

2М ¹Н ЯМР анализ комплексообразования феноксазонового антибиотика актиноцил-бис-(2-диметиламиноэтил)амида с дезокситетрануклеотидом 5'-d(TrGpCpA) в водном растворе

А. Н. Веселков, Р. Дж. Итон¹, А. О. Лантушенко, О. В. Рогова, А. Эрнандес Сантьяго², Д. Б. Дэвис¹

Севастопольский национальный технический университет
Студгородок, Севастополь, 99053, Украина
E-mail: veselkov@sevgtu.sebastopol.ua

¹ Беркбек колледж Лондонского университета
Гордон Хауз, 29, Лондон WC1N 0PP, Великобритания

² Автономный университет Пуэбла
Пуэбла, 72570, Мексика

Представлены результаты исследования комплексообразования синтетического феноксазонового соединения актиноцил-бис-(2-диметиламиноэтил)амида (ActII) с самокомплементарным дезокситетрануклеотидом 5'-d(TrGpCpA) в водном растворе методом двухмерной ¹Н ЯМР спектроскопии (500 МГц). Двухмерные эксперименты 2М-TOCSY и 2М-NOESY использованы для полного отнесения сигналов протонов феноксазонового соединения и нуклеотидов в смешанном растворе и для установления структуры интеркалированного комплекса ActII с дуплексом тетрамера. На основании анализа межмолекулярных NOE-контактов сделан вывод о преимущественной интеркаляции ActII в терминальный d(TG)-сайт олигонуклеотида и построены наиболее вероятные пространственные структуры комплексов ActII с 5'-d(TrGpCpA). Анализ показывает, что боковые аминоалкильные цепи феноксазонового лиганда располагаются в малой канавке дуплекса ДНК.

Введение. Синтетические аналоги антиопухолевого антибиотика актиномицина D — феноксазоновые соединения с аминоалкильными боковыми цепями — демонстрируют достаточно высокую медико-биологическую активность, зависящую от количества метильных групп в боковой цепи феноксазонового хромофора [1]. Изучение индуцированного апоптоза и фаз клеточного цикла в лейкоемических клетках MOLT-3 человека методом проточной цитофлуориметрии показало, что изменение длины

аминоалкильной цепи в феноксазоновых производных на одну СН₂-группу ведет к значительной вариации антиопухолевой активности синтетических ароматических соединений [1, 2]. Исследования термодинамических параметров комплексообразования феноксазоновых соединений с ДНК методом дифференциальной сканирующей калориметрии позволяют также сделать вывод о существенной зависимости сродства лигандов к связыванию с ДНК от длины аминоалкильных боковых цепей [2].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что активность антибиотика актиноцил-бис-

© А. Н. ВЕСЕЛКОВ, Р. ДЖ. ИТОН, А. О. ЛАНТУШЕНКО,
О. В. РОГОВА, А. ЭРНАНДЕС САНТЬЯГО, Д. Б. ДЭВИС,
2003

(2-диметиламиноэтил)амида (ActII), содержащего аминоалкильную боковую цепь с двумя CH_2 -группами, оказывается существенно выше, чем у других исследованных феноксазоновых антибиотиков [1]. Следует отметить, что разработка антрациклиновой группы антиопухолевых лекарственных средств с аминоалкильными боковыми цепями привела к созданию нового синтетического антибиотика, митоксантрона, обладающего улучшенными медико-биологическими свойствами (в частности, более низкой кардиотоксичностью) по сравнению с природными антрациклиновыми антиопухолевыми антибиотиками, такими как доксорубицин и дауномицин [3, 4].

Для выяснения природы физико-химических взаимодействий, ответственных за комплексообразование ароматических лигандов с ДНК, необходимо иметь детальную информацию о структуре и термодинамике молекулярных комплексов, образующихся в растворе [5, 6].

Одним из самых эффективных методов, позволяющих получить наиболее полную информацию о параметрах комплексообразования биологических молекул в растворе, является метод ЯМР спектроскопии. Количественную информацию о связывании ароматических лигандов с ДНК можно получить на основе анализа концентрационных и температурных зависимостей химических сдвигов протонов в водно-солевом буферном растворе при постоянных значениях pH и ионной силы [6, 7]. Однако в связи с ограниченной растворимостью исследуемых синтетических феноксазоновых соединений в буферном растворе (фосфатном буфере) не представляется возможным провести подобные измерения и получить количественные характеристики комплексообразования молекул, как это сделано для других биологически активных ароматических веществ [6—8].

В связи с этим в настоящей работе исследовано взаимодействие феноксазонового соединения ActII с дезокситетрануклеотидом d(TrpCpAp) методами двухмерной 2M-TOCSY и 2M-NOESY ЯМР спектроскопии в водно-солевом растворе (0,1 M NaCl) при фиксированной концентрации ароматического лиганда. Опыт свидетельствует о существенно большей растворимости ActII в 0,1 M NaCl по сравнению с 0,1 M фосфатным буфером, использованным нами ранее для количественного анализа комплексообразования биологически активных веществ с фрагментами ДНК [6—8]. Межмолекулярные NOE-контакты в комплексах ароматического лиганда с ДНК позволяют сделать вывод о характере связывания молекул и о структуре молекулярного комплекса, образующегося в растворе.

