₅ G ₆	7,13	–	5,75	2,10	2,44	4,97	4,20	4,16	4,16
RTY									
GTC-3'	7,25(3)	–	6,09(3)	2,13(5)	2,48(4)	4,87(3)	4,19(4)	4,20(2)	4,20(2)
G ₆ T ₇ C ₈ -3'	7,31	–	6,10	2,12	2,50	4,81	4,19	4,22	4,22
YAY									
CAT	8,31(2)	7,63(3)	6,26(2)	2,69(2)	2,93(2)	5,02(2)	4,42(2)	4,17(2)	4,07(2)

C ₃ A ₄ T ₅	8,24	7,95	6,25	2,63	2,93	5,00	4,42	4,19	4,19
RAY									
5'-GAC	8,23(4)	7,97(4)	6,24(3)	2,71(3)	2,90(3)	5,00(2)	4,42(4)	-	-
5'-G ₁ A ₂ C ₃	8,26	7,53	5,26	2,74	2,93	5,05	4,46	-	-

^{*)} жирным шрифтом представлены данные из работы [11], где в скобках указаны величины погрешностей

Таблица 4 – Несамодополнительные дезокситетрануклеотиды
5'-d(A₁A₂G₃C₄)¹⁾, 5'-d(C₁T₂G₃A₄)²⁾, 5'-d(C₁G₂A₃A₄)³⁾, 5'-d(G₁A₂A₃G₄)^{4)*)}

Протоны	H8/H6	H2	H1'	H2'	H2''	H3'	H4'	H5'	H5''
RAR									
5'-AAG	8,12(4)	7,65(4)	5,99(4)	2,70(7)	2,83(3)	4,99(5)	4,37(8)	4,24	-
5'-A ₁ A ₂ G ₃ ¹⁾	7,91	8,01	6,00	2,14	2,42	4,8	4,2	3,7	3,7
AAG-3'									
8,00(4)	7,57(4)	5,99(4)	2,60(7)	2,77(3)	4,99(5)	4,37(8)	4,24	-	
A ₂ A ₃ G ₄ -3' ¹⁴⁾	8,08	7,68	5,96	2,57	2,52	4,95	4,34	4,12	4,12
GAA-3'	8,10(2)	7,34(4)	6,04(3)	2,66(3)	2,90(2)	5,05(2)	4,42(2)	4,19(3)	4,14(6)
G ₂ A ₃ A ₄ -3' ¹³⁾	8,12	7,83	6,02	2,62	2,51	4,8	4,22	4,02	4,02
5'-GAA	8,22(4)	7,42(4)	6,04(3)	2,76(3)	2,96(3)	5,05(2)	4,42(2)	4,19(3)	4,14(6)
5'-G ₁ A ₂ A ₃ ⁴⁾	8,12	7,78	5,95	2,45	2,33	4,94	4,66	3,65	4,11
RGY									
AGC-3'	7,63(2)	-	5,77(3)	2,47(3)	2,59(2)	4,93(2)	4,34(2)	4,19(4)	4,19(4)
A ₂ G ₃ C ₄ -3' ¹¹⁾	7,88	-	5,85	2,65	2,63	4,95	4,35	4,07	4,17
YTR									
5'-CTG	7,47(4)	-	5,80(3)	2,13(4)	2,50(4)	4,86(2)	4,11(2)	-	-
5'-C ₁ T ₂ G ₃ ²⁾	7,42	-	6,13	2,23	2,50	4,66	4,14	3,72	3,79
YGR									
TGA-3'	7,87(2)	-	5,53(3)	2,64(3)	2,72(2)	4,97(2)	4,30(2)	4,04	3,95
T ₂ G ₃ A ₄ -3' ¹²⁾	8,01	-	5,76	2,48	2,48	4,89	4,27	3,99	4,03
5'-CGA	7,98(4)	-	5,54(4)	2,75(3)	2,81(3)	4,98(2)	4,31(2)	4,10(6)	3,99(5)
5'-C ₁ G ₂ A ₃ ³⁾	7,86	-	5,51	2,46	2,46	4,87	4,22	3,91	4,08

^{*)} жирным шрифтом представлены данные из работы [11], где в скобках указаны величины погрешностей

В частности, в одноцепочечных последовательностях это особенно ярко проявляется для протонов H2' и H2'' дезоксирибозы и ароматических протонов H2 и H8 аденина и гуанина.

