

## ДІЯ ФІЗИЧНИХ ФАКТОРІВ

УДК 577.3

ВПЛИВ  $\gamma$ -РАДІАЦІЇ НА СТРУКТУРНИЙ СТАН ДНК, ЩО БУЛА  
ОПРОМІНЕНА ПРИ РІЗНИХ СТУПЕНЯХ ВОЛОГОСТІ

А.А. Красницька, А.І. Гасан, К.М. Вірник

Інститут радіофізики і електроніки Національної академії наук України, 310085,  
Харків-85, вул. акад. Проскури, 12  
Надійшла до редакції 20 травня 1998 р.

Методами гель-електрофорезу та УФ-спектрофотометрії виконані дослідження впливу  $\gamma$ -опромінення на НаДНК з тимусу теляти при різних ступенях відносної вологості (В.В.). Показано, що зразки опроміненої ДНК відрізняються від контролю за розподілом молекулярних мас (М.м.) за рахунок часткової фрагментації молекул ДНК. При цьому ступінь фрагментації залежить від В.В. зразка в момент опромінення. Найбільша деструкція ДНК спостерігається при мінімальній (0%) та максимальній В.В. (90%), а найменша – в інтервалі В.В. 56-64%. Дані УФ-спектрофотометрії свідчать про те, що із збільшенням В.В. зразків ДНК при опроміненні заданою дозою спостерігається зміщення температури плавлення ДНК у бік її збільшення. Зроблено висновок, що основними центрами впливу  $\gamma$ -радіації на ДНК є дієфірні зв'язки між АТ-парами.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА :**  $\gamma$ -опромінення, ДНК, вологі зразки

Механізми впливу іонізуючої радіації на біополімери, зокрема на ДНК, досліджувалися на протязі багатьох років [1-5], проте ця проблема не тільки не втратила своєї актуальності, але, навпаки, продовжує викликати великий інтерес і в теперешній час [6-10]. Згідно з сучасними уявленнями радіаційні пошкодження ДНК можуть бути викликані як шляхом безпосереднього впливу іонізуючої радіації на макромолекулу, так і непрямо – через продукти радіолізу води (вільні радикали та перекісі). Є дані, що у випадку “сухої” ДНК ефективність  $\gamma$ -радіації, яка визначається за числом однострункових розривів в ділянках ДНК певної довжини, суттєво менша (майже на три порядки) ніж у водному розчині ДНК [1]. Така істотна різниця у радіаційній стійкості між “сухим” препаратом та водним розчином ДНК свідчить про значну роль води в утворенні радіаційних дефектів ДНК. Показано також, що при заморожуванні розчину ДНК до  $-78^{\circ}\text{C}$  ефективність радіаційної дегградації зменшується приблизно на два порядки, тобто для виявлення впливу радіації велике значення має стан води, яка оточує молекулу ДНК. З іншого боку, в експериментах *in vivo* спостерігається зниження радіаційної чутливості ДНК до рівня, що відповідає випадку “сухого” препарату ДНК. Дослідження захисної дії “перехоплювачів” вільних радикалів води показали, що основну роль у пошкодженні ДНК непрямым способом грає, видимо, радикал  $\text{OH}^{\bullet}$  [1, 7, 9]. Можна припустити, що *in vivo* існує ефективний механізм перехоплювання вільних радикалів типу  $\text{OH}^{\bullet}$  і “поверхні” ДНК досягають тільки ті вільні радикали, які знаходяться у безпосередній близькості до макромолекули (за приблизною оцінкою довжина вільного пробігу радикалів складає 10-20Å) [1].

Всі ці експериментальні спостереження свідчать про те, що основним фактором у механізмі утворення радіаційних дефектів ДНК за рахунок вільних радикалів води є стан гідратної оболонки, який визначає конформацію макромолекули. Проте конкретні механізми такої ролі води на різних рівнях гідратації ДНК ще нез'ясовані. Тому представляє інтерес дослідження ефектів впливу  $\gamma$ -радіації на систему ДНК-вода з різним вмістом води в інтервалі вологостей, що забезпечує всі стадії переходу від "сухого" препарату ДНК до стану набухлої плівки або щільного гелю, коли повністю сформована вторинна структура ДНК та її гідратної оболонки (стан є близьким до нативного). Дані про фізичні властивості такої системи (структура, енергетичні, механічні, електричні та інші характеристики) свідчать про наявність своєрідних залежностей цих властивостей від вмісту води в ДНК [11].

