

УДК 577.323.2:547.963.32

**КОНФОРМАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЫ ДНК В РАСТВОРЕ,  
ВЫЗВАННЫЕ СВЯЗЫВАНИЕМ СВЕТОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО КАТИОННОГО ПАВ****И.Н. Унксов, Н.А. Касьяненко**

Санкт-Петербургский государственный университет, Физический факультет, Россия  
E-mail: nkasyanenko@mail.ru

Статья поступила 12 мая 2016 г.

В работе изучены свойства комплексов высокомолекулярной ДНК с фоточувствительным катионным азобензолсодержащим поверхностно-активным веществом (ПАВ), способным к *транс*—*цис*-изомеризации под действием УФ света. Проведено сравнение компактизации ДНК, вызванной ее связыванием с *цис*- и *транс*-изомерами ПАВ, рассмотрено влияние концентрации низкомолекулярной соли NaCl на процесс взаимодействия компонентов, проанализировано воздействие разных концентраций ПАВ на объем и оптическую анизотропию молекулы ДНК. Исследовано фазовое разделение в растворах.

DOI: 10.15372/JSC20170228

**Ключевые слова:** фотоиндуцированная компактизация ДНК в комплексе с ПАВ, персистентная длина ДНК, *транс*—*цис*-изомеризация азобензольной группы.

**ВВЕДЕНИЕ**

Процесс компактизации ДНК в растворе, наблюдаемый при взаимодействии с заряженными соединениями, привлекает внимание исследователей как в связи с необходимостью понимания молекулярного механизма сворачивания макромолекулы в системах *in vivo*, так и вследствие появления новых задач в области биотехнологий, требующих проведения направленных конформационных изменений макромолекулы. В частности, для создания невирусных векторов генной терапии необходим перевод макромолекулы ДНК в компактную форму. В качестве компактизирующих агентов используют мультивалентные ионы [1—4], поверхностно-активные вещества, нейтральные и катионные полимеры [5, 6], липиды [7]. Фоточувствительные катионные поверхностно-активные вещества в этой связи являются привлекательными объектами для управления конформационными изменениями ДНК. При достижении определенной концентрации этих соединений в растворе происходит компактизация ДНК в результате связывания ПАВ с ее отрицательно заряженными фосфатными группами [8—10]. Фотоизомеризация ПАВ под действием УФ света переводит его молекулы в более гидрофильную *цис*-конформацию, что влияет на состояние их комплексов с молекулой ДНК. Таким образом, без добавления в раствор дополнительных соединений можно изменять конформацию молекулы ДНК в комплексе с ПАВ, причем такие изменения обратимы. В работе использованы молекулы ПАВ с триметиламмоний бромидом, содержащие фоточувствительную азобензольную группу, далее обозначаемые как AzoTAB. В равновесном состоянии при естественном освещении (и в темноте) реализуется *транс*-конформация азобензольной группы, *транс*—*цис*-изомеризация происходит при облучении растворов ПАВ УФ светом. Такие ПАВ компактизуют ДНК, а УФ облучение возвращает макромолекулу в менее компактное состояние [11]. Для характеристики

концентраций компонентов взаимодействия используют так называемое зарядовое отношение  $z$  — отношение молярных концентраций ПАВ и фосфатных групп ДНК,  $z = C_{\text{ПАВ}}/C_{\text{ДНК}}$ . Исследование конформационных изменений ДНК, происходящих при взаимодействии с ПАВ, изучали ранее методом флуоресцентной микроскопии [12, 13]. Было показано, что для ДНК фага Т4 скорость компактизации и декомпактизации, вызванных фотоизомеризацией ПАВ, составила около 9 мкм/с, при этом компактизация обычно инициируется на концах молекулы. Следует отметить, однако, что в этих экспериментах для визуализации ДНК была связана с красителем, что могло оказать влияние на состояние макромолекулы и характер ее конформационных превращений. При использовании гомологичных AzoTAB с разной длиной гидрофобного хвоста [14] был сделан вывод, что минимальная концентрация AzoTAB, необходимая для полной компактизации ДНК в растворе, уменьшается с увеличением длины гидрофобной цепочки. Для УФ-облученных соединений (*цис*-форма ПАВ) эти концентрации выше. При облучении УФ светом комплексов ДНК с ПАВ происходит декомпактизация ДНК. Ее течение зависит от длины гидрофобной цепи ПАВ. При использовании AzoC<sub>8</sub>, например после УФ облучения растворов с компактизованной ДНК в течение 30 мин, около 85 % молекул ДНК сохраняют компактную форму. При использовании более короткоцепочечных ПАВ декомпактизация проходит быстрее.

