

УДК 539.21:535.34:577.32

КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И БЕЛКОВ ПРИ ИХ АДСОРБЦИИ НА УГЛЕРОДНЫЕ ОДНОСТЕННЫЕ НАНОТРУБКИ© 2009 Г.И. Довбешко^{1*}, О.М. Фесенко¹, Е.Д. Образцова², К.Р. Аллахвердиев^{3,4}, А.Э. Кайя³¹Институт физики НАН Украины, Киев²Центр естественно-научных исследований Института общей физики РАН, Москва³Институт материаловедения, ТУБИТАК, Гебзе, Кочаели, 21, 41470, Турция⁴Институт физики НАН Азербайджана, Баку

Статья поступила 21 июня 2008 г.

В работе представлен краткий литературный обзор экспериментальных и расчетных данных по нековалентному взаимодействию ДНК и белков с нефункционализированными углеродными нанотрубками. Приведенные результаты, полученные нами методом комбинационного рассеяния света и электронной микроскопии по характеристике углеродных нанотрубок, а также данные метода SEIRA спектроскопии по изменению конформационного состояния основных биологических полимеров: ДНК, PolyA, БСА и РНазы А при взаимодействии с одностенными углеродными нанотрубками позволили сделать вывод о характере нековалентных взаимодействий в системе трубка—биомолекула. Анализ данных показал, что при взаимодействии ДНК с нанотрубками происходит их связывание на поверхности нанотрубки с образованием достаточно стабильных комплексов при участии ван-дер-ваальсового взаимодействия, в котором π -стэкингу отводится основная роль и которое изменяет водородные связи внутри биологической молекулы, перестраивая ее структуру. Адсорбция альбумина и РНазы А на нанотрубку предположительно происходит на обычные места связывания этих белков при участии гидрофобного взаимодействия и π -стэкинга, о чем свидетельствуют структурные перестройки в белках.

Ключевые слова: углеродные нанотрубки, ДНК, polyadenylic acid Potassium salt (PolyA), рибонуклеаза А, сывороточный альбумин быка.

ВВЕДЕНИЕ

Открытие углеродных нанотрубок (УНТ) положило начало развитию многочисленных биомедицинских разработок: новых типов адсорбентов [1], систем доставки генов [2] и лекарств [3] в медицине, новых материалов для имплантантов [4], сенсоров на реакцию гибридизации ДНК [5], миниатюрных электронных и оптических устройств по узнаванию ДНК [6], белков [7, 8] и других биологических структур [9, 10]. Биосовместимость, использование *in vivo*, высокая чувствительность УНТ к окружению становятся очень важными свойствами, которые расширяют перспективы их использования в разных областях науки и медицины. В связи с этим изучение фундаментальных аспектов взаимодействия основных биологических макромолекул — белков и ДНК с УНТ — имеет сейчас особое значение. Однако наблюдаемые экспериментальные данные и проведенное моделирование пока не дают полного понимания того, как именно осуществляется взаимодействие ДНК с нанотрубкой. Это же относится и к белкам.

* E-mail: gd@iop.kiev.ua

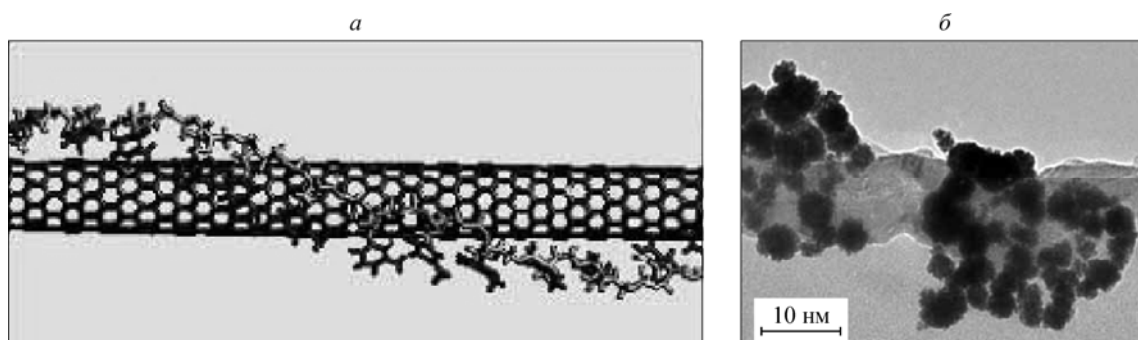


Рис. 1. Моделирование методом молекулярной динамики показало, что poly-T действительно обворачивает нанотрубку [12]; использовано с разрешения "Natural Publishing Group" и Prof. M. Zheng (DuPont) (а); б — экспериментальное изображение адсорбции ДНК на нанотрубке [14]