В цьому дослідженні були використані зразки ДНК з тимусу теляти (натрієва сіль, фірма "Serva", Німеччина) у вигляді вологих плівок, що зазнали впливу  $\gamma$ -радіації, в залежності від дози опромінення та ступеня їх зволоження. Аналіз стану ДНК після цих дій був виконан за допомогою метода гель-електрофорезу, який дозволяє отримати інформацію про розподіл фрагментів радіаційно деградованої ДНК за молекулярними масами, та метода УФ-термоспектрофотометрії, що дозволяє через знаходження змін у параметрах кривих плавлення ДНК визначити порушення вторинної структури.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для приготування зразків ДНК з різним вмістом води використовували таку методіку. За допомогою розчинів насичених солей в 6-х герметично закритих бюксах створювали атмосферу із заданою відносною вологістю (0, 32, 56, 64, 80 та 90% В.В.) [12]. Після того, як в бюксах була досягнута рівновага, в них розташовували по 1,5 мг ДНК, що досліджувалася. Зразки ДНК зволожувалися при заданій В.В. протягом двох діб при температурі 20С<sup>0</sup>, що є достатнім для досягнення вагової рівноваги [13]. Потім бюкси з ДНК зазнавали опромінення  $\gamma$ -радіацією протягом 5, 10, 20 та 46 годин (експозиційні дози дорівнюють 270кР, 540кР, 1080кР і 2484кР, відповідно) на установці "Досліджувач" на кафедрі молекулярної та прикладної біофізики Харківського держуніверситету. Дозу поглинання зразками ДНК не визначали. Як контрольні використовували зразки ДНК з тимусу теляти, що не зазнали опромінення.

Електрофорез розчинів досліджених зразків ДНК (концентрація ДНК 0,03%) проводили у 1% агарозному гелі ("Serva", Німеччина) з трис-боратним буфером (0,089М трис-основа, 0,089М борна кислота, 0,003М ЕДТА, рН 8,2). Як маркер молекулярної маси використовували рестрикт ДНК фага  $\lambda$ -Hind III з такими позиціями: 23131, 9419, 6559, 4355, 2322, 2023, 564 пар основ (п.о.) та ДНК фага  $\lambda$ , довжина якої відповідає 48540 п.о. Електрофорез проводили при кімнатній температурі протягом 5-6 годин, напруга – 60В, сила струму – 14-17мА. Гель фарбували водним розчином бромистого етидію (с=1мг/мл, "Serva") і фотографували в ультрафіолеті через червоний світлофільтр.

Спектрофотометричні вимірювання в діапазоні довжин хвиль 240-320 нм і в температурному інтервалі 20-100С<sup>0</sup> проводили у кварцевій термостатованій кюветі закритого типу на двошпроменевому спектрофотометрі фірми Hitachi (Японія), модель 356. Для порівняння використовували таку ж кювету з сольовим розчином. Для цих експериментів були відібрані зразки ДНК, які зазнали опромінення з експозиційною дозою 1080кР при трьох В.В.: 0%, 64% і 90%. Зразки ДНК розчиняли у сольовому розчині 0,15М NaCl, рН 7,0.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На рис. 1, 2 у вигляді електрофореграм наведені результати електрофоретичних досліджень зразків ДНК з різною відносною вологістю для крайніх випадків опромінення  $\gamma$ -радіацією, тобто при мінімальній і максимальній дозах опромінення (експозиційні дози дорівнюють 270 і 2484 кР, відповідно). На рис. 1 (270кР) видно,

