

## Взаємодія ціанінових барвників з нуклеїновими кислотами. Спектрально-люмінесцентні властивості серії пірилієвих та піридинієвих моно/триметинціанінів

В. Б. Ковальська, І. В. Валюх<sup>1</sup>, О. М. Костенко, С. Ю. Дмитрієва,  
О. І. Толмачов<sup>2</sup>, С. М. Ярмолюк

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України  
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

<sup>1</sup> Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
Просп. Академіка Глушкова, 6, Київ, 03022, Україна

<sup>2</sup> Інститут органічної хімії НАН України  
Вул. Мурманська, 5, Київ, 02094, Україна

E-mail: otava@carrier.kiev.ua

---

*Досліджено спектрально-люмінесцентні властивості серії пірилієвих та піридинієвих моно/триметинціанінів як флуоресцентних барвників для визначення та мічення нуклеїнових кислот (НК). Вперше показано, що 5,6-метилендіокси-бензотіазоломонометинпіридоціанін MDO40 є перспективним барвником для флуоресцентного визначення НК у гомогенних системах детекції та для конструювання так званих «спалахуючих зондів» («Light-up probes») на основі олігонуклеотидів.*

---

Вступ. Протягом останнього десятиріччя інтенсивно розробляються методи визначення нуклеїнових кислот (НК) за допомогою флуоресцентних барвників. Ціанінові барвники — це найчутливіші флуоресцентні зонди, які використовуються для гомогенної детекції ДНК та РНК у розчинах, гелях та капілярному форезі [1].

Нещодавно для контролю перебігу полімеразних ланцюгових реакцій (ПЛР) запропоновано використання так званих «спалахуючих зондів» («light-up probes»). Під цим терміном мають на увазі олігонуклеотиди, ковалентно мічені барвником, що слабо флуоресціює. Це значно підвищує інтенсивність випромінювання при утворенні двоспіральної ділянки НК. Зонди такого типу створено на основі монометинових ціанінів ТО (Тіазолового Оранжевого) та YO (Оксазолового Жовтого) [2—5].

© В. Б. КОВАЛЬСЬКА, І. В. ВАЛЮХ, О. М. КОСТЕНКО,  
С. Ю. ДМИТРИЄВА, О. І. ТОЛМАЧОВ, С. М. ЯРМОЛЮК.  
2002

В нашій лабораторії запропоновано просту і зручну процедуру флуоресцентного мічення олігонуклеотидів з використанням пірилієвих монометинових та триметинціанінових барвників. Так, пірилієві ціаніни, що мають слабку інтенсивність власного випромінювання, при реакції з аміногрупою аміноалкіл-модифікованого олігонуклеотиду перетворюються у високофлуоресцентні піридинієві барвники [6, 7].

Раніше нами синтезовано та вивчено властивості низки ціанінових барвників як флуоресцентних зондів для детекції НК [8—10]. Базуючись на результатах попередніх досліджень, ми отримали нову серію піридинієвих та пірилієвих барвників, які містять різні гетероцикли і мають поліметиновий ланцюг різної довжини. Мета даної роботи полягала у спектрально-люмінесцентному дослідженні цих барвників у вільному стані та в комплексах з біополімерами. Робота спрямована на

пошук високофлуоресцентних барвників для визначення НК, а також пар пірилієвий-піридинієвий барвник, що можуть бути застосовані для ковалентного мічення олігонуклеотидів.

**Матеріали і методи.** *Матеріали.* Диметилсульфоксид (ДМСО) використано без попереднього очищення. Для дослідження комплексів НК з ціаніновими барвниками використовували тотальну ДНК з еритроцитів курчат, сумарну дріжджову РНК та сироватковий альбумін бика (БСА) («Sigma», США). Усі барвники синтезовано згідно з [11].