Пока не существует теории взаимодействия даже простых молекул с УНТ, неизвестно, в каких случаях возможно вхождение молекул внутрь нанотрубки, какие взаимодействия являются определяющими при взаимодействии биополимеров с нанотрубкой, какую роль играют дефекты нанотрубки, насколько специфично взаимодействие ДНК и белков с нанотрубкой. На сегодня существует несколько моделей взаимодействия ДНК с УНТ [11—13]. Наиболее известна схема, предложенная Смолли с соавторами, где ДНК или другой полимер обворачивается вокруг нанотрубки [11]. В работе [12] проведено моделирование подобной гипотезы с использованием poly-T и нанотрубки методом молекулярной динамики и показано, что poly-T действительно обворачивает нанотрубку (рис. 1, а).

Интересным, но малопонятым является иной механизм, приведенный в [13], где две цепочки ДНК объединяются путем перестройки межмолекулярных водородных связей и сворачиваются в слой, который, в свою очередь, обворачивается вокруг нанотрубки, формируя при этом совсем новую конформацию ДНК.

Недавние экспериментальные данные [14] показали, что ДНК, как односпиральная, так и двуспиральная, может обворачиваться вокруг нанотрубки (см. рис. 1, б) и даже инкапсулироваться в нее при определенных условиях. Эти же авторы провели моделирование процесса вхождения ДНК внутрь нанотрубки методом молекулярной динамики [15]. Все вышеупомянутое, несомненно, открывает новые перспективы применения системы ДНК—УНТ не только в биологии и медицине, но и в материаловедении, а именно, как молекулярной матрицы для инкапсулирования нанокластеров или квантовых проволок из металлических или полупроводниковых наночастиц или квантовых точек внутрь нанотрубки или других нанопористых материалов. Но если для ДНК существуют модели взаимодействия с УНТ, то с белками дело обстоит иначе. Практически в большинстве работ, где этот аспект рассматривается [7—9], предполагается неспецифичный характер адсорбции белка на поверхность нанотрубки, не вдаваясь в детали этого взаимодействия. Наверное, подобная ситуация оправдана большим разнообразием белковых структур и их свойств [16]. Поэтому целью данной работы было изучить характер взаимодействия ДНК и белка на примере бычьего сывороточного альбумина (БСА) и рибонуклеазы А (РНаз А) с одностенными нанотрубками и, основываясь на возможностях современной колебательной спектроскопии, охарактеризовать конформации биополимеров при их взаимодействиях с нанотрубкой, а также все возможные ковалентные и нековалентные связи.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Метод SEIRA (Surface Enhanced Infrared Absorption) реализовался на спектрометре IFS 66 Bruker в моде на отражение в диапазоне $4000\text{—}400\text{ см}^{-1}$ с разрешающей способностью 2 см^{-1} . Использование метода SEIRA позволяет увеличить поглощение биологических молекул, адсорбированных на шероховатой или островковой пленке металла [17].

Мы исследовали ДНК, которая была предварительно денатурирована, и образцы готовили, как описано в [18], из натриевой соли ДНК фирмы Serva. В результате получили коллоидные

растворы ДНК—нанотрубка или, точнее, взвеси, устойчивые во времени (более трех месяцев). Для моделирования взаимодействия односпиральной ДНК с УНТ использовали молекулу polyadenylic acid Potassium salt (PolyA), которая была приобретена в фирме Fluka (Германия) и использована без последующей очистки. Молекулы БСА ($M = 67$ кДа) и РНазы А ($M = 13,7$ кДа) были получены от фирмы Fluka (Швейцария). Раствор белка для эксперимента готовили, как описано в [19], и затем добавляли в коллоидный водный раствор нанотрубок, предварительно обработанный ультразвуком в течение 30 мин на мешалке Bandelin Sonogex TK 52. Затем капельку жидкости из пробирки, в которой белок после инкубирования с нанотрубками в течение 3—4 ч при комнатной температуре и многократного встряхивания, осаждали на золотую подложку.