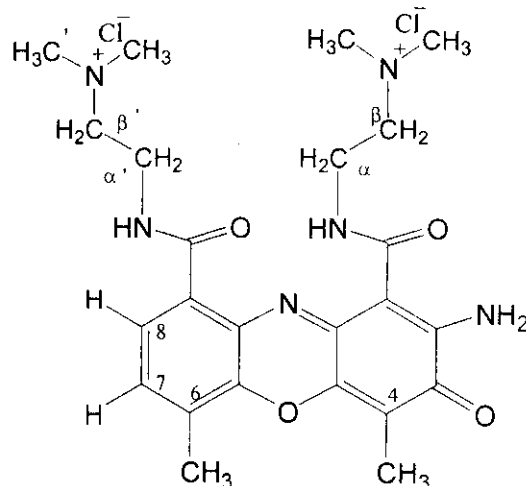


Рис. 1. Структурная формула феноксазонового соединения актиноцил-бис-(2-диметиламиноэтил)амида

Материалы и методы. Синтез антибиотика актиноцил-бис-(2-диметиламиноэтил)амида (рис. 1) проведен, как описано ранее [1, 9, 10], путем окисления производного ортоаминофенола пара-хиноном, образованным в результате каталитического гидрирования соответствующих амидов 2-нитро-3-бензилокси-4-метилбензойной кислоты. Состав и строение полученного соединения подтверждены данными элементного анализа, наличием характеристических полос в ИК спектрах и характерного для феноксазонового хромофора поглощения в видимой области электронных спектров, а также данными 1M и 2M ^1H ЯМР спектров [1, 9—11]. Дезокситетрарибонуклеотид d(TrpCpAp) синтезирован компанией «Oswel DNA Service» (Великобритания). ActII и тетрамер лиофилизировали из D_2O с изотопной чистотой 99,95 % D («Sigma») и растворяли в водно-солевом растворе (0,1 M NaCl), содержащем 10^{-4} моль/л EDTA.

Двухмерные ^1H ЯМР спектры 2M-TOCSY и 2M-NOESY измерены на импульсном спектрометре «Bruker DRX» с резонансной частотой 500 МГц при различных соотношениях концентраций лиганда и дезокситетрануклеотида в водно-солевом растворе. Спектры 2M-TOCSY измеряли при температуре 300 K, используя 2048 точек в период детектирования (t_2) и 256 приращений времен эволюции (t_1) при времени смешивания $\tau_m = 70$ мс. При проведении 2M-NOESY эксперимента ($T = 300$ K) использовали стандартную последовательность импульсов при ширине спектров $\text{SW} = 6000$ Гц, 4096 точек в t_2 , 512 — в t_1 и при двух временах смешивания $\tau_{m1} = 90$ мс и $\tau_{m2} = 200$ мс. Период восстановления

Таблица 1

Отнесение сигналов ЯМР (δ , м. д.) необменивающихся протонов дезокситетрануклеотида 5'-d(TrGrCpA) и актиноцил-бис-(2-диметиламиноэтил)амида (ActII) в 0,1 М NaCl при $C_{ActII} = 1$ ммоль/л, $C_{TrGrCpA} = 2$ ммоль/л, $T = 300$ К, $\rho D = 7,1$

Нуклеотид	δ , м. д.											
	Протон											
	H8	H6	H5	H2	5CH ₃	H1'	H2'	H2''	H3'	H4'	H5'	H5''
T	—	7,45	5,65	—	—	5,88	1,88	2,26	4,68	4,18	4,05	4,05
G	7,95	—	—	—	—	5,92	2,67	2,71	4,98	4,38	4,06	4,06
C	—	7,42	—	—	1,77	5,90	1,84	2,30	4,69	4,14	3,73	3,73
A	8,28	—	—	7,90	—	6,31	2,55	2,79	4,75	4,25	4,10	4,10

Соединение	H8	H7	6CH ₃	4CH ₃	(CH ₂) _α	(CH ₂) _{α'}	(CH ₂) _β	(CH ₂) _{β'}	(CH ₃) ₂	(CH ₃) _{2'}
ActII	7,15	6,89	2,04	1,77	3,46	3,41	3,68	3,82	3,02	2,98

Таблица 2

NOE-контакты между необменивающимися протонами дезокситетрануклеотида 5'-d(TrGrCpA) и актиноцил-бис-(2-диметиламиноэтил)амида

Контакт	Интенсивность	Контакт	Интенсивность
H7(L) H8(A)	S	6CH ₃ (L) H1'(T)	M
H7(L) H8(G)	S	(CH ₂) _α (L) H4'(C)	M
H7(L) C(H5)	S	(CH ₂) _α (L) H4'(T)	M
H7(L) H1'(A)	M	(CH ₃) ₂ (L) H4'(G)	S
H7(L) H2'(G)	M	(CH ₃) ₂ (L) H4'(A)	S
H7(L) H1'(T)	M	(CH ₃) ₂ (L) H4'(C)	S
H7(L) H6(T)	M	(CH ₃) ₂ (L) H4'(T)	S
H8(L) H8(A)	S	(CH ₃) ₂ (L) H2'(T)	S
H8(L) H8(G)	M	(CH ₃) ₂ (L) H1'(A)	S
H8(L) H1'(A)	M	(CH ₃) ₂ (L) H1'(G)	S
H8(L) H2'(A)	M	(CH ₃) ₂ (L) T(H6)	S
H8(L) H2'(G)	S	(CH ₃) ₂ (L) H2(A)	S
H8(L) H1'(G)	M	5CH ₃ (CH ₃) ₂ (L)	S
4CH ₃ (L) H2(A)	S	(CH ₃) ₂ (L) H2'(C)	S
6CH ₃ (L) H2(A)	S	(CH ₃) ₂ (L) C(H6)	S
6CH ₃ (L) H8(A)	S	(CH ₃) ₂ (L) H8(G)	S

Примечание. S, M — кросс-пики слабой и средней интенсивности соответственно.