Особое положение среди рассматриваемых олигонуклеотидов занимает дезоксигеттануклеотид 5'-d(GCGAAGC), содержащий палиндромную последовательность в цепи и способный образовывать шпильчатую структуру в растворе [5]. Гептамер d(GCGAAGC) образует шпильку с короткой GAA-петлей. Из таблицы 5 видно, что для протона H4' аденина, находящегося в петле шпильки, отклонение значения его химического сдвига от наблюдаемого для аналогичного протона в стандартной двойной спирали ДНК,

достигает двух м.д. Это связано с тем, что протон H4', вследствие конформационных особенностей формирования петли шпильчатой структуры, испытывает экранирующее влияние соседнего ароматического азотистого основания гуанина (G₃) [5]. С другой стороны экспериментальные данные таблицы 5 для триплетов 5'-GCG и 3'-AGC, находящихся в стебле шпильки, показывают незначительные изменения в положении протонных химических сдвигов. Последнее позволяет предположить, что стебель находится в конформации, близкой к В-форме двойной спирали [5].

Таблица 5 – Несамодополнительный дезоксигептануклеотид
5'-d(GCGAAGC)*

	H8	H2	H1'	H2'	H2''	H3'	H4'	H5'	H5''
RAR									
GAA	8,10(2)	7,24(3)	5,97(2)	2,66(2)	2,90(2)	5,05(2)	4,42(2)	4,19(2)	4,14(6)
G ₃ A ₄ A ₅	8,12	8,10	5,99	2,33	2,26	4,59	2,12	3,08	3,40
AAG	8,00(4)	7,47(3)	5,92(4)	2,60(7)	2,77(3)	4,99(5)	4,37(8)	4,24	-
A ₄ A ₅ G ₆	8,05	8,15	6,31	2,93	2,92	4,84	4,37	3,82	-
RCR									
3'-GCG	7,42(4)	5,40(4)	5,74(3)	1,99(3)	2,38(2)	4,80(2)	4,15(2)	4,14(4)	4,10(4)
3'-G ₁ C ₂ G ₃	7,01	5,00	6,04	1,68	2,31	4,82	4,24	4,07	4,07
YGR									
CGA	7,86(2)	-	5,47(4)	2,65(2)	2,75(2)	4,98(2)	4,31(2)	4,10(6)	3,99(5)
C ₂ G ₃ A ₄	8,09	-	5,38	2,68	2,55	4,92	4,47	4,12	4,12
RGY									
AGC-5'	7,63(2)	-	5,77(3)	2,47(3)	2,59(3)	4,93(2)	4,34(2)	4,19(4)	4,19(4)
A ₅ G ₆ C ₇ -5'	8,02	-	5,55	2,60	2,57	4,92	4,40	4,17	4,31

* жирным шрифтом представлены данные из работы [11], где в скобках указаны величины погрешностей

По данным таблиц 1-5, в качестве примера, построены диаграммы (рисунки 2, 3), иллюстрирующие отклонения химических сдвигов $\Delta\delta(H_i) = \delta_{\text{э}}(H_i) - \delta_{\text{с}}(H_i)$, млн⁻¹, протонов аденина и цитозина от усредненных значений $\delta_{\text{с}}(H_i)$, приведенных в работе [11], в различных исследованных последовательностях. На рисунке 3 видно, что химические сдвиги прото-

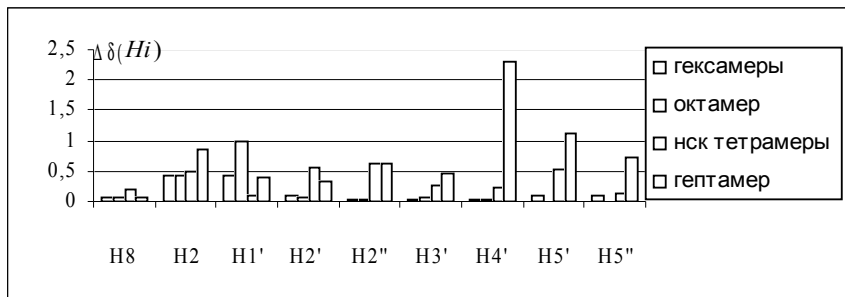


Рисунок 2 – Отклонения химических сдвигов $\Delta\delta(H_i)$, млн⁻¹, протонов аденина от усредненных значений $\delta_{\text{с}}(H_i)$ [11] в исследованных последовательностях (nsk тетрамеры - несамодополнительные тетрамеры)

нов дезоксирибозы испытывают, в среднем, значительно меньшие изменения по сравнению с ароматическими протонами. Эта закономерность наблюдается для самокомплементарных нуклеотидных последовательностей различной длины. Несколько большие значения величин $\Delta\delta(H_i)$ для протонов деоксисамокомплементарных тетра- и пентануклеотидов, по-видимому, связаны с эф-