Для регистрации спектров комбинационного рассеяния света (КРС) на длине волны 632,8 нм использовали конфокальный микроанализатор индивидуальной сборки [20, 21] с 50-сантиметровым монохроматором (Acton Research SpectraPro-500i) и микроскопом Свифт M100 с полуапохроматным объективом Leica PL FLUOTAR 100×/0,75. Мощность лазерного облучения составляла 8 мВт, голографический notch-фильтр использовали для подавления крыла Релевского рассеяния. Образцы помещали в металлическое микроотверстие диаметром 80 мкм и сканировали вдоль радиального направления $3d$ пьезотраслятором Piezosystem Jena, model TRITOR 102. Время накопления сигнала от 1 до 30 с. Для регистрации спектров комбинационного рассеяния на длине волны 1064 нм использовали Bruker RFS 100/S. Образец был вложен в стеклянный капилляр подобно тому, как это делается в ЯМР спектроскопии. Для регистрации спектров комбинационного рассеяния на длине волны 785 нм был использован Via Raman Microscope (Renishaw). Спектры были зарегистрированы в условиях, когда к образцу подводили мощность 0,3—60 мВ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеризация исследуемых УНТ. Методом электронной микроскопии JEOL (SEI, Япония) получено изображение пучков, состоящих из 15—30 одностенных нанотрубок (рис. 2, *a*).

В работе использовали одностенные нанотрубки, синтезированные в Институте общей физики им. А.М. Прохорова РАН методом дугового разряда между двумя графитовыми электродами в атмосфере He [22]. Длина нанотрубок составляла 1—2 мкм, диаметр — 1,3—1,5 нм.

Для характеристики нанотрубок, как и любых других углеродных материалов, использовали следующие моды [23] (табл. 1): *G*- [23, 24], *D*- [24] и низкочастотную моду [23].

Полуширина *G*-моды является характеристикой одностенных нанотрубок и находится в пределах $10\text{—}30\text{ см}^{-1}$, для *D*-моды полуширина больше и составляет $30\text{—}50\text{ см}^{-1}$. *D*-мода характеризуется значительной дисперсией, и поэтому ее положение может значительно изменяться в различных экспериментах. Соотношение интенсивности этих мод всегда значительно

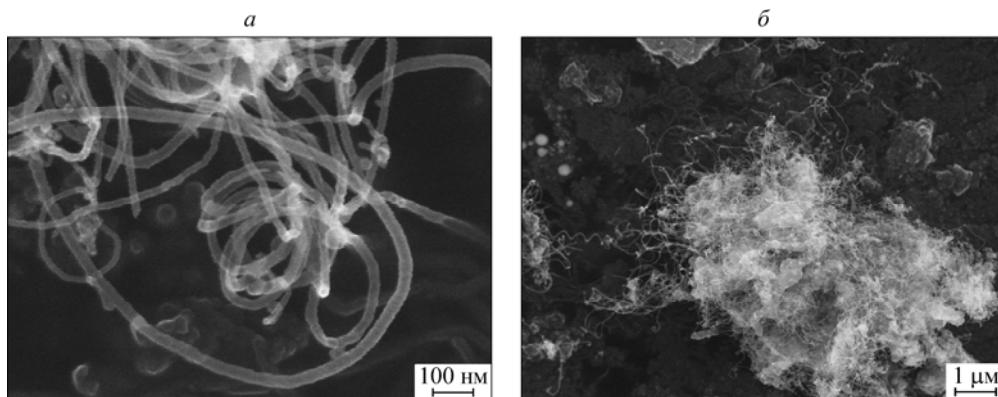


Рис. 2. Изображения пучков одностенных нанотрубок, полученные просвечивающей электронной микроскопией с увеличением сто тысяч (*a*) и десять тысяч раз (*б*)

Т а б л и ц а 1
Положение основных колебательных мод УНТ при возбуждении лазером разной длины

Мода	$\lambda = 0,63$	$\lambda = 0,785$	$\lambda = 1,064$
<i>D</i>	1315	1300	1275
<i>G</i>	1580	1592	1593
<i>D'</i>	2620	2573	2533
<i>2D-D'</i>	10	27	17

меньше единицы и находится вблизи 0,1—0,5. Наиболее характеристичной для одностенных нанотрубок является так называемая "дыхательная мода" [25]. Существует линейная зависимость между обратным диаметром и положением "дыхательной моды" [26], которое получается обычно из расчетов *ab initio*. Но так как чаще всего экспериментаторы имеют дело с пучком нанотрубок из 15 (см. рис. 2) и более, между которыми существует ван-дер-ваальсово взаимодействие, зависящее как от диаметра нанотрубок, так и от количества нанотрубок в пучке, то линейная зависимость дополняется аддитивной постоянной, либо изменяется постоянная в числителе. Многообразие вариантов постоянных связано с тем, что при расчетах используют разные модели и параметры, в частности, интеграл перекрытия π -состояний, так называемый параметр γ_0 находится в пределах 2,5—3 эВ [26, 27]. В реальной ситуации лучше всего провести корреляцию между данными спектроскопии КР и электронной микроскопии и подобрать константы, которые хорошо описывают используемые нанотрубки.