составлял 1,5 с и 3,0 с для 2M-TOCSY и 2M-NOESY соответственно. Для увеличения чувствительности импульсную последовательность при каждом t_1 повторяли 16 раз для 2M-TOCSY и 32

раза — для 2M-NOESY. Химический сдвиг определяли относительно ДСС (2,2-диметил-2-силапентан-5-сульфокислота), в качестве внутреннего стандарта использовали ТМА (бромид тетраметиламмония). Стабилизацию температуры в процессе измерений осуществляли BVT-терморегулятором.

Результаты и обсуждение. Отнесение сигналов необменивающихся протонов дезокситетрануклеотида 5'-d(TrGrCpA) в водно-солевом растворе (0,1 М NaCl), полученное в данной работе на основе данных 2M-TOCSY и 2M-NOESY ЯМР спектроскопии, хорошо согласуется с определенным ранее в 0,1 М фосфатном буфере [12]. Сигналы в ¹H ЯМР спектрах смешанного раствора ActII—DNA (табл. 1) отождествляли с использованием известной методики [13] — анализом двумерных спектров 2M-NOESY и 2M-TOCSY экспериментов [14—16].

В 2M-NOESY спектре раствора дезокситетрануклеотида с ActII (рис. 2) наблюдаются довольно интенсивные кросс-пики между протонами H8 (pur)/H6 (pur) оснований и протонами H2' связанных с ними сахарных колец при сравнительно слабых корреляциях между протонами H8/H6 и H1'. Такое соотношение интенсивностей кросс-пиков соответствует межпротонным расстояниям, характерным для анти-конформации оснований относительно дезоксирибозных колец в нуклеотидах тетрамера d(TrGrCpA) [13]. При этом сигналы NOE между сахарными протонами H1' и H2' дезоксирибозы оказываются, как правило, более интенсивными по сравнению с кросс-пиками H1'-H2', что свидетельствует о преимущественной S-

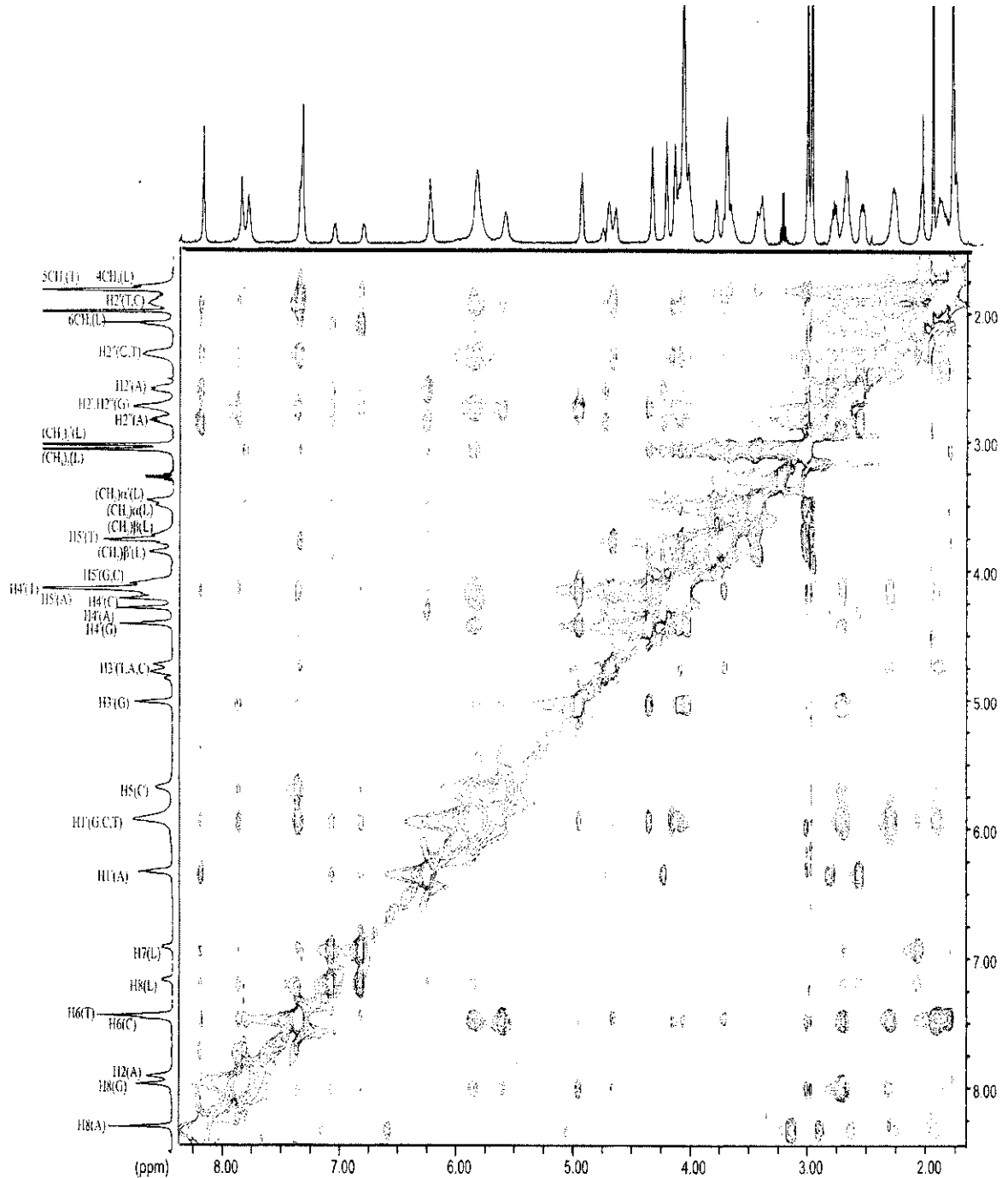


Рис. 2. 2M-NOESY спектр (500 МГц, $\tau_m = 200$ мс) раствора ActII с дезокситетрануклеотидом 5'-d(TrGrCpA) при $C_{ActII} = 1$ ммоль/л, $C_{TGCA} = 2$ ммоль/л (T = 300 К, pD = 7,1; 0,1 М NaCl)