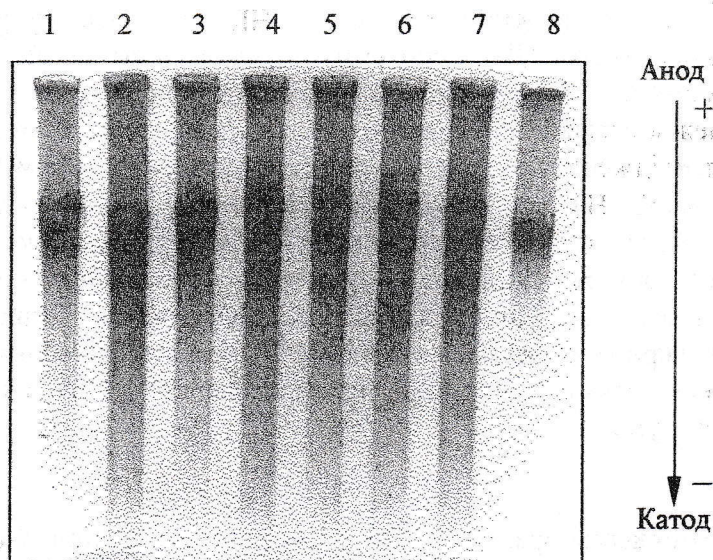


Рисунок 1. Електрофореграми зразків тимусної НаДНК з експозиційною дозою опромінення 270кР при В.В. 0 (2), 32 (3), 56 (4), 64 (5), 81 (6) и 90% (7). Для порівняння приведено електрофореграми зразків нативної тимусної НаДНК при концентраціях 1250нг (1) і 250нг (8).

що є протяжна область міграції зразків ДНК для усіх значень В.В. (0, 32, 56, 64, 80 і 90%). Спостерігаються чітко визначені смуги, які розташовані в області смуги контрольної ДНК. Розподіл молекулярних мас у всіх опроміненних ДНК практично однаковий. При збільшенні експозиційної дози опромінення зразків ДНК до 540кР спостерігаються зміни у розподілі М.м. в залежності від вмісту води. Для зразку ДНК, який був опромінений при В.В. 56%, протяжність зони міграції помітно менше ніж для зразків ДНК, які були опромінені при всіх інших значеннях В.В. (0, 32, 64, 80, 90%). Можна припустити, що ці зразки містять низькомолекулярні фрагменти, які мігрують швидше порівняно з випадком ДНК при В.В.56%, а це є, певно, наслідком більшої радіаційної деградації. У випадку зразків ДНК, що були опромінені з експозиційною дозою 1080кР, зміни у розподілі молекулярних мас в залежності від В.В. виявляються ще чіткіше. Зменшену протяжність зони міграції у порівнянні з іншими мають не тільки зразки ДНК, які були опромінені при В.В. 56%, але і зразки з В.В. 64%. Це, мабуть, пов'язане з підвищеною радіаційною стійкістю цих об'єктів. При максимальній з досліджених доз опромінення (2484кР) на електрофореграмі (рис.2) відсутні смуги для зразків з 0% та 90% В.В., які спостерігалися при менших експозиціях, а для зразків з В.В. 56% та 64%, як і раніше, протяжність зони міграції найменша у порівнянні з іншими.

На рис. 3 наведені електрофореграми зразків ДНК, що були опромінені при 0% В.В. з дозами 270, 540, 1080 та 2484кР, а також ДНК маркерів молекулярної маси. Це дозволяє зробити деякий кількісний аналіз ступеню деструктивних змін в ДНК, що

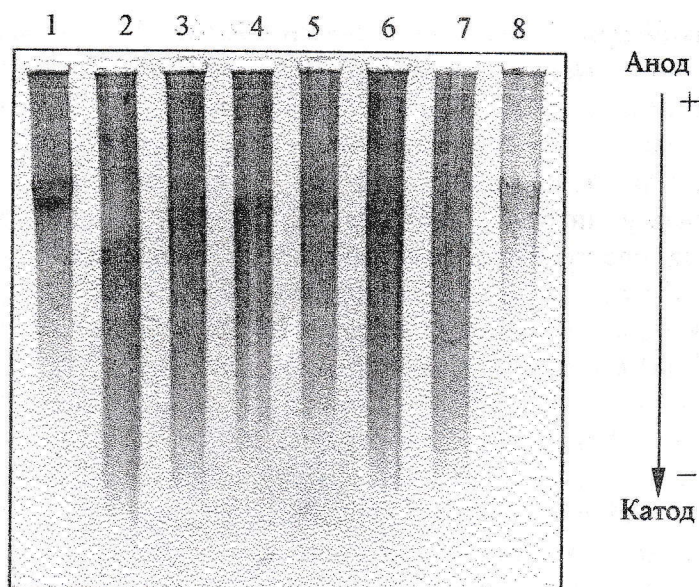
Вплив  $\gamma$ -радіації на структурний стан ДНК...