*Спектроскопічні виміри.* Спектри поглинання отримано з використанням спектрофотометра Spectord M-40 («Carl Zeiss», Німеччина) одразу ж після приготування розчинів барвників та їхніх комплексів з НК у відповідних розчинниках: буфери 50 мМ трис-НСІ (рН 7,5) та ДМСО.

Спектри флуоресценції реєстрували флуоресцентним спектрофотометром Cary Eclipse («Varian», США). Люмінесцентні виміри проводили в кварцовій кюветі (1,0 × 1,0 см). Флуоресценцію збуджували випромінюванням ксенонової лампи потужністю 75 Вт.

*Приготування стокових розчинів НК та барвників.* Стокові розчини барвників ( $2 \cdot 10^{-3}$  М) готували розчиненням барвників у ДМСО. Стокові розчини НК готували розчиненням наважки відповідних біополімерів у буфері 50 мМ трис-НСІ (рН 7,5), їхні концентрації становили  $6 \cdot 10^{-3}$  М пар основ для ДНК і полінуклеотидів та  $1,2 \cdot 10^{-2}$  М основ для РНК.

*Приготування робочих розчинів.* Робочі розчини барвників та їхніх комплексів з НК готували безпосередньо перед вимірюванням, розводячи стокові розчини ціанінів та НК у буфері. Залишкові концентрації барвників становили  $1,0 \cdot 10^{-5}$  М; полінуклеотидів та ДНК —  $6 \cdot 10^{-5}$  М пар основ, а РНК —  $1,2 \cdot 10^{-4}$  М основ. Таким чином, співвідношення в комплексах барвник—НК становило одна молекула барвника на 6 пар основ для ДНК і 12 основ для РНК. Використовували робочі розчини білка з концентрацією 0,1 мг/мл.

**Результати і обговорення.** *Спектрально-люмінесцентні характеристики барвників у розчині.* Характеристики електронних спектрів поглинання вільних барвників наведено в табл. 1.

У ДМСО максимумами поглинання барвників розташовані в досить широкому інтервалі (435—636 нм), оскільки досліджували моно- та триметинові ціанінові барвники. Якщо для піридинієвих барвників спостерігався лише один максимум поглинання, то спектри майже всіх пірилієвих барвників (за винятком барвника Indo39) мають дві чи

три досить інтенсивні смуги. У водному буфері максимумами поглинання гіпсохромно зсуваються на 1—18 нм відносно максимумів у ДМСО. У спектрі барвника MDOC40 з'являється додаткова короткохвильова смуга на 518 нм, зумовлена його агрегацією.

Флуоресценцію ціанінових барвників збуджували на довжинах хвиль найбільш довгохвильових максимумів поглинання (табл. 2). Значення інтенсивності випромінювання в ДМСО суттєво відрізняються одне від одного в залежності від природи барвника. В цілому, піридинієві ціаніни мають рівень випромінювання вищий, ніж їхні пірилієві аналоги. Найбільша інтенсивність випромінювання спостерігається для піридинієвого барвника Cindo40 (2228 відносних одиниць (в. о.)), а найменша — для пірилієвого ціаніну Indo40 (1 в. о.). У водному буфері інтенсивність випромінювання барвників є нижчою, ніж у ДМСО. Поряд з тим положення максимумів випромінювання барвників у буфері гіпсохромно зсунуті відносно їхнього положення в ДМСО на відстань від 2 (барвник MDO40) до 58 нм (барвник DiPhCindo39).