конформации (C2'-эндо) дезоксирибозных остатков в цепи дезокситетрануклеотида и, следовательно, дуплекс тетрамера в комплексе с ароматическим лигандом ActII находится в конформации, близкой к В-форме. Аналогичный вывод о В-конформации

5'-d(TrGrCpA) можно сделать на основании анализа 2M-NOESY спектров в 0,1 М NaCl в отсутствие ActII в растворе.

Анализ 2M-NOESY спектров позволяет получить количественную информацию о структуре мо-

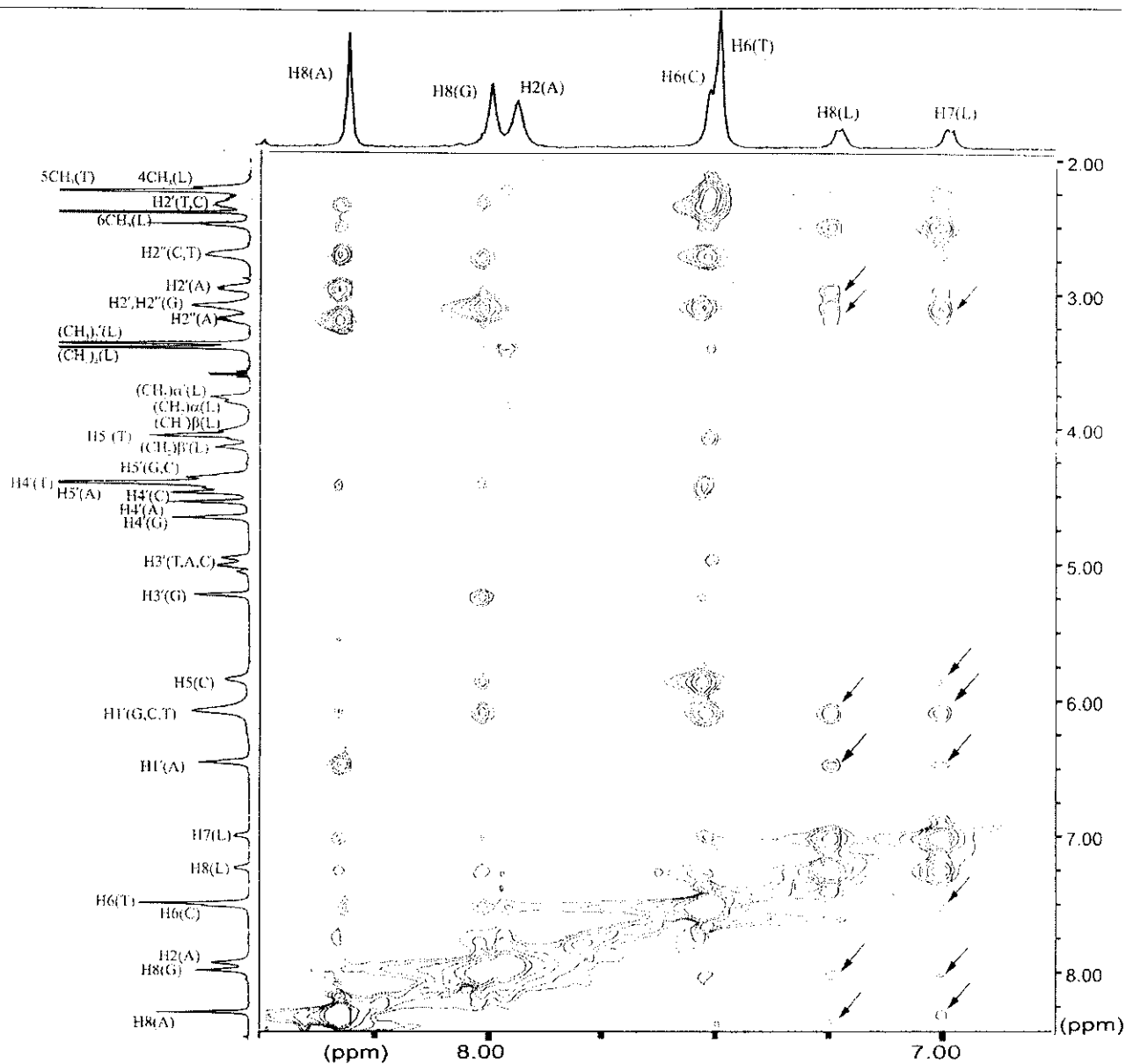


Рис. 3. Расширение контурного 2M-NOESY спектра (500 МГц, $\tau_m = 200$ мс) раствора ActII с 5'-d(TrGrCpA) при $C_{\text{ActII}} = 1$ ммоль/л, $C_{\text{TGCA}} = 2$ ммоль/л, $T = 300$ К, в котором приведены корреляции (указаны стрелками) между протонами хромофора ActII и нуклеотидов ДНК