Рисунок 2. Електрофореграми зразків тимусної НаДНК з експозиційною дозою опромінення 2484кР при В.В. 0 (2), 32 (3), 56 (4), 64 (5), 81 (6) и 90% (7). Для порівняння приведено електрофореграми зразків нативної тимусної НаДНК при концентраціях 1250нг (1) і 250нг (8).

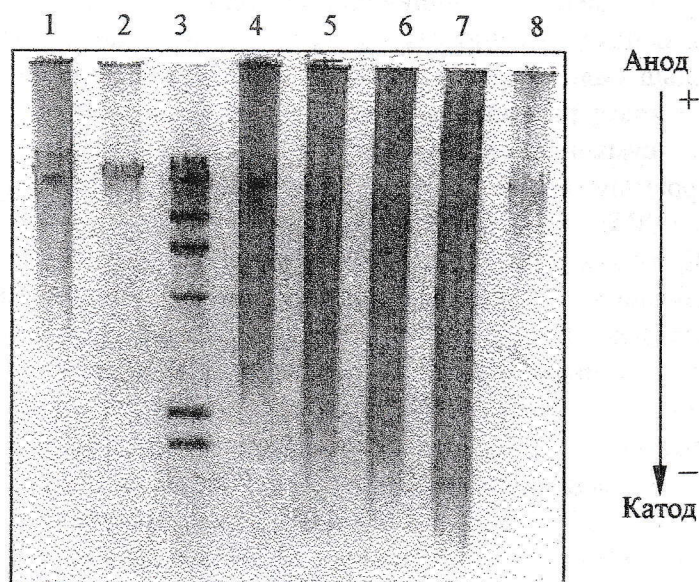


Рисунок 3. Електрофореграми зразків тимусної НаДНК, які були опромінені при 0% В.В. і експозиційних дозах 270 (4), 540 (5), 1080 (6) і 2484кР (7). Для порівняння ступенів деструктивних змін в НаДНК було використано маркери молекулярної маси: ДНК фага  $\lambda$ , довжина якої відповідає 48540 п.о. (2) та рестрикт ДНК фага  $\lambda$ -Hind III з позиціями 23131, 9419, 6559, 4355, 2322, 2023, 564 п.о. (3), а також зразки нативної тимусної НаДНК при концентраціях 1250нг (1) і 250нг (8).

досліджується. Порівнюючи електрофореграми маркерів ДНК та ДНК, яка була опромінена з експозиційною дозою 270кР при 0% В.В., бачимо, що в останній

присутні фракції ДНК в інтервалі довжин 2322-23131 п.о. Максимальне значення молекулярної маси мають фракції ДНК, які займають на електрофореграмі зону смуги, що знаходиться поблизу смуги фрагменту 23131 п.о. маркера ДНК фагу  $\lambda$ -Hind III. Положення смуги контрольної ДНК відносно смуги цього фрагменту дозволяє зробити висновок, що довжини (М.м.) контрольної ДНК знаходяться в досить широкому інтервалі значень: 23131-48540 п.о. При збільшенні дози опромінення на електрофореграмах зразків ДНК, що досліджуються, збільшується протяжність області міграції цих ДНК, спостерігається тенденція до зміщення позиції смуги максимальних молекулярних мас у бік їх зменшення та зниження інтенсивності цієї смуги аж до повного зникнення.