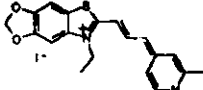
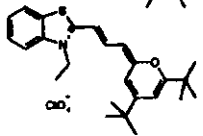
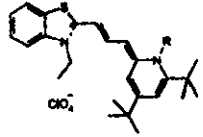
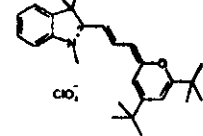
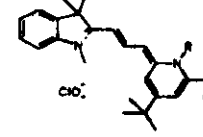
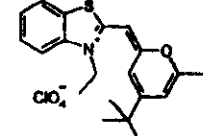
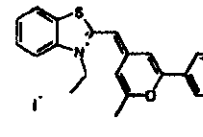
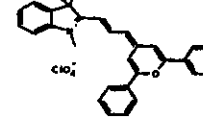
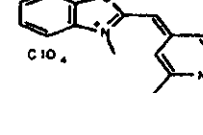
Таким чином, інтенсивність випромінювання вільних піридинієвих барвників перевищує відповідну величину для пірилієвих ціанінів як в органічному розчиннику ДМСО, так і у водному буфері. Найбільшу інтенсивність власного випромінювання як в органічному розчиннику, так і у водному буфері має 1,3,3'-триметиліндолінін Cindo40. Оскільки рівень власної флуоресценції цього барвника є досить високим, ми вважаємо, що Cindo40 можна запропонувати для мічення біополімерів, зокрема олігонуклеотидів.

*Спектрально-люмінесцентні характеристики комплексів барвників з ДНК та РНК.* Характеристики електронних спектрів поглинання та випромінювання барвників за присутності ДНК та РНК наведено в табл. 1, 2. У спектрі поглинання барвника MDO39 присутність РНК спричинює істотне зменшення інтенсивності смуги з максимумом біля 472 нм. Спектри поглинання ціаніну PhMe39 у буфері в присутності ДНК та РНК помітно відрізняються за положенням та формою смуг (рис. 1). Форми смуг поглинання барвника Cindo40 у вільному стані та в присутності ДНК та РНК є подібними, причому в присутності НК максимумами смуг зсуваються на 12 нм у короткохвильову ділянку спектра. Спектр поглинання вільного MDOC40 має два максимума (518 та 542 нм), у той час як за присутності біополімерів максимум, розташований на 518 нм, зникає. У випадку інших барвників присутність НК практично не впливає на форму та інтенсивність спектрів поглинання.

**Таблиця 1**  
**Характеристики спектрів поглинання барників у вільному стані та в присутності деяких біополімерів**

Назва барника	Структура	ДМСО		Буфер		Барник + ДНК у буфері		Барник + РНК у буфері		Барник + БСА у буфері	
		$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_1$	$\lambda_2$
MD039		459 (0,51)	481 (0,46)	455 (0,24)	471 (0,21)	454 (0,25)	472 (0,22)	456 (0,39)	—	458 (0,44)	480 (0,38)
MD040		—	463 (0,51)	—	456 (0,44)	—	464 (0,38)	—	457 (0,36)	—	454 (0,40)
Indo39		—	452 (0,58)	—	449 (0,62)	—	449 (0,64)	—	448 (0,64)	—	453 (0,57)
Indo40		—	435 (0,45)	—	428 (0,49)	—	427 (0,49)	—	428 (0,42)	—	429 (0,42)
Cindo39		547 (0,57)	575 (0,74)	538 (0,62)	562 (0,82)	538 (0,62)	562 (0,83)	538 (0,53)	564 (0,70)	541 (0,56)	569 (0,77)
Cindo40		—	509 (0,59)	—	508 (0,51)	—	496 (0,54)	—	496 (0,56)	—	498 (0,48)
DiPh39		482 (0,53)	509 (0,49)	466 (0,43)	500 (0,48)	484 (0,31)	516 (0,17)	481 (0,29)	520 (0,22)	466 (0,26)	503 (0,17)
DiPh40		—	460 (1,0)	—	454 (0,79)	—	455 (0,73)	—	455 (0,74)	—	459 (0,61)
MDOC39		520 (0,44)	591 (0,54)	517 (0,44)	579 (0,43)	539 (0,50)	580 (0,43)	505 (0,33)	583 (0,32)	518 (0,37)	583 (0,37)
		556 (0,63)		542 (0,51)				543 (0,40)		547 (0,44)	