Для детального рассмотрения "дыхательной моды" спектра КР на длине волны 1064 нм мы провели разложение моды на составляющие с использованием программы Peak Fit. Для нанотрубок, полученных дуговым методом, мы получили набор "дыхательных мод" со значениями 136, 148, 156, 162, 169, 177 см^{-1} . Определив диаметр нанотрубок, можно перейти к определению электронной структуры и типа нанотрубок [23], что может быть важным для изучения взаимодействия УНТ с биомолекулами [12]. Необходимо учитывать, что как положение, так и интенсивности основных полос могут значительно смещаться при изменении длины волны возбуждения в силу различной дисперсионной зависимости для разного типа колебаний.

Взаимодействие ДНК—УНТ. В спектре комплекса ДНК—УНТ наблюдали следующие особенности [28]: в области колебаний ОН-, NH-, СН- ($2950\text{—}3200\text{ см}^{-1}$) увеличение полуширины полосы до 527 см^{-1} по сравнению с 478 см^{-1} в контроле, указывающее на формирование сильных водородных связей, так как уширение полосы идет со стороны низких частот; в области колебаний остатков азотистых оснований — рост интенсивности поглощения на частотах, относящихся к молекулярным группам С=О ($1712, 1700, 1685\text{ см}^{-1}$) и С=N (1608 см^{-1}), свидетельствующий в пользу увеличения спиральной структуры ДНК и водородного связывания азотистых оснований [29], которые ранее были разорваны денатурированием; увеличение интегрального поглощения в области $1600\text{—}1700\text{ см}^{-1}$ свидетельствует о том, что основания стали более свободны, чем в форме В и А молекулы ДНК. Значительно возросла интегральная интенсивность полос в области $600\text{—}900\text{ см}^{-1}$, отвечающих колебаниям остатков дезоксирибозы, образовалась полоса на 923 см^{-1} [30, 31], что можно объяснить появлением фрагментов ДНК в Z-форме [31]. Увеличение интенсивности полосы 830 см^{-1} указывает на рост вклада В-формы ДНК [30]; наблюдали сдвиг частотного положения асимметричного колебания группы PO_2^- с 1234 см^{-1} (А-форма) в контроле до 1226 см^{-1} (В-форма) [29].

При взаимодействии ДНК с сажей описанных изменений не наблюдали или они были выражены слабо и подробно обсуждаются в [18]. Наши экспериментальные данные показали, что при взаимодействии ДНК с нанотрубками происходит изменение структуры ДНК, а именно, наряду с ДНК в А-форме, которую навязывают наши экспериментальные условия, появляются маркерные полосы В- и Z-формы, что говорит о наличии фрагментов ДНК или ее составляющих в этих формах или же о глобальной перестройке ее структуры. Как именно происходит восстановление спиральной структуры ДНК, ответить сложно. Можно предположить, что образуются новые связи внутри молекулы ДНК, и затем вновь образованная структура обворачивается вокруг нанотрубки с новым шагом, формируя устойчивую структуру за счет нековалентного взаимодействия оснований с нанотрубкой. Действительно, наши данные показывают образование новых водородных связей в комплексе ДНК—нанотрубка, восстановление спиральной структуры ДНК и увеличение интенсивности переходов основных маркерных полос, что

свидетельствует об их меньшем внутримолекулярном взаимодействии. Наверное, реальная ситуация такова, что ДНК взаимодействует с УНТ по нескольким схемам сразу, т.е. имеет место как накручивание ДНК, так и глобальное изменение ее структуры. В [32] было проведено моделирование взаимодействия двух основных структурных блоков ДНК — тимина и аденина — с фрагментом УНТ методом *ab initio*. Из полученных расчетных данных можно сделать вывод, что между кольцом тимина и аденина с поверхностью нанотрубки образуется набор комплексов. В основе взаимодействия находится π — π -стекинг, что может служить некоторым подтверждением механизма накручивания ДНК вокруг нанотрубки. Однако мы полагаем, что конформация ДНК, скорее всего, не должна соответствовать известным каноническим формам, а должна приобрести новую, ранее неизвестную форму [13, 18]. При наличии дефектов в нанотрубках возможно ковалентное связывание фрагмента ДНК с УНТ, а также формирование других структур, например, стопочных [33]. Взаимодействие ДНК с нанотрубками зависит от структуры ДНК, а именно первичной и вторичной, и может использоваться для отбора и характеристики нанотрубок, как это было показано по зависимости адсорбции разных нуклеотидных последовательностей от структуры нанотрубки [12]. Итак, при взаимодействии ДНК с нанотрубками происходит их связывание на поверхности нанотрубки с участием нековалентного взаимодействия, в котором стекингу отводится основная роль и которое формирует достаточно стабильные комплексы, изменяя водородные связи внутри биологической молекулы и перестраивая ее структуру. Как экспериментально показано в [12], это взаимодействие зависит от нуклеотидной последовательности ДНК, хотя иногда говорят о неспецифичном взаимодействии биологических молекул, включая ДНК с УНТ, подразумевая π — π -стекинг. Кажется удивительным, что стекинг формирует устойчивую структуру, однако этот факт известен: например, при взаимодействии бензола "лицом к лицу" образуются комплексы с энергией больше 2 ккал/моль [34], при формировании комплексов ДНК с красителями последние тоже могли выстраиваться стопками [33].