При взаимодействии ДНК с азобензолсодержащим катионным ПАВ можно выделить три состояния растворов с ростом величины  $z$  [15]. Это область "сжимания" молекулярного клубка, область появления видимого осадка в растворе, а также область, в которой раствор вновь приобретает прозрачность, но при этом формируются компактные частицы ДНК. Подобные конформационные изменения макромолекул не являются особенностью молекулы ДНК. Например, компактизация молекулярного клубка с изменением концентрации ПАВ наблюдалась и при использовании синтетического полимера — поликарбоксиэтилена [16]. Предпринимались также попытки моделирования систем ДНК—ПАВ, в том числе методами молекулярной динамики [17, 18].

Несмотря на существующие в литературе данные о поведении молекулы ДНК в комплексе с ПАВ, многие вопросы остаются нерешенными. Например, в работе [16] содержится спорное утверждение, что полная компактизация ДНК в растворе ПАВ происходит при компенсации всего 20 % ее заряда (50 % в случае поликарбоксиэтилена). На сегодняшний день представление о связывании ПАВ молекулами ДНК считается неполным.

Целью нашей работы являлось изучение конформационных изменений высокомолекулярной ДНК в растворе в присутствии различных концентраций катионного ПАВ (AzoTAB) при вариации ионной силы раствора. После *транс*—*цис*-изомеризации азобензольной группы в составе поверхностно-активного соединения, индуцированной УФ светом, релаксация происходит в темноте в течение около 48 ч [15]. Обратный переход *цис*—*транс* может также происходить под действием видимого света.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали препарат ДНК тимуса телят (Sigma) с молекулярной массой  $M = 11 \cdot 10^6$  Да, определенной по значению характеристической вязкости в 0,15 М NaCl. Концентрацию ДНК в растворе определяли спектрофотометрически по разнице поглощения ее гидролизованых в течение 15 мин в 6 % HClO<sub>4</sub> и температуре 100 °С растворов на 270 и 290 нм [19]. Использовали катионное поверхностно-активное вещество триметиламмоний бромид Azo(C<sub>4</sub>)TAB, химическая формула  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{—C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_5\text{—O}(\text{CH}_2)_6\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Br}^-$  (рис. 1), синтезированное в Потсдамском университете по процедуре, описанной в [20].

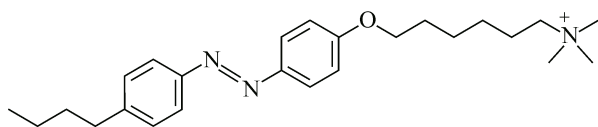


Рис. 1. Структурная формула использованного ПАВ в *транс*-форме

Облучение растворов ПАВ УФ светом в течение 10 мин с расстояния 2 см осуществляли с помощью лампы VL – 4.L, 4 Вт – 365 нм. Облучение видимым светом (453 нм) производили с помощью лампы LED Spot Luxeon Royal Blue. Спектры поглощения растворов получены на спектрофотометрах СФ-56 и СФ-2000 (Россия) в кварцевых кюветах 2, 10 и 50 мм при разных концентрациях компонентов взаимодействия, а также при разной концентрации NaCl в растворе.