Закінчення табл. 1

Назва барвника	Структура	ДМСО		Буфер		Барвник + ДНК у буфері		Барвник + РНК у буфері		Барвник + БСА у буфері	
		$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_1$	$\lambda_2$
MDOC40		—	562 (0,70)	518 (0,37)	547 (0,46)	—	542 (0,40)	—	542 (0,40)	—	554 (0,41)
Суан100		583 (0,50)	623 (0,45)	573 (0,50)	607 (0,48)	573 (0,46)	608 (0,45)	572 (0,52)	607 (0,48)	573 (0,39)	613 (0,38)
Суан101		—	534 (0,66)	—	517 (0,36)	—	515 (0,32)	—	514 (0,50)	—	521 (0,46)
Суан102		545 (0,30)	613 (0,34)	539 (0,25)	598 (0,28)	539 (0,38)	598 (0,27)	536 (0,27)	597 (0,33)	540 (0,24)	601 (0,29)
Суан103		—	503 (0,43)	—	485 (0,37)	—	484 (0,37)	—	484 (0,34)	—	486 (0,35)
Суан104		438 (0,31)	488 (0,38)	429 (0,50)	478 (0,65)	429 (0,50)	478 (0,65)	430 (0,30)	478 (0,38)	433 (0,30)	483 (0,38)
PhMe39		461 (0,61)	485 (0,56)	453 (0,67)	474 (0,60)	457 (0,60)	475 (0,55)	460 (0,40)	—	460 (0,37)	480 (0,34)
DiPhCindo39		595 (0,56)	636 (0,60)	583 (0,45)	620 (0,47)	548 (0,20)	636 (0,30)	551 (0,25)	635 (0,26)	585 (0,24)	619 (0,23)
Суан40		—	440	—	439	—	438	—	439	—	439

П р и м і т к а.  $\lambda_1$  — максимум поглинання агрегатів чи смуги, зумовленої коливальною структурою;  $\lambda_2$  — максимум поглинання мономерів, у дужках наведено відповідні величини оптичної густини. Довжини хвиль подано у нм.

Таблиця 2  
Порівняльні характеристики спектрів флуоресценції барвників у ДМСО і в буфері та барвників у буфері за присутності деяких біополімерів

Барвник	ДМСО		Буфер		Барвник + ДНК у буфері			Барвник + РНК у буфері			Барвник + БСА у буфері		
	$\lambda_{em}$	$I_0$	$\lambda_{em}$	$I_0$	$\lambda_{em}$	$I$	$\Delta Q$	$\lambda_{em}$	$I$	$\Delta Q$	$\lambda_{em}$	$I$	$\Delta Q$
MDO39	530	2	536	1	532	2	3,0	552	26	75,0	523	2	2,0
MDO40	526	18	524	10	507	495	66,0	507	1618	417,0	504	28	3,0
Indo39	556	1	542	1	535	1	1,0	535	1	1,3	534	2	1,5
Indo40	497	8	500	4	495	3	1,3	492	8	2,2	488	6	2,0
Cindo39	606	44	594	13	595	13	1,0	596	16	1,2	593	17	1,2
Cindo40	583	2227	571	627	572	597	0,9	572	680	1,1	571	620	1,01,0
DiPh39	565	3	625	2	577	9	4,0	579	25	13,0	615	8	3,4
	—	—	—	—	544	9	15,0	548	22	26,0	—	—	—
DiPh40	519	18	512	6	528	64	12,0	529	218	42,0	513	108	18,0
MDOC39	629	21	617	8	625	11	1,6	629	34	6,0	619	9	1,0
MDOC40	623	949	610	210	614	260	1,2	619	718	4,0	611	251	1,2
Cyan100	656	63	644	37	645	50	1,3	643	53	1,4	642	44	1,2
Cyan101	588	346	573	63	574	102	1,6	580	220	4,0	578	135	2,1
Cyan102	657	36	638	14	637	14	1,0	638	17	1,2	638	22	1,3
Cyan103	579	181	565	34	565	30	0,9	566	35	1,0	567	65	2,0
Cyan104	5311	12	534	8	527	32	4,0	527	40	5,5	531	9	1,3
PhMe39	539	38	516	24	518	192	8,3	524	508	21,0	513	50	2,0
DiPhCin- do39	708	34	650	5	663	10	2,6	667	10	3,0	627	16	3,0
Cyan40	474	18	467	6	476	326	52,0	475	1864	296,0	466	11	1,8