лекулярных комплексов в растворе, так как интенсивности внутри- и межмолекулярных NOE-контактов однозначно зависят от расстояния между взаимодействующими ядрами [13]. Использование известных соотношений между интенсивностями кросс-пиков NOE и расстояниями между взаимодействующими протонами связано с предположением об одинаковых величинах времен релаксации ядер в исследуемых молекулах [17]. Однако в случае комплекса лиганд—ДНК отсутствие инфор-

мации о временах корреляции для протонов ароматического лиганда и его комплекса с ДНК не позволяет, строго говоря, провести корректное определение величин межпротонных расстояний. Вместе с тем сравнительный анализ интенсивностей межмолекулярных кросс-пиков дает возможность сделать определенное заключение о соотношении расстояний между протонами ароматического лиганда и ДНК.

Таким образом, можно ввести ограничения на

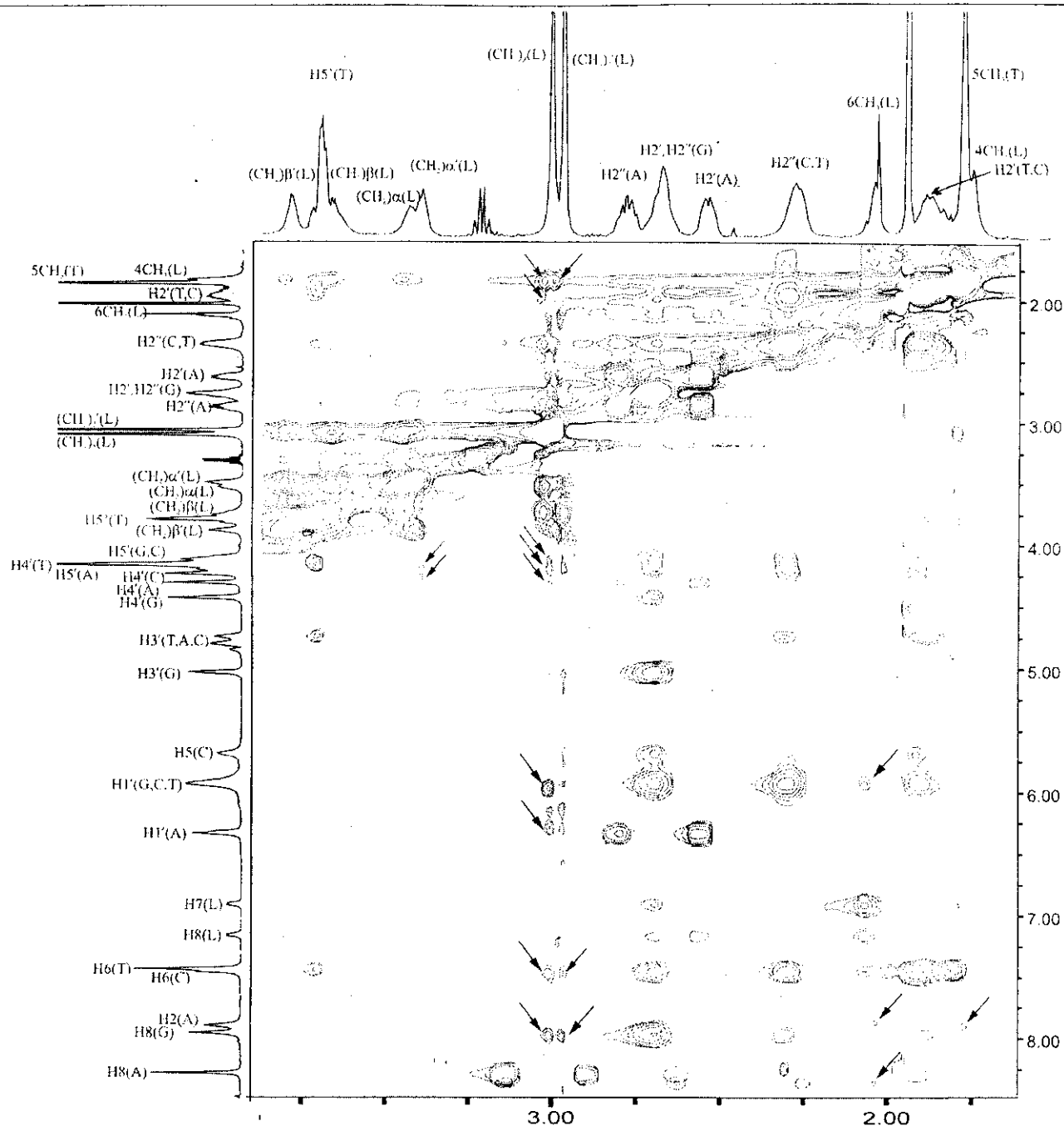


Рис. 4. Расширение контурного 2M-NOESY спектра (500 МГц, $\tau_m = 200$ мс) раствора АсII с 5'-d(TrGpCpA) при $C_{\text{АсII}} = 1$ ммоль/л, $C_{\text{ТГСА}} = 2$ ммоль/л, $T = 300$ К, в котором приведены корреляции (указаны стрелками) между протонами аминокильных боковых цепей лиганда и нуклеотидов ДНК

структурные параметры молекулярных комплексов и получить вполне однозначную картину структуры комплекса ДНК—лиганд в растворе.