Взаимодействие PolyA—УНТ. Молекула PolyA была использована нами как модельная для изучения взаимодействия ДНК с УНТ. Молекула PolyA образует упорядоченные структуры двух типов: при нейтральном и основном pH преобладает односпиральная форма, которая переходит в двуспиральную структуру при pH ниже 4,5. При pH ~ 4,5 остатки аденина в PolyA протонируются по положению N1 и образуют водородносвязанную пару. Получается агрегация цепи с образованием двуспиральной PolyA, которая сохраняет структуру в водном растворе и при осаждении на холоде и вытягивании в волокна.

По данным SEIRA спектроскопии при взаимодействии PolyA, которая находится в односпиральной структуре, с нанотрубками нам практически не удалось зарегистрировать существенных конформационных изменений (рис. 3). Все же в них были обнаружены некоторые изменения в сахарофосфатном остове. Интересно то, что по данным КРС, усиленной металлической поверхностью, нам удалось зарегистрировать спектры отдельных нанотрубок, на которые накручивается PolyA [35]. Эти спектры указывают также на многочисленные искривления остова молекулы PolyA, адсорбированной на отдельные нанотрубки.

Взаимодействие белок—УНТ. Нами изучалось взаимодействие молекул БСА (рис. 4) и РНазы А [36] с поверхностью углеродных нанотрубок.

Анализ спектров поглощения проводили по полосе Амид I (1700 — 1600 см⁻¹), которая является характеристичной для конформационных состояний белка. Для этого полосу Амид I разлагали на составляющие с использованием программы Peak Fit. При взаимодействии БСА с УНТ наблюдали следующие спектральные изменения (табл. 2): сдвиг полосы, характеристичной для α -спирали, с 1650 на 1646 см⁻¹, что может быть обусловлено изменением геометрии молекулы белка после адсорбции на нанотрубки; перераспределением вкладов различных конформаций белка, в том числе, появление полос колебаний около 1704 , 1608 , 1593 см⁻¹, которые можно отнести к колебаниям поворотов и боковых цепей молекулы и общим увеличением вкладов поворотов и боковых цепей с 14 до 38%. Процентный вклад α -спирали (1650 — 1646 см⁻¹) уменьшается с 42,6 до 29,6%, хотя и остается доминирующим, содержание воды уменьшилось больше чем в 3 раза.

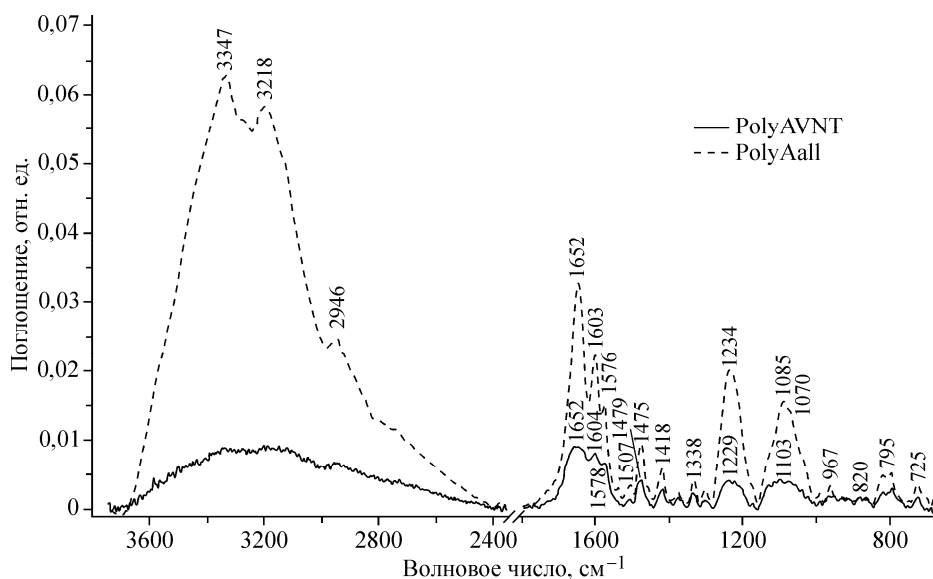


Рис. 3. ИК спектр поглощения молекул PolyA (обозначено PolyAVNT) и PolyA+УНТ (обозначено PolyAall)