В работе определяли относительную вязкость  $\eta_r$  растворов ДНК одной концентрации при разном содержании ПАВ (параметра  $z$ ). Изменение приведенной вязкости раствора  $(\eta_r - 1)/C$ , где  $C$  — концентрация ДНК, в этом случае отражает изменение объема ее молекулярного клубка в растворе при взаимодействии с ПАВ. Измерения проводили в низкоградиентном ротационном вискозиметре типа Зима—Крозерса [ 21 ].

Для регистрации спектров кругового дихроизма (КД) ДНК использовали автодихрограф Mark IV (Франция).

Для изучения оптической анизотропии ДНК в комплексе с ПАВ использовали метод двойного лучепреломления в потоке (ДЛП). Измерения проводили в титановом динамооптиметре с внутренним ротором. Величину двойного лучепреломления  $\Delta n$  для каждого градиента скорости потока  $g$ , создаваемого в зазоре динамооптиметра, вычисляли по методу, описанному в [ 22 ]. Из наклона зависимости  $\Delta n$  от  $g$  определяли величину  $\Delta n/g$ , используемую для вычисления отношения Петерлина  $\frac{(\Delta n / g)_{g \rightarrow 0}}{(\eta_r - 1)\eta_0}$ , пропорционального в случае исследования растворов ДНК

оптической анизотропии ее статистического сегмента  $(\alpha_1 - \alpha_2)$ , разнице его поляризуемостей в направлениях вдоль и перпендикулярно оси двойной спирали. Измерения проводили при температуре 21 °С.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проверку результата фотоизомеризации ПАВ под действием УФ света проводили по спектрам УФ поглощения. Как известно, спектры поглощения ПАВ в *цис*- и *транс*-формах различаются [ 15 ]. На рис. 2, *a* приведены спектры поглощения используемого в работе ПАВ в растворе 0,005 М NaCl с концентрациями  $C_{\text{ПАВ}} = 2 \cdot 10^{-5}$  М (заведомо ниже критической концентрации мицеллообразования, ККМ) и  $C_{\text{ПАВ}} = 3 \cdot 10^{-4}$  М (заведомо выше ККМ).

Спектр поглощения раствора ПАВ имеет несколько полос, причем для *цис*- и *транс*-изомеров положение максимумов и интенсивность полос различны. Видно, что для *транс*-изомера при мицеллообразовании наблюдается гипсохромный сдвиг полосы, а для *цис*-изомера — бато-