В исследованных в данной работе 2M-NOESY спектрах (рис. 2), полученных при различных кон-

центрациях лиганда (1 и 2 ммоль/л) и тетрамера (2 ммоль/л) в растворе, наблюдается довольно большое количество межмолекулярных кросс-пииков (табл. 2), которые имеют место при различных соотношениях концентраций взаимодействующих

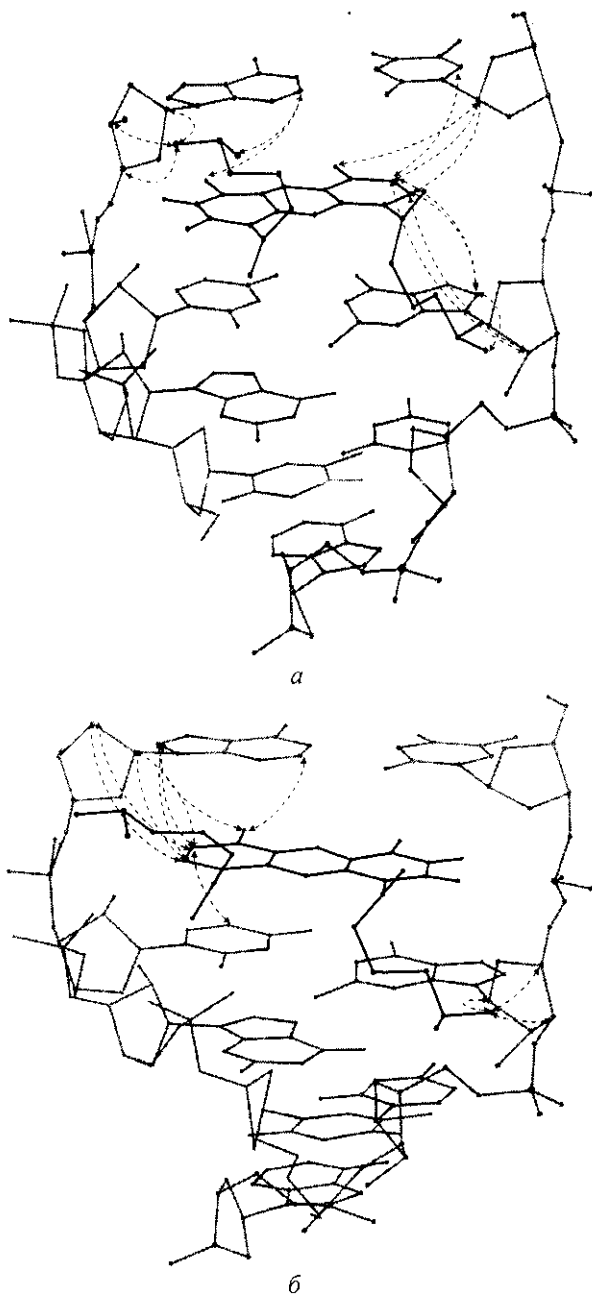


Рис. 5. Наиболее вероятная пространственная структура комплекса ActII с 5'-d(TrGrCrA), построенная с учетом экспериментальных межмолекулярных NOE-контактов (показаны пунктирными стрелками): а — бензольное кольцо хромофора обращено к сахаро-фосфатной цепи, направленной от 5'- к 3'-концу; б — бензольное кольцо хромофора ориентировано к противоположно направленной нити двойной спирали

молекул и временах смешивания в 2M-NOE эксперименте. Последнее с учетом малых времен смешивания в ЯМР эксперименте свидетельствует об

отсутствии спиновой диффузии в исследуемых молекулярных системах. Анализ межмолекулярных кросс-пиков и их интенсивностей между протонами хромофора лиганда и ДНК (см. расширение 2M-NOESY спектра на рис. 3), а также для контактов между протонами боковых цепей и нуклеотидов (рис. 4) позволяет построить структуру комплекса ДНК—лиганд в водном растворе.

На рис. 5 представлена пространственная структура комплекса d(TGCA)—ActII, построенная с учетом экспериментальных межмолекулярных NOE-контактов (показаны пунктирными стрелками). Анализ кросс-пиков NOE позволяет сделать заключение, что феноксазоновый антибиотик ActII преимущественно взаимодействует с терминальным d(TG)-сайтом дуплекса дезокситетрануклеотида. При этом возможны две равновероятные ориентации асимметричного хромофора антибиотика, при которых бензольное кольцо хромофора обращено к сахаро-фосфатной цепи, направленной от 5'- к 3'-концу (рис. 5, а), или к противоположно направленной нити двойной спирали (рис. 5, б). Необходимо отметить, что аналогичный вывод о вероятных ориентациях феноксазонового хромофора был сделан ранее при исследовании комплексообразования антиопухолевого антибиотика актиномицина D с самокомплементарными олигонуклеотидами различной длины и последовательности оснований в цепи [18, 19].

Изучение кросс-пиков между протонами боковых цепей и нуклеотидов ДНК свидетельствует о том, что существует также определенная (существенно меньшая) вероятность противоположной по отношению к представленным на рис. 5 структурам ориентации штрихованных и нештрихованных аминокислотных цепей в интеркалированном комплексе ActII—ДНК.

Важно отметить, что феноксазоновый антибиотик актиномицин D преимущественно связывается с GC-сайтами полимерной ДНК и достаточно длинных дезоксиолигонуклеотидов [5, 20]. Использование в данной работе короткого фрагмента ДНК, дезокситетрануклеотида d(TGCA), по-видимому, сказывается на специфике связывания феноксазонового соединения ActII — терминальный сайт тетрамера легче раскрывается для встраивания хромофора ароматического лиганда [7].