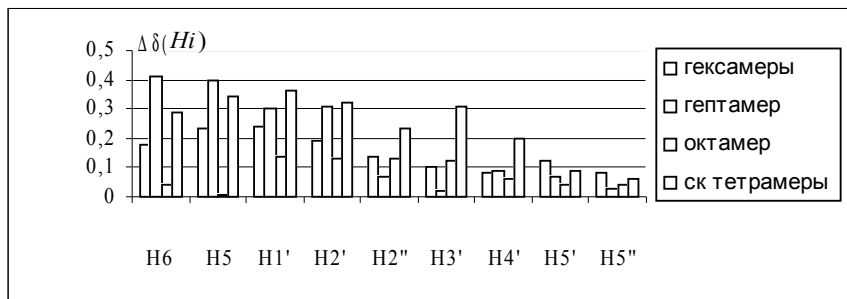


Рисунок 3 – Отклонения химических сдвигов $\Delta\delta(H_i)$ мГц, протонов цитозина от усредненных значений $\delta_c(H_i)$ [11] в исследованных последовательностях (ск тетрамеры – самокомплементарные тетрамеры)

фектом плавления концевых нуклеотидных пар в случае коротких последовательностей. Наибольшие величины отклонений химических сдвигов $\Delta\delta(H_i)$, (рисунки 1, 2) для протонов гептамера 5'-d(GCGAAGC) очевидно обусловлены тем, что данный олигомер не образует в растворе каноническую двойную спираль.

Таким образом, на основе подобных исследований можно сделать вполне определенные выводы об особенностях конформационных состояний молекул ДНК, выявить структуры, обладающие отклонениями от стандартной геометрии двойной спирали (в частности, это касается одноцепочечных и шпильчатых структур ДНК), а также произвести анализ влияния плавления концевых нуклеотидных пар в коротких фрагментах ДНК на геометрию двойной спирали. Следует отметить, что для детального анализа конформационных особенностей олигонуклеотидных последовательностей ДНК необходимы исследования широкого спектра само- и несамокомплементарных олигонуклеотидов различного состава и последовательности оснований в цепи.

Библиографический список

1. Зенгер В. Принципы структуры организации нуклеиновых кислот / В. Зенгер. — М.: Мир, 1987. — 584 с.
2. Rich A. The Nucleic Acids in "DNA: the double helix. Perspective and prospective at forty years" / A. Rich // Ed. Chambers D.A. — N.Y., 1995. — P. 97–142.

3. Froelich-Ammon S.J. Site-specific cleavage of a DNA hairpin by topoisomerase II: DNA secondary structure as a determinant of enzyme recognition cleavage / S.J. Froelich-Ammon, K.C. Gale, N. Osheroff // J. Biol. Chem. — 1994. — V. 269. — P. 7719–7725.
4. Bould Y. The solution structure of a DNA hairpin containing a loop of three thymidines determined by nuclear magnetic resonance and molecular mechanics / Y. Bould, J. Gabarro-Arpa, J.A.H. Cognet // Nucleic Acids Res. — 1991. — V. 19. — P. 5159–5167.
5. Davies B.D. NMR determination of the conformation and drug binding properties of the DNA heptamer d(GpCpGpApApGpC) in aqueous solution / D.B. Davies, V.I. Pahomov, A.N. Veselkov // Nucleic Acids Res. — 1997. — V. 25. — P. 4523–4531.
6. 1М- и 2М-¹Н-ЯМР-исследование самоассоциации дезокситетрануклеозид-трифосфатов различной последовательности оснований в водном растворе / А.Н. Веселков, Д. Дэвис, Л.Н. Дымант, Х. Паркес, Д. Шипп // Біополімери і клітина. — 1991. — 7. — № 5. — С. 15–22.
7. ЯМР-исследование самоассоциации молекул дезоксигексануклеотидов 5'-d(CpGpTpApCpG) и 5'-d(CpGpCpGpCpG) в водном растворе / А.Н. Веселков, В.И. Пахомов, Р.Дж. Итон, Д. Дэвис // Биофизика. — 2000. — Т. 45. — С. 20–26.
8. Веселков А.Н. ЯМР-анализ термодинамических характеристик самоассоциации молекул дезоксигексануклеотида 5'-d(TrApCpGpTrA) в водном растворе / А.Н. Веселков, В.И. Пахомов, Р. Дж. Итон // Доповіді НАНУ. — 2001. — № 3. — С. 95–101.
9. Анализ взаимодействия бромистого этидия с октамером ДНК 5'-d(GpApCpApTpGpTpC) в водном растворе по данным ¹Н ЯМР спектроскопии / А.Н. Веселков, Л.Н. Дымант, В.И. Пахомов и др. // Журн. структур. химии. — 1999. — Т. 40. — С. 265–275.
10. Davies D.B. Structural and thermodynamical analysis of drug binding to single-stranded DNA oligomers / D.B. Davies, S.F. Baranovsky, A.N. Veselkov. // J. Chem. Soc. Faraday Trans. — 1997. — V. 93. — P. 1559–1572.
11. Altona C. Double-helical DNA ¹H chemical shifts: an accurate and balanced predictive empirical scheme / C. Altona, D.H. Faber, A.J.A. Westra Hoekzema // Magn. Reson. Chem. — 2000. — V. 38. — P. 95–107.

Поступила в редакцию 20.04.2004 г.