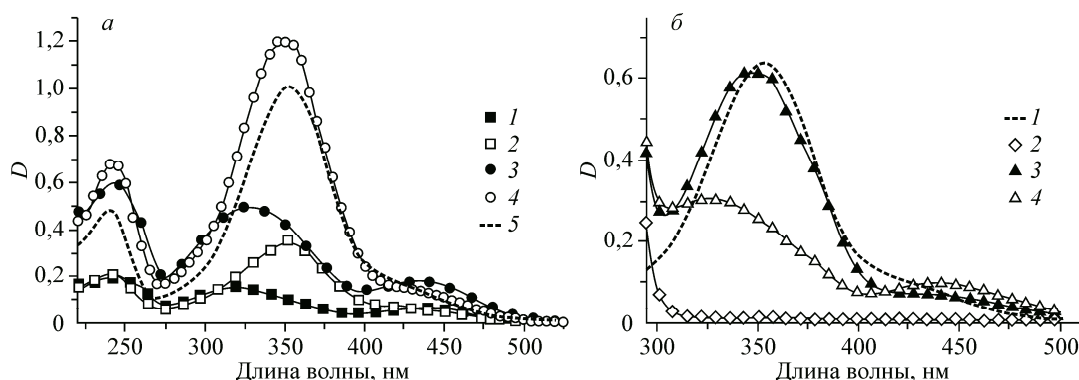


Рис. 2. Спектры поглощения растворов ПАВ в 0,005 М NaCl после облучения УФ светом (1, 3) и последующего облучения видимым светом (2, 4) при  $C_{\text{ПАВ}} = 2 \cdot 10^{-5}$  М (1, 2) ниже ККМ и  $3 \cdot 10^{-4}$  М (3, 4) выше ККМ. Нормированный на максимум полосы спектр ПАВ в *транс*-форме (5) при концентрации ниже ККМ приведен для сравнения (а). Спектры поглощения свободного ПАВ (1), ДНК (2), ПАВ в *транс*-форме в комплексе с ДНК в 0,005 М NaCl (3) и тот же раствор после УФ облучения (ПАВ в *цис*-форме) (4).  $C_{\text{ПАВ}} = 4 \cdot 10^{-5}$  М,  $z = 0,19$  (б)

хромный (см. рис. 2, а). Доказательством перехода молекул ПАВ в *цис*-форму является смещение максимума наиболее интенсивной полосы в коротковолновую область с уменьшением ее интенсивности, а также появление еще одной полосы при  $\lambda > 400$  нм, которая для *транс*-формы ПАВ проявляется в форме плеча [15]. Спектры растворов, содержащих ПАВ в *цис*-конформации и облученных затем видимым светом, практически совпадают со спектрами исходных растворов ПАВ, что отражает обратный переход молекул ПАВ в *транс*-форму. При этом видно, что такой обратный переход происходит при концентрациях ПАВ выше и ниже ККМ. Иными словами, образование мицелл не препятствует фотоиндуцированной *транс*—*цис*—*транс* изомеризации молекул ПАВ.

При рассмотрении взаимодействия ПАВ с ДНК важно, что азобензольная группа, ответственная за поглощение ПАВ, имеет полосы при  $\lambda > 300$  нм вне спектра поглощения ДНК. На рис. 2, б приведены спектры поглощения ПАВ в 0,005 М NaCl при взаимодействии с ДНК. Концентрация ПАВ меньше ККМ. Как видно из спектров поглощения ПАВ, при его связывании с макромолекулой полоса с максимумом 353 нм испытывает гипсохромный сдвиг с небольшим падением интенсивности, как это характерно для мицеллярной формы ПАВ. Эти спектральные изменения практически не зависят от  $z$  при  $z < 1$ . Таким образом, в этих условиях ПАВ находится в комплексе с ДНК, причем хромофоры (азогруппы) соединения пребывают в таком же состоянии, как в мицеллах. На основании этого можно заключить, что в данной области значений  $z$  при связывании ПАВ с ДНК на макромолекуле формируются псевдомицеллы после связывания катионных групп ПАВ с фосфатами ДНК и взаимодействия ориентированных гидрофобных "хвостов". Присутствие ДНК в растворах ПАВ не препятствует индуцированному УФ облучением *транс*—*цис* конформационному переходу азобензольной группы, а также обратной *цис*—*транс* изомеризации ПАВ под действием видимого света.

Поскольку в основе взаимодействия ПАВ с ДНК лежат кулоновские силы притяжения между разноименно заряженными атомными группами, ионная сила раствора может оказывать существенное влияние на комплексообразование. На рис. 3 приведены спектры поглощения комплексов ДНК с ПАВ в 0,003 М и 1 М NaCl. Для удобства сравнения результатов приведены нормированные на максимум полосы 275—400 нм спектры. Эти данные показывают, что в комплексе с ДНК в 0,003 М NaCl спектр *транс*-изомера смещается в синюю, а для *цис*-изомера — красную область, как это наблюдалось и в 0,005 М NaCl.

Для комплексов *транс*-изомеров в 1 М NaCl заметного сдвига полосы в синюю область не наблюдается. По-видимому, в этом случае при связывании ПАВ не происходит формирования "псевдомицелл" на ДНК из-за значительной экранировки заряда макромолекулы и невозможности параллельной ориентации гидрофобных "хвостов" ПАВ. *транс*—*цис*-Переход в связанном с ДНК состоянии в 1 М NaCl при  $z > 0,1$  выражен гораздо слабее, чем для свободных ПАВ.