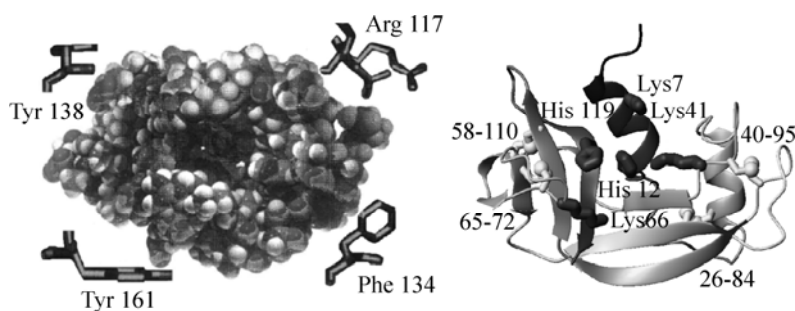


Рис. 4. Структура БСА и его активные сайты [38] и модель панкреатической РНазы А быка

Т а б л и ц а 2

Отнесение полос Амид I к вторичной структуре белков по данным Волькенштейна [39] и Goormaghtigh [40], а также соответствующих полос молекул БСА, РНазы и БСА/УНТ, РНазы/УНТ

Вторичная структура	Положение полосы Амид I для молекул белка		БСА	БСА/УНТ	РНАЗА	РНАЗА/УНТ
	в H ₂ O, см ⁻¹	в пленке, см ⁻¹				
α-Спираль	1648—1657	1646 (сл.) v _⊥	1650	1646	1656	1651
		1650 (с.) v _∥				
β-Форма	1623—1641	1632 (с.) v _⊥	1626	1623	1623	1623
		1648 (сл.) v _∥				
Повороты	1664—1686	1674—1695	1672	1670	1679	1676
		1658 (сл.) v _∥				
Неупорядочная форма	1642—1657	—	1685	1685	1666	1664
		1642—1657				

Примечание. с. — сильная, сл. — слабая, о.сл. — очень слабая полоса в ИК спектре; ∥ и ⊥ — полосы, отвечающие колебаниям дипольного момента, расположенного параллельно или перпендикулярно к полимерной цепи [39].

Подобные изменения в структуре альбумина, вероятно, могут быть описаны в рамках имеющихся представлений о взаимодействии этого белка с лекарствами и другими веществами [37], где существенную роль отводят гидрофобным взаимодействиям по основным местам связывания [38]. Для альбумина это: Tyr 161, Tyr 138, Phe 134 (ароматические аминокислоты), и связывание должно проходить путем стэкинга, а также: Met 123 и Arg 117, вероятно, перестраивающие структуру окружающих молекул в результате гидрофобных взаимодействий. Логично предположить, что в этом случае ароматические аминокислоты будут взаимодействовать с нанотрубками с участием π -стэкинга. В [41] подтверждена возможность селективного связывания нанотрубок с пептидами по местам, где содержится больше гистидина и триптофана, хотя в большинстве работ [7—9, 42, 43] основное внимание акцентируется на различных неспецифических гидрофобных взаимодействиях.

В табл. 3 указан структурный состав РНазы А до и после взаимодействия с нанотрубками.

Полученные результаты SEIRA спектроскопии указывают на следующий структурный состав белка: α -спираль — 19,9, β -форма — 38,4, неспирализованная форма — 41,7 %, что соответствует данным рентгеноструктурного анализа (α -спираль — 19, β -форма — 38 % [36, 44]). После взаимодействия с нанотрубками структурный состав белка изменился: вклад β -формы уменьшается на 8,1 %, вклад глобулярной структуры увеличивается на 6,6 %, α -спираль увеличивается незначительно (на 1,2 %). Следовательно, мы видим, что в белке РНазы А, который имеет ярко выраженную β -структуру, при взаимодействии с нанотрубками изменяются вклады основных конформационных состояний: β -форма уменьшается, а α -форма несущественно увеличивается, неспирализованные участки увеличиваются приблизительно на величину уменьшения основной фазы, а именно β -формы. Мы допускаем, что такие конформационные изменения связаны с возможным взаимодействием РНазы через группы COOH, NH₂ и PO₄. Определение механизма взаимодействия белка и нанотрубок нуждается в дополнительных исследованиях, что мы и планируем сделать в будущем.