Как упоминалось выше, медико-биологическая активность синтетических феноксазоновых соединений в значительной степени определяется количеством метильных групп в аминокислотной боковой цепи ароматического хромофора. При этом ActII, содержащий две CH_2 -группы в боковой цепи, характеризуется максимальной активностью среди

серии исследованных феноксазоновых антибиотиков [1].

Анализ NOE-контактов (рис. 2—4 и табл. 2) позволяет сделать однозначный вывод о том, что ActII интеркалирует в дезокситетрануклеотид со стороны малой канавки; наличие межмолекулярных контактов между протонами боковых цепей антибиотика и дезоксирибозы (рис. 4, 5) свидетельствует об укладке аминокильных цепей в малой канавке дуплекса ДНК. При этом возможна дополнительная стабилизация интеркалированного комплекса с помощью электростатических взаимодействий между N^+ атомами боковых цепей ActII и отрицательно заряженными фосфатами сахарофосфатного остова. Увеличение (или уменьшение) количества CH_2 -групп в боковой цепи феноксазонового соединения, вероятно, приводит к меньшему стерическому соответствию N^+ -(CH_3)₂-групп лиганда и фосфатных групп двойной спирали ДНК, что, очевидно, оказывает влияние на энергетику связывания лиганда с ДНК и, следовательно, на его биологическую активность.

Интересным является то, что замена (CH_3)-терминальных групп в боковой аминокильной цепи на атомы водорода приводит к существенной потере активности синтетических феноксазоновых соединений [1]. По-видимому, наличие довольно массивных терминальных метильных групп в боковой цепи является также необходимым стерическим фактором при взаимодействии исследованных феноксазоновых лигандов с ДНК.

Следует также подчеркнуть, что в работе [21] была предложена усредненная по различным конформациям структура интеркалированного комплекса ActII—ДНК, полученная в результате теоретических расчетов методом Монте-Карло. В настоящей работе получена молекулярная структура подобного комплекса на основе экспериментальных данных ЯМР, которая может служить базой для более строгих теоретических расчетов.

Выражаем благодарность Объединенному исследовательскому центру Лондонского университета за предоставленную возможность в Беркбек колледже использовать для измерений ЯМР спектрометр «Bruker DRX» (500 МГц).

A. N. Veselkov, R. J. Eaton, A. O. Lantushenko, O. V. Rogova, A. Hernandez Santiago, D. B. Davies

2D ¹H-NMR analysis of complexation of phenoxazone compound actinocyl-bis-(2-dimethylaminoethyl) amide with deoxytetranucleotide 5'-d(TpGpCpA) in aqueous solution

Summary

Complexation of a synthetic phenoxazone compound actinocyl-bis-(2-dimethylaminoethyl) amide (ActII) with self-complementary

deoxytetranucleotide 5'-d(TpGpCpA) in aqueous solution has been studied by two-dimensional 1H-NMR spectroscopy (500 MHz). Two-dimensional homonuclear correlation NMR spectroscopy (2D-TOCSY and 2D-NOESY) has been used for complete assignment of proton signals of phenoxazone compound and nucleotides in the mixed solution and for determining the structure of the intercalated complex of ActII with the tetramer duplex. Analysis of intermolecular NOE-contacts enables to conclude that ActII preferentially intercalates into the terminal d(TG)-site of the tetranucleotide and to propose the most favourable spatial structures of ActII-d(TpGpCpA) complexes. It follows that aminoalkyl side chains of ActII are situated in the minor groove of the tetramer duplex.

O. N. Veselkov, P. Дж. Итон, А. О. Латушенко, О. В. Рогова, А. Эрнандес Сантьяго, Д. Б. Девис

2M ¹H ЯМР анализ комплексообразования феноксазонового антибиотика актиноцил-бис-(2-диметиламиноэтил)амиду с дезокситетрануклеотидом 5'-d(TpGpCpA) у водному розчині

Резюме

Представлено результати дослідження комплексообразування синтетичної феноксазонової сполуки актиноцил-бис-(2-диметиламіноетил)аміду (ActII) з самокомплементарним дезокситетрануклеотидом 5'-d(TpGpCpA) у водному розчині методом двовимірної ¹H ЯМР спектроскопії (500 МГц). Двовимірні експерименти 2M-TOCSY і 2M-NOESY використано для повного віднесення сигналів протонів феноксазонової сполуки і нуклеотидів у змішаному розчині та для визначення інтеркальованого комплексу ActII з дуплексом тетрамеру. На основі аналізу міжмолекулярних NOE-контактів зроблено висновок щодо переважної інтеркаляції ActII у термінальний d(TG)-сайт олігонуклеотиду та побудовано найвірогідніші просторові структури комплексів ActII з 5'-d(TpGpCpA). З аналізу випливає, що бічні аміноалкільні ланцюги феноксазонового ліганду розміщуються в малій борозенці дуплексу ДНК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anti-cancer drug design: biological and biophysical aspects of synthetic phenoxazone derivatives / Eds A. N. Veselkov, D. B. Davies.—London: SevNTU press, 2002.—259p.
2. Karawajew L., Glibin E. N., Maleev V. Ya., Czerwony G., Dorken B., Davies D. B., Veselkov A. N. Role of crown-like side chains in the biological activity of substituted-phenoxazone drugs // Anti-cancer Drug Design.—2000.—15.—P. 331—338.
3. Zee-Cheng R. K.-Y., Cheng C. C. Antineoplastic agents. Structure-activity relationship of bis(substituted aminoalkyl-amino)-anthraquinones // J. Med. Chem.—2000.—21.—P. 291—298.
4. Denny W. A., Wakelin L. P. G. Kinetics of the binding of mitoxantrone, ametantrone and analogues to DNA: relationship with binding mode and anti-tumour activity // Anti-Cancer Drug Desing.—1990.—5.—P. 189—200.
5. Graves D. E., Velea L. M. Intercalative binding of small molecules to nucleic acids // Curr. Org. Chem.—2000.—4.—P. 912—925.
6. Davies D. B., Baranovsky S. F., Veselkov A. N. Structural and thermodynamical analysis of drug binding to single-stranded DNA oligomers // J. Chem. Soc. Faraday Trans.—1997.—93.—P. 1559—1572.
7. Davies D. B., Eaton R., Baranovsky S. F., Veselkov A. N. NMR investigation of the complexation of daunomycin with deoxytetranucleotides of different base sequence in aqueous solution // J. Biomol. Struct. and Dyn.—2000.—17, N 5.—P. 887—901.