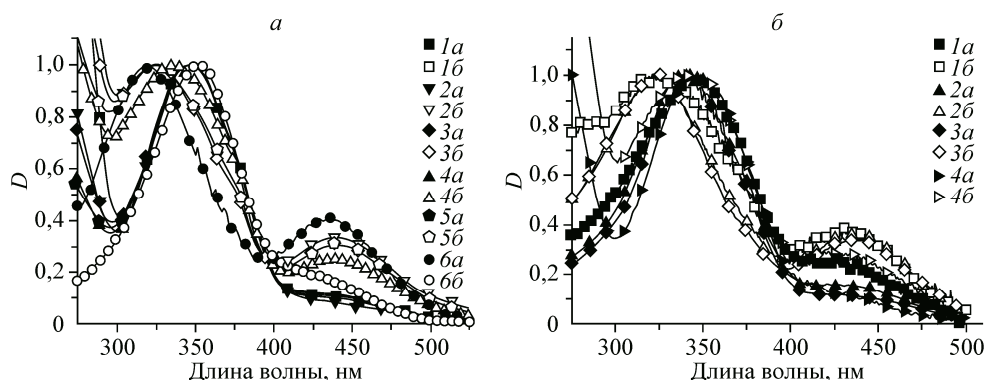
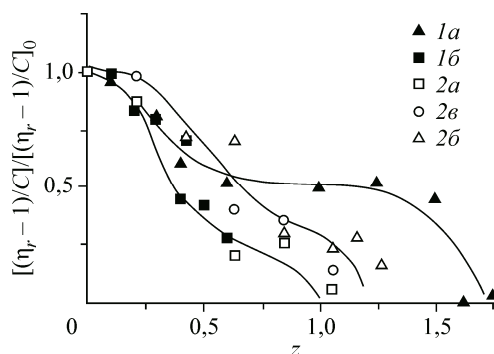


Рис. 3. Нормированные на максимум полосы 275—400 нм спектры поглощения систем ДНК—ПАВ в 0,003 М NaCl,  $z = 0,21$  (1), 0,42 (2), 0,64 (3), 0,85 (4), 1,06 (5), а также спектр ПАВ без ДНК (6) при  $C_{\text{ПАВ}}$  ниже ККМ (а). Аналогичные спектры в 1 М NaCl приведены для ПАВ без ДНК при  $C_{\text{ПАВ}} = 1,6 \cdot 10^{-5}$  М, ниже ККМ (1),  $3 \cdot 10^{-5}$  М, выше ККМ (2, 3) и с ДНК при  $z = 0,33$  (б). ПАВ находится в *транс*- (а) и *цис*- (б) форме

Рис. 4. Относительное изменение приведенной вязкости растворов ДНК от  $z$  в 0,005 М (1) и 0,003 М (2) NaCl для комплексов ДНК с *цис* (а), *транс* (б) ПАВ, а также после *транс*—*цис*-изомеризации ПАВ в составе комплексов с ДНК (в)



Для систем ДНК—ПАВ при малых ионных силах раствора (0,003 М и 0,005 М) *транс*—*цис* переход связанных с ДНК молекул происходит более выражено, чем при больших (1 М NaCl), о чем свидетельствуют соответствующие спектральные изменения.