ВЫВОДЫ

1. Анализ колебательных мод ДНК показал, что при взаимодействии с одностенными углеродными нанотрубками происходят перестройки во вторичной структуре молекулы ДНК. Эти изменения могут быть описаны как проявление форм А, В и Z в некоторых фрагментах ДНК или как возникновение новых конформационных состояний ДНК, адсорбированной на поверхности нанотрубки. Представленные результаты можно интерпретировать в рамках модели обертывания цепей ДНК вокруг УНТ, в которой π -стэкингу отводится основная роль.

2. Взаимодействие односпиральной PolyA с нанотрубками не приводит к глобальной перестройке ее конформации, но многочисленные незначительные изменения ее структуры и остова фиксируются методами колебательной спектроскопии.

3. Согласно данным SEIRA спектроскопии при взаимодействии сывороточного альбумина с УНТ происходит конформационное изменение белка, которое характеризуется уменьшением содержания α -спирали и воды, а также повышением содержания боковых цепей и поворотов в белковой молекуле. Подобные изменения могут указывать на гидрофобный характер взаимодействия БСА с УНТ с участием π -стэкинга и обычных мест связывания для альбумина.

4. При взаимодействии белка РНазы А, который имеет преимущественно β -структуру, с нанотрубками также изменяются вклады основных конформационных состояний: доля β -формы уменьшается, а α -формы несущественно увеличивается, доля неспирализованных участков увеличивается приблизительно на величину уменьшения основной фазы (β -формы). Конформационные перестройки в РНазе при абсорбции на нанотрубки меньше, чем в случае альбумина.

Т а б л и ц а 3

Структурный состав белка РНазы А

Структура	РНазы	РНазы+УНТ
α -Спираль	19,9 %	21,1 %
β -Форма	38,4 %	30,6 %
Неспирализованная	41,7 %	48,3 %