В процесі опромінення деструктивна дія радіації здійснюється в основному двома шляхами: 1) через перенос зарядів, що були створені в результаті прямої іонізації сильно зв'язаних молекул води у первинній гідратній оболонці, на молекулу ДНК (квазі-прямий ефект); 2) через взаємодію молекули ДНК з гідроксильними радикалами, які створюються на зовнішніх, слабо зв'язаних з ДНК молекулами води [14]. При великих дозах опромінення зразків з високим вмістом води може також відбуватися пряма дія радіації на ДНК. В роботах [7, 8, 10, 14] методом ЕПР були виконані дослідження впливу  $\gamma$ -опромінення на зволожені зразки ДНК в широкому інтервалі вмісту води  $n$  (моль води / моль нуклеотидів). Результати досліджень показали, що ефекти за рахунок опромінення виявляються у більш значній мірі для зовнішніх молекул води ( $n < 12$ , В.В. > 70-80%), ніж для внутрішніх, а також, що створення гідроксильних радикалів та іонів основ у зразках із вмістом води  $n < 12$  відбувається у 3,3 менше у порівнянні із зразками з більшим вмістом води. Ці результати підтверджують гіпотезу про те, що вихід реакції створення радикалів для перших найбільш сильно зв'язаних 11-12 молекул води гідратної оболонки ДНК є таким же, як і вихід реакції для ДНК, з якою вони зв'язані [10]. Крім того, було знайдено, що сумарний вихід реакцій створення радикалів збільшується із збільшенням розміру мішені (ДНК+вода) до 76% В.В., при цьому молекули води, що сорбировані на ДНК, мають найбільшу ступінь зв'язування. Тобто за даних умов молекула ДНК разом з її гідратною оболонкою виступають у відношенні до дії радіації у ролі єдиної мішені. При подальшому збільшенні вмісту води у зразку спостерігається різке збільшення створення гідроксильних радикалів. Це дозволяє припустити, що, починаючи з 76% В.В., зразки ДНК-вода розділяються на дві окремі мішені: частково гідратовану ДНК та додатково сорбировану воду [14]. З чотирьох типів нуклеотидів найбільш нестійким до дії радіації є тимін. Тому дані щодо виходу реакцій створення радикалів похідних тиміну дозволяють судити в належній мірі про пошкодження ДНК. В роботі [14] було знайдено, що при 66% В.В. спостерігається зменшення створення радикалів тиміну ТН', тобто відносно зменшується дія радіації на зразки ДНК. Цей результат добре співвідноситься з нашими даними щодо найменшої деструкції ДНК при опроміненні зразків в інтервалі В.В. 56-64%. (рис.2). Таким чином, аналізуючи результати наших експериментів та даних, які були отримані іншими дослідниками, можна зробити такий висновок: в процесі опромінення вологих зразків ДНК, вода в системі, що досліджується, певно, грає подвійну роль. Спочатку, при невеликому вмісту води у зразку (до 66-76% В.В.) молекули зв'язаної води по відношенню до ДНК виступають як стабілізуючі агенти. При подальшому зволоженні зразка, коли збільшується кількість молекул води, що слабо зв'язані з ДНК, та з'являється вільна вода, водне оточення сприяє деструкції ДНК, збільшуючи її чутливість до дії радіації.

Для визначення змін у вторинній структурі опроміненої ДНК (відносна вологість – 0, 64 і 90%, експозиційна доза – 1080кР) були отримані також спектри у

близькій ультрафіолетовій області в температурному інтервалі 20-100°C<sup>0</sup>. На основі аналізу цих спектрів у порівнянні зі спектрами контрольних зразків ДНК було знайдено зміни (таб.1) у величинах гіперхромних ефектів та параметрів кривих плавлення ДНК (температури  $T_{пл}$  та інтервалу плавлення  $\Delta T$ ).

Таблиця 1. Зміни у параметрах плавлення ДНК, що була опромінена з експозиційною дозою 1080 кР при різних відносних вологостях

ОВ, %	$T_{пл}$ , °C	$\Delta T$ , °C	Гіперхромізм
Опромінена ДНК (експозиційна доза – 1080кР)			
0	84,0±0,2	5,8±0,2	38,0±0,5
64	86,0±0,2	5,5±0,2	38,0±0,5
90	86,0±0,2	5,9±0,2	37,0±0,5
Нативна ДНК (контроль)			
	82,5±0,2	7,0±0,2	38,0±0,5

З даних цієї таблиці видно, що величини гіперхромного ефекту у опроміненої ДНК при всіх В.В. практично не відрізняються від контролю, але у параметрах плавлення спостерігаються істотні відмінності від цих параметрів для контрольної ДНК. А саме, помітно звужується інтервал плавлення та суттєво підвищується температура плавлення. У випадку "сухої" ДНК (0% В.В.)  $T_{пл}$  зростає майже на 2 градуси, а для зразків ДНК, що були опромінені при 64% та 90% В.В.,  $T_{пл}$  підвищується приблизно на 4С<sup>0</sup>. Звуження інтервалу плавлення на 1,2 -1,5 градусів, що спостерігається в експериментах, свідчить про збільшення ступеню кооперативності переходу спіраль-клубок у опроміненої ДНК у порівнянні з контрольною, а підвищення температури плавлення є показником упорядкування та температурної стійкості ДНК з різним нуклеотидним складом.