При рассмотрении взаимодействия высокомолекулярной ДНК с ПАВ в растворе гидродинамическими методами, дающими информацию о состоянии высокомолекулярного компонента взаимодействия, измерения проводили при вариации концентрации ПАВ и постоянной концентрации ДНК. Относительное изменение приведенной вязкости  $(\eta_r - 1)/C$  ( $C$  — концентрация ДНК) растворов ДНК с ростом величины  $z$  при постоянной концентрации ДНК отражает изменение объема молекулярного клубка при образовании комплексов ДНК—ПАВ. Эксперимент показал, что добавление ПАВ в раствор ДНК вызывает постепенное падение объема макромолекулы, которое при дальнейшем росте  $z$  сменяется его резким уменьшением вплоть до полной компактизации ДНК при  $z = 1$  (рис. 4). При дальнейшем увеличении  $z$  в растворе ДНК появляется осадок, который исчезает при  $z > 2$ . После УФ облучения систем ДНК—*транс*-ПАВ вязкость растворов повышается, что свидетельствует об увеличении объема ДНК (частичная или полная обратимость "поджимания" молекулярного клубка ДНК, наблюдаемого при образовании ее комплексов с *транс*-ПАВ). В области  $z < 0,2$  под действием УФ облучения в результате *транс*—*цис* изомерии ПАВ наблюдается полная обратимость компактизации ДНК, вызванной образованием комплексов ДНК—ПАВ. Взаимодействие ДНК с *цис*-изомерами ПАВ (с предварительно УФ-облученным ПАВ), как и в случае *транс*-изомеров, приводит к падению объема макромолекулы вплоть до ее полной компактизации, но рассматриваемая зависимость относительного изменения приведенной вязкости растворов от  $z$  сдвинута в сторону больших значений  $z$ . Таким образом, при связывании ДНК с более гидрофильным *цис*-изомером ПАВ фазовое разделение в растворе происходит при больших концентрациях соединения, а уменьшение объема макромолекулы при тех же  $C_{\text{ПАВ}}$  менее значительно. Опыт показал, что взаимодействие ДНК с *цис*-изомерами соединения и *транс*—*цис*-изомеризация связанного с ДНК *цис*-изомера ПАВ приводит примерно к одинаковым результатам. Как следует из данных опытов, вариация ионной силы раствора в пределах 0,005—0,003 М не изменяет общего хода изучаемой зависимости вязкости от  $z$  при использовании *транс*- и *цис*-изомера ПАВ, но для *цис*-изомеров меньшая концентрация соли приводит к более существенному падению вязкости в области  $z > 1$ . Это неудивительно, так как в этом случае наблюдается более значительное полиэлектролитное набухание макромолекулы, а связывание ПАВ приводит к более заметному изменению объема клубка. Изучение фазового состояния систем ДНК—ПАВ разной ионной силы показало, что, в отличие от растворов малой ионной силы, для растворов ПАВ в 0,15 М NaCl формирование осадка наблюдается при меньших  $z$  как для систем ДНК с ПАВ в *транс*-форме, так и при использовании *цис*-формы ПАВ.

Снижение полиэлектролитного набухания ДНК в этих условиях способствует фазовому разделению в системе при добавлении ПАВ в меньшем количестве по сравнению с растворами малой ионной силы.

По данным, полученным в ходе исследования систем ДНК с ПАВ в *транс*- и *цис*-формах методом двойного лучепреломления в потоке (ДЛП), мы построили зависимости величины двойного лучепреломления растворов ДНК  $\Delta n$  от градиента скорости  $g$ . Начальный наклон этих зависимостей дает величину  $(\Delta n/g)_{g \rightarrow \infty}$ , используемую для вычисления отношения 
$$\frac{(\Delta n/g)_{g \rightarrow \infty}}{(\eta_r - 1)\eta_0}$$
 [22], где  $\eta_0$  — вязкость растворителя,  $\eta_r$  — относительная вязкость того же раствора ДНК, ко-



торый был использован для определения величины двойного лучепреломления. Известно, что для растворов ДНК (когда "эффект формы" пренебрежимо мал по сравнению с огромной отрицательной собственной анизотропией макромолекулы) справедливо:

$$\frac{\Delta n}{(\eta_r - 1)\eta_0} = \frac{4\pi}{45kTn_s} \frac{(n_s^2 - 1)^2}{n_s} (\alpha_1 - \alpha_2).$$

Здесь  $k$  — константа Больцмана;  $T$  — абсолютная температура;  $(\alpha_1 - \alpha_2)$  — оптическая анизотропия статистического сегмента, причем  $(\alpha_1 - \alpha_2) = S\Delta\beta$ , где  $S$  — число мономеров (пар оснований) в сегменте;  $\Delta\beta$  — средняя разность поляризуемостей пары оснований вдоль оси спирали и перпендикулярно ей (это отрицательная величина). В свою очередь,  $S = A/l$ , где  $l = 0,34$  нм — "длина" пары оснований в проекции на ось спирали;  $A$  — длина статистического сегмента ДНК. Для достаточно длинных макромолекул справедливо  $A = 2a$ , где  $a$  — персистентная длина ДНК.