8. Веселков А. Н., Итон Р. Дж., Семанин А. В., Пахомов В. И., Дымант Л. Н., Караваев Л., Дэвис Д. Б. ЯМР анализ комплексообразования ароматических лигандов с дезокси-гептануклеотидом 5'-d(GCGAAGC), образующим шпильчатую структуру в водном растворе // Молекуляр. биология.—2002.—36, № 4.—С. 627—638.
9. Глибин Е. Н., Плеханова Н. Г., Овчинников Д. В., Коршунова З. И. Синтез аналогов актиномицина. XX. Амиды актиноцина, содержащие краун-группировки // Журн. орг. химии.—1996.—32, № 2.—С. 406—408.
10. Глибин Е. Н., Овчинников Д. В., Плеханова Н. Г. Синтез аналогов актиномицина. XXI. Бензокраун-4'-илкарбамоил-алкиламида актиноцина // Журн. орг. химии.—1997.—33, № 10.—С. 1573—1576.
11. Веселков А. Н., Лантушенко А. О., Рогова О. В., Веселков Д. А., Дэвис Д. Б. Термодинамический анализ самоассоциации антибиотика актиноцил-бис-(2-диметиламиноэтил)амида в водном растворе методом ¹H ЯМР спектроскопии // Журн. орг. химии.—2003.—39, № 1.—С. 96—100.
12. Веселков А. Н., Дымант Л. Н., Козинцев В. В., Лисютин В. А., Паркес Х., Дэвис Д. Б. Исследование самоассоциации молекул дезокситетрарибонуклеозидтрифосфатов d(TpGpCpA) в водном растворе методом ¹H ЯМР спектроскопии // Биофизика.—1995.—40, № 2.—С. 283—291.
13. Wijmenga S. S., Mooten M. W., Hilberts C. W. NMR of nucleic acids: from spectrum to structure // NMR of macromolecules. A practical approach.—London: Oxford Univ. press, 1993.—437 p.
14. Davies D. B., Veselkov A. N. Structural and thermodynamical analysis of molecular complexation by ¹H NMR spectroscopy. Intercalation of ethidium bromide with the isomeric deoxytetranucleoside triphosphates 5'-d(GpCpGpC) and 5'-d(CpGpCpC) in aqueous solution // J. Chem. Soc. Faraday Trans.—1996.—92.—P. 3545—3557.
15. Davies D. B., Karawajew L., Veselkov A. N. ¹H-NMR structural analysis of ethidium bromide complexation with self-complementary deoxytetranucleotides 5'-d(ApCpGpT), 5'-d(ApGpCpT), and 5'-d(TpGpCpA) in aqueous solution // Biopolymers.—1996.—38.—P. 745—757.
16. Davies D. B., Pahomov V. I., Veselkov A. N. NMR determination of the conformational and drug binding properties of the DNA heptamer d(GpCpGpApApGpC) in aqueous solution // Nucl. Acids Res.—1997.—25, N 22.—P. 4523—4531.
17. Reid B. R., Banks K., Flynn P., Nerdal W. NMR distance measurements in DNA duplexes: sugars and bases have the same correlation times // Biochemistry.—1989.—28, N 26.—P. 10001—10007.
18. Scott E. V., Jones R. I., Banville D. L., Zon G., Marzilli L. G., Wilson W. D. ¹H and ³¹P NMR investigation of actinomycin D binding selectivity with oligodeoxyribonucleotides containing multiple adjacent d(GC) sites // Biochemistry.—1988.—27.—P. 915—923.
19. Scott E. V., Zon G., Marzilli L. G., Wilson W. D. 2D NMR investigation of the binding of the anticancer drug actinomycin D to duplexed d(ATGCGCAT): conformational features of the unique 2:1 adduct // Biochemistry.—1988.—27.—P. 7940—7951.
20. Chou S.-H., Chin K.-H., Chen F.-M. Looped out and perpendicular: Deformation of Watson-Crick base pair associated with actinomycin D binding // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—2002.—99, N 10.—P. 6625—6630.
21. Анищенко Д. Б., Березняк Е. Г., Шестопалова А. В., Малеев В. Я. Изучение молекулярных механизмов взаимодействия кофеина и производных актиноцина с ДНК методом молекулярной динамики. I. Исследование структуры мономерных и димерных форм производного актиноцина в ион-гидратном окружении // Биофиз. вестн. Харьк. нац. ун-та.—2002.—1, № 10.—P. 36—41.

УДК 577.113

Надійшла до редакції 25.12.02