Відомо, що існує залежність температури та інтервалу плавлення ДНК від довжини молекули та її нуклеотидного складу [15-19]. Значення параметрів термічної стабільності ДНК та їх зміни визначаються, мабуть, балансом двох вказаних факторів (фрагментація ДНК та відносний вміст GC-пар). При збільшенні фрагментації ДНК кооперативність переходу спіраль-клубок зменшується, в результаті чого знижується температура плавлення та розширюється інтервал плавлення [17-19]. Із зростанням мольного вмісту GC-пар у складі ДНК температура плавлення лінійно зростає [15, 16, 19]. Залежність ширини інтервалу плавлення від вмісту GC-пар має "дзвоноподібний" характер [19], тобто при вмісті GC-пар від 0 до 50% інтервал плавлення розширюється, а при подальшому збільшенні частки GC-пар – звужується. Якщо не брати до уваги впливу фактора фрагментації ДНК, то збільшення  $T_{пл}$ , що спостерігається, відповідає зростанню відносного вмісту GC-пар в опроміненій ДНК на 5-10% (при початковому вмісті 42% для тимусної ДНК). В цьому випадку інтервал плавлення повинен розширятися, але в експерименті  $\Delta T_{пл}$ , навпаки, звужується. Можна припустити, що обчислене із зміни  $T_{пл}$  значення відносного вмісту GC-пар є тільки "позірним". Насправді, якщо взяти до уваги фактор впливу фрагментації ДНК, який викликає зменшення  $T_{пл}$ , то фактичне збільшення вмісту GC-пар в молекулі ДНК може виявитися вищим за 5-10% (припустимо, 15-20%). Тоді можна чекати звуження інтервалу плавлення у порівнянні з нативною ДНК, що і спостерігається в наших експериментах. Відзначимо ще один можливий фактор впливу на параметри плавлення опроміненої ДНК – створення поперечних зшивок в молекулах ДНК під впливом радіації. Такі

зшивки підвищують термостабільність ДНК та посилюють її кооперативні властивості при плавленні, що відбувається на підвищенні температури та звуженні інтервалу плавлення ДНК.

Дані електрофорезу свідчать про фрагментацію значної частини зразка ДНК, але довжина більшості фрагментів ДНК тільки трохи менше довжини молекул нативної ДНК (рис.2, 3). На таких довжинах (тисячі п. о.) ефект залежності параметрів плавлення ДНК від довжини молекули ще не виявляється. Крім того, може викликати здивування відносно невеликий ефект фрагментації ДНК при дуже великих дозах опромінення. Але справа в тому, що метод електрофорезу дозволяє розрізнити окремі фрагменти ДНК, які рухаються як єдине ціле. Тобто цей метод може виявити подвійні розриви двох ланцюгів ДНК, або одиночні розриви, якщо точки розриву на двох нитках знаходяться на відстані 10-20 п. о. Але імовірність таких "помітних" для електрофорезу розривів істотно нижче (приблизно в 10 разів) в порівнянні з імовірністю виникнення одиночних розривів. Тому в опромінених зразках насправді є фрагменти ДНК з досить протяглою довжиною (електрофоретично активні), що являють собою сукупність багатьох коротких спіральних ділянок, які можна розглядати як окремі "субфрагменти". Крім того, у підвищенні стабільності протяглих фрагментів ДНК до дії радіації може дати свій внесок створення поперечних зшивок.

Зміни температури та інтервалу плавлення ДНК, що спостерігаються, свідчать про сильну фрагментацію макромолекули та про збільшення відносного вмісту GC-пар. Можна припустити, що при цьому розриваються дієфірні зв'язки між АТ-парами, але радіація не впливає безпосередньо на самі АТ-пари, бо величина гіперхромного ефекту не відрізняється від контролю (таб.1). Із-за відсутності повних даних нам не вдалося провести кількісне дослідження змін, що відбуваються. Проте, за грубою оцінкою довжини спіральних фрагментів ДНК після опромінення зразка знаходяться в інтервалі від 10 (практично не змінюється величина гіперхромного ефекту) до 400 п. о. (вже помітна залежність параметрів плавлення ДНК від довжини молекули) [17, 18].