Таким образом, по падению  $\frac{(\Delta n/g)_{g \rightarrow 0}}{(\eta_r - 1)\eta_0}$  с ростом  $z$  (рис. 5, а) можно судить об изменении

жесткости макромолекулы и/или оптической анизотропии пары оснований, которая может уменьшиться, например, при изменении их наклона относительно оси спирали в результате взаимодействия с лигандами или при нарушении вторичной структуры ДНК вследствие разрыва водородных связей между основаниями.

Так как из полученных нами спектральных данных следует, что ПАВ в связанном с ДНК состоянии легко изомеризуется под действием УФ и видимого излучения, можно полагать, что его молекулы связываются с ДНК с внешней стороны спирали по фосфатным группам. Можно также предположить, что величина  $\Delta\beta$  не изменяется в комплексе с ПАВ. В пользу этого предположения свидетельствует неизменность спектров кругового дихроизма ДНК при связывании с ПАВ для любых  $z < 1$  (см. рис. 5, б). Таким образом, с учетом падения вязкости растворов соответствующих систем изменение оптической анизотропии ДНК может свидетельствовать о падении жесткости ДНК в результате образования на макромолекуле псевдомицелл ПАВ.

Заметим, что для комплексов с соединением в *цис*-форме также получены меньшие значения  $\frac{(\Delta n/g)_{g \rightarrow 0}}{(\eta_r - 1)\eta_0}$  по сравнению со свободной ДНК.

Проведенные исследования показали, что ионная сила раствора оказывает существенное влияние на связывание ПАВ с ДНК. Показано, что светоиндуцированная изомеризация ПАВ происходит и в молекулярном, и в мицеллярном состоянии ПАВ в растворе, а также в связанной с ДНК форме, а *цис*-изомер ПАВ компактизует ДНК при большей концентрации по сравнению с менее полярным *транс*-изомером. Падение оптической анизотропии ДНК с ростом  $z$  позволяет сделать предположение об уменьшении жесткости макромолекулы при связывании с ПАВ, по-видимому, из-за образования псевдомицелл на макромолекуле.

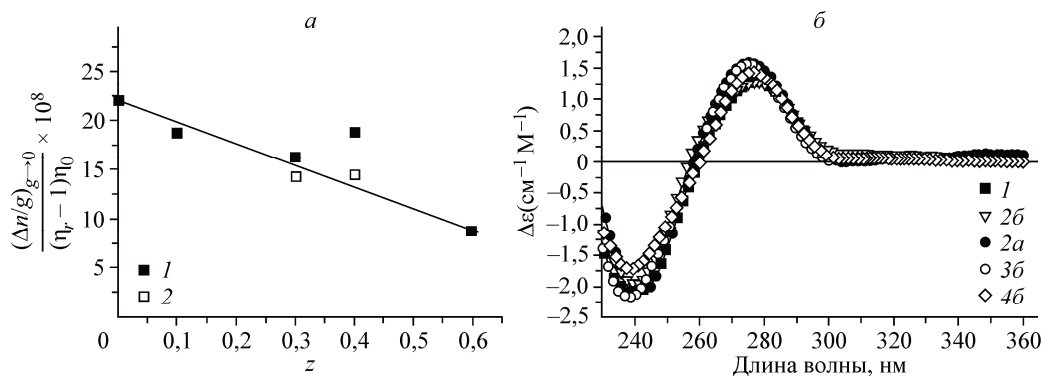


Рис. 5. Зависимость величины  $((\Delta n/g)_{g \rightarrow 0})/((\eta_r - 1)\eta_0)$  (а) и КД ДНК (б) от  $z$  для *транс*- (1) и *цис*- (2) формы ПАВ. На рис. б:  $z = 0$  (1), 0,1 (2), 0,3 (3), 0,4 (4)