Авторы благодарны Российской и Украинской программам по нанотехнологиям ("Наноструктурные системы, наноматериалы, нанотехнологии", проект № 106/08-Н(2)), а также Л. Дарчук, доктору М. Вестермайеру (Фрайбург, Германия) и А. Дамину (Центр наноструктурированных поверхностей (NIS) Туринского университета (Италия) за измерение спектров комбинационного рассеяния УНТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Елецкий А.В. // Успехи физ. наук. – 1997. – **167**, № 9. – С. 945 – 971.
2. Pantarotto D., Singh R., McCarthy D. et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – **43**. – P. 5242 – 5246.
3. Bianco A. // *Expert Opin. Drug Deliv.* – 2004. – **1**. – P. 57 – 65.
4. Hartgerink J., Benias E., Stupp S. // *Nature*. – 2001. – **294**. – P. 1684.
5. Maehashi K., Matsumoto K., Kerman K. et al. // *Jpn. J. Appl. Phys.* – 2004. – **43**. – P. 1558 – 1560.
6. Williams K., Veenhuizen T., de la Torre B. et al. // *Nature*. – 2002. – **420**. – P. 761.
7. Besteman K., Lee J., Wiertz F. et al. // *Nano Lett.* – 2003. – **3**, N 6. – P. 727 – 730.
8. Chen J., Zhang Y., Wang D., Dai H. // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2001. – **123**, N 16. – P. 3838 – 3839.
9. Wong S., Joselevich E., Woolley A. et al. // *Nature*. – 1998. – **94**. – P. 52 – 55.
10. Bekyarova E., Yingchun Ni Y., Malarkey E. et al. // *J. Biomed. Nanotechnol.* – 2005. – **1**. – P. 3 – 17.
11. O'Connell M., Boul P., Ericson L. et al. // *Chem. Phys. Lett.* – 2001. – **342**, N 3. – P. 265 – 271.
12. Zheng M., Jagota A., Semke E. et al. // *Nature Mater.* – 2003. – **2**. – P. 338 – 342.
13. Zheng M., Jagota A., Strano M. et al. // *Science*. – 2003. – **302**. – P. 1545 – 1548.
14. Cui D., Ozkan C., Ravindran S. et al. // *Mechan. Chem. Biosystems*. – 2004. – **1**, N 2. – P. 113 – 121.
15. Gao H., Kong Y., Cui D., Ozkan C. // *Nano Lett.* – 2003. – **3**. – P. 471 – 473.
16. Финкельштейн А.Ф., Птицын О.Б. Физика белка. – М.: Книжный дом, 2005.
17. Dovbeshko G.I., Fesenko O.M., Shirshov Yu.M., Chegel V.I. // *Semicond., Quant. Electronics and Optoelectronics*. – 2004. – **7**, N 4. – P. 411 – 424.
18. Dovbeshko G., Repnytska O., Obraztsova E., Shtogun Y. // *Chem. Phys. Lett.* – 2003. – **372**. – P. 432 – 437.
19. Dovbeshko G., Chegel V., Paschuk O. et al. In: *Frontiers of Multifunctional Integrated Nanosystems* / Ed. E. Buzaneva, P. Scharff. – Kluwer Academic Publishers, 2004. – P. 447 – 466.
20. Kador L., Schittkowski T., Bauer M., Fan Y. // *Appl. Opt.* – 2001. – **40**. – P. 4965 – 4970.
21. Pérez L.C., Kador L., Allakhverdiev K.R. et al. // *J. Appl. Phys.* – 2005. – **98**. – P. 103.
22. Obraztsova E., Bonard J., Kuznetsov V. // *Nanostruct. Mater.* – 1999. – **12**. – P. 567.
23. Dresselhaus M., Dresselhaus G., Saito R. *Physical Properties of Carbon Nanotubes*. – L.: Imperial College Press, 1998.
24. Ferrari A., Robertson J. // *Phys. Rev. B*. – 2000. – **61**, N 20. – P. 14095 – 14107.
25. Dovbeshko G.I., Gnatyuk O.P., Nazarova A.A. et al. // *Fullerenes nanotubes and carbon nanostructures*. – 2005. – **13**. – P. 393 – 400.
26. Chen J., Hamon A., Hu H. et al. // *Science*. – 1998. – **282**. – P. 95 – 98.
27. Jorio A., Saito R., Hafner J. et al. // *Phys. Rev. Lett.* – 2001. – **86**. – P. 1118.
28. Довбешко Г.И., Образцова О.Д., Фесенко О.М., Яковкин К. // *Sensor Electronics and Microsystem Technologies*. – 2006. – **1**. – P. 36 – 46.
29. Schrader B. *Infrared and Raman Spectroscopy*. – Weinheim, N. Y., Basel, Cambridge, Tokio: VCH, 1995.
30. Taillandier E., Liquier J., Taboury J. In: *Advances in Infrared and Raman Spectroscopy* / Eds. R.J.H. Clark, R.E. Hester. – N. Y.: Willey Heyden, 1985.
31. Tajmir-Riahi H., Neault J., Naoui M. // *FEBS Letters*. – 1995. – **370**, N 2. – P. 105 – 108.
32. Dovbeshko G., Nazarova A., Shishkin O. et al. // *VIIIth Internat. Conf. Molecular Spectroscopy*. – Poland: Ladek Zdroj, 2005. – P. 16.
33. Kapuscinski J., Darzynkiewicz Z. // *J. Biomol. Struct. Dynamics*. – 1987. – **5**, N 1. – P. 127 – 147.
34. Sinnokrot M., Sherrill C.J. // *J. Phys. Chem. A*. – 2003. – **107**. – P. 8377.
35. Dovbeshko G., Damin A., Zecchina A. et al. // *12th Europ. Conf. Spectroscopy of Biological Molecules*. – Bobigny, France, 2007. – P. 144.
36. Wlodawar A., Borkakoti N., Moss D.S., Howlin B. // *Acta Crystallogr. B*. – 1986. – **42**. – P. 379 – 387.
37. Friedli G.-L. *Interaction of SWP with bovine serum albumin (BSA)*. PhD Thesis. – USA: Emmitsburg, 1996 (<http://www.friedli.com>).
38. Houk K.N. et al. // *Angew. Chem.* – 2003. – **42**, N 40. – P. 4872 – 4897.
39. Волькенштейн М.В. Биофизика. – М.: Наука, 1988.
40. Goormaghtigh E., Cabiaux V., Ruyschaert J.-M. // *Subcell. Biochem.* – 1994. – **23**. – P. 405 – 450.
41. Naguib N., Mueller Y., Wojczuk P. et al. // *Nanotechnol.* – 2005. – **16**. – P. 567 – 571.
42. Wang S., Humphreys E., Chung S. et al. // *Nature Mater.* – 2003. – **2**. – P. 196 – 200.
43. Werder Th. U. *Multiscale Simulations of CNT in Aqueous Environments*. Doctoral Thesis – Swiss Fed. Inst. of Tech. – Zurich., 2005.
44. Levitt M., Greer J. // *J. Mol. Biol.* – 1977. – **114**. – P. 181 – 239.