### ВИСНОВКИ

Таким чином, результати досліджень зразків ДНК з різним вмістом води, що були опромінені різними дозами  $\gamma$ -радіації, дозволяють зробити такі висновки:

- 1) із збільшенням дози опромінення підвищується ступінь деструктивних змін у ДНК;
- 2) зразки ДНК, що були опромінені при 56% і 64% В.В. демонструють найвищу радіаційну стійкість;
- 3) найбільші зміни у розподілі молекулярних мас спостерігаються для зразків ДНК, що були опромінені при 0% та 90% В.В.;
- 4) в процесі опромінення водне оточення молекули ДНК може грати різну роль у залежності від вмісту води у зразку, виступаючи на першому етапі зволоження (до 66-76% В.В.) як стабілізатор структури ДНК, а при подальшому збільшенні вмісту води у системі – як підсилювач деструктивної дії радіації;
- 5) зростання температури та звуження інтервалу плавлення ДНК, що зазнала опромінення, можуть свідчити про фрагментацію макромолекули та збільшення в ній відносного вмісту GC-пар за рахунок розривів дієфірних зв'язків між АТ-парами. Певний вплив на зміни температури та інтервалу плавлення ДНК може мати також процес створення поперечних зшивок, які збільшують стабільність молекули ДНК.

Автори вдячні Харченко Е.В. та Ніколову О.Т. за проведення  $\gamma$ -опромінення

зволожених зразків ДНК на установці "Досліджувач".

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рябченко Н. И. Радиация и ДНК. М. Атомиздат, 1979. 192с.
2. Тимофеев-Ресовский Н. В., Савич А. В., Шальнов М. И. Введение в молекулярную радиобиологию. М. Медицина, 1981. 320с.
3. Радиационная биофизика ДНП хроматина. М. Атомиздат, 1978. 224с.
4. Первичные радиобиологические процессы. Под ред. Тимофеева-Ресовского. М. Атомиздат, 1972. 336с.
5. Кузин А. Н. Радиационная биохимия. М. Изд-во АН СССР, 1982. 346с.
6. Swarts S.G., Sevilla M.D., Becker D., Tokar C.J., Wheeler K.T. // Radiation Research. 1992. V.129. P.333-344.
7. Becker D., La Vere T., Sevilla M.D. // Radiation Research. 1994. V.140. P.123-129.
8. La Vere T., Becker D., Sevilla M.D. // Radiation Research. 1996. V.145. P.673-680.
9. Ohshima H., Iida Y., Matsuda A., Kuwabara M. // Journal of Radiation Research. 1996. V.37. P.199-207.
10. Swarts S.G., Becker D., Sevilla M., Wheeler K.T. // Radiation Research. 1996. V.145. P.304-314.
11. Малеев В.Я., Семенов М.А., Гасан А.И., Кашпур В.А. // Биофизика. 1993. Т.38. С.768-790.
12. Lindsay S. M., Lee S. A., Powell J. M., Weidlich T., DeMarko C., Lewen G. D., Tao N. J., & Rupprecht A. // Biopolymers. 1989. V.27. P.1015-1043.
13. Воронец Д., Козич Д. Влажный воздух: термодинамические свойства и применение. М. Энергоатомиздат, 1984. 136с.
14. Huttermann J., Rohrig M., Kohnlein W. // International Journal of Radiation Biology. 1992. V.61. P.299-313.
15. Yen W. S., Blake R. D. // Biopolymers. 1980. V.19. P.681-700.
16. Magmur J., Doty P. // J. Mol. Biol. 1962. V.5. P.109-118.
17. Франк-Каменецкий М.Д., Франк-Каменецкий А.Д. // Молекулярная биология. 1968. Т.2. С.778-783.
18. Берестецкая И.В., Косаганов Ю.Н., Лазуркин Ю.С., Трифонов Э.Н. и Франк-Каменецкий М.Д. // Молекулярная биология. 1970. Т.4. С.137-143.
19. Волькенштейн М.В. Молекулярная биофизика. М. Наука, 1975. 616с.