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 13-03-01192а) и СПбГУ (грант 11.37.290.2015).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bloomfield V.A. // Biopolymers. – 1997. – **44**, N 3. – P. 269.
2. Ma C., Bloomfield V.A. // Biophys. J. – 1994. – **67**. – P. 1678.
3. Касьяненко Н.А., Перевязко И.Ю., Блокова М.И., Зырянова И.М. // Биофизика. – 2008. – **53**. – С. 229.
4. Kasyanenko N.A., Mukhin D.A., Perevyazko I.Yu. // Polymer Science Ser. C. – 2010. – **52**, N 1. – P. 122.
5. Kasyanenko N.A., Lysyakova L.A., Dribinskii B.A., Zolotova Yu.I., Nazarova O.V., Panarin E.F. // Polymer Science Ser. C. – 2012. – **54**, N 1. – P. 57.
6. Zinchenko A., Pyshkina O., Lezov A., Sergeyev V., Yoshikawa K. In: DNA Interactions with Polymers and Surfactants / Eds. R.S. Dias and B. Lindman. – Hoboken, NJ: Wiley, 2008. – P. 59 – 88.
7. Mahato R.I., Rolland A., Tomlinson E. // Pharm. Res. – 1997. – **14**, N 7. – P. 853.
8. Dias R., Mel'nikov S., Lindman B., Miguel M.G. // Langmuir. – 2000. – **16**. – P. 9577.
9. Miguel M.G., Pais A.A.C.C., Dias R.S., Leal C., Rosa M., Lindman B. // Colloids Surf. A. – 2003. – **228**. – P. 43.
10. Kudryashov E., Morrissey S., Gorelov A., Buckin V., Dawson. K. // Biophys. J. – 1997. – **72**. – P. 362.
11. Le Ny A.-L. M., Lee C.T. // J. Am. Chem. Soc. – 2006. – **128**, N 19. – P. 6400.
12. Sollogoub M., Guieu S., Geoffroy M., Yamada A., Estévez-Torres A., Yoshikawa K., Baigl D. // ChemBioChem. – 2008. – **9**. – P. 1201.
13. Le Ny A.-L.M., Lee C.T. // Biophys. Chem. – 2009. – **142**. – P. 76.
14. Diguët A., Mani N.K., Geoffroy M., Sollogoub M., Baigl D. // Chem. Eur. J. – 2010. – **16**. – P. 11890.
15. Zakrevskyy Y., Kopyshov A., Lomadze N., Morozova E., Lysyakova L., Kasyanenko N., Santer S. // Phys. Rev. E. – 2011. – **84**, N 2. – P. 021909.
16. Zakrevskyy Y., Cywinski P., Cywinska M., Paasche J., Lomadze N., Reich O., Löhmansröben H.-G., Santer S. // J. Chem. Phys. – 2014. – **140**. – P. 044907.
17. Böckmann M., Peter C., Site L.D., Doltsinis N.L., Kremer K., Marx D. // J. Chem. Theory Comput. – 2007. – **3**, N 5. – P. 1789.
18. Maillet J.-B., Lachet V., Coveney P.V. // Phys. Chem. Chem. Phys. – 1999. – **1**, N 23. – P. 5277.
19. Спирин А.С. // Биохимия. – 1958. – **23**, № 5. – С. 656.
20. Dumont D., Galstian T., Senkow S., Ritcey A. // Mol. Cryst. Liq. Cryst. – 2002. – **341**. – P. 375.
21. Фрисман Э.В., Щагина Л.В., Воробьев В.И. // Коллоид. журн. – 1965. – **27**, № 1. – С. 130.
22. Фрисман Э.В., Касьяненко Н.А. // Молек. биол. – 1990. – **24**. – С. 251.