Примітка.  $\lambda_{em}$  — максимум випромінювання барвника (нм);  $I_0$  — інтенсивність власного випромінювання барвника (відносні одиниці, в. о.);  $I$  — інтенсивність випромінювання барвника за присутності відповідного біополімеру (в. о.);  $\Delta Q$  — підвищення інтенсивності випромінювання барвника за присутності біополімеру  $\Delta Q = I/I_0$ .

Флуоресценцію барвників у присутності НК збуджували на довжинах хвиль найбільш довгохвильових максимумів поглинання. Як правило, форми спектрів випромінювання ціанінів у присутності біополімерів не відрізнялися від відповідних форм вільних барвників. Максимуми випромінювання барвників за присутності ДНК та РНК розташовані на 495—667 нм. Винятком є DiPh39 — для нього в буферному розчині спостерігається смуга 625 нм, а в присутності НК — дві смуги випромінювання з максимумами близько 545 та 580 нм, що можна пояснити суттєвими змінами геометрії молекули барвника при взаємодії з НК.

Більшості як пірилієвих, так і піридинієвих ціанінів притаманні невисоке значення інтенсивності флуоресценції ( $I$ ) та незначне її збільшення ( $\Delta Q$ ) у присутності ДНК та РНК. Триметиновий

барвник Cindo40 має досить високий рівень власної флуоресценції (близько 600 в. о.), але присутність НК не впливає на інтенсивність його випромінювання. Досить висока інтенсивність випромінювання (до 700 в. о.) та незначне  $\Delta Q$  (до 4 разів у присутності РНК) спостерігали для ціаніну CMDO40.

При утворенні ціаніном MDO40 комплексів з ДНК та РНК інтенсивність флуоресценції зростала в 66 і 417 разів відповідно, що перевищує ці ж величини для Суап40 (54 та 293 рази відповідно) (рис. 2, 3). Для ціаніну DiPh39 значення  $\Delta Q$  у присутності РНК (42 рази) значно перевищувало величину підвищення інтенсивності випромінювання в присутності ДНК (12 разів). Схожа тенденція спостерігається для пірилієвих барвників MDO39 ( $\Delta Q_{РНК} = 75$  разів,  $\Delta Q_{ДНК} = 3$  рази) та DiPh39

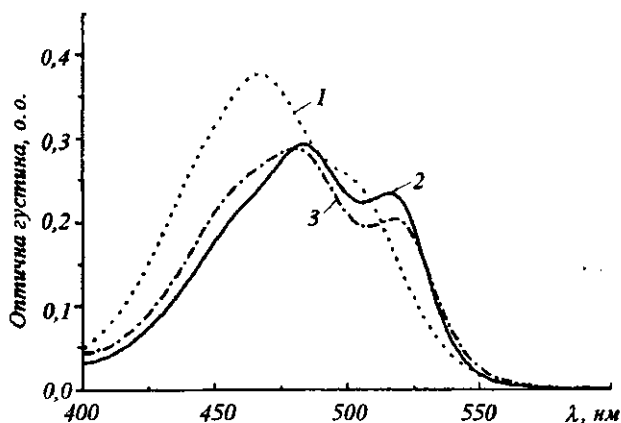


Рис. 1. Спектри поглинання барвника DiPh39 у буферному розчині та в присутності нуклеїнових кислот (о. о. — оптичні одиниці): 1 — барвник у вільному стані; 2 — барвник у буфері + ДНК; 3 — те саме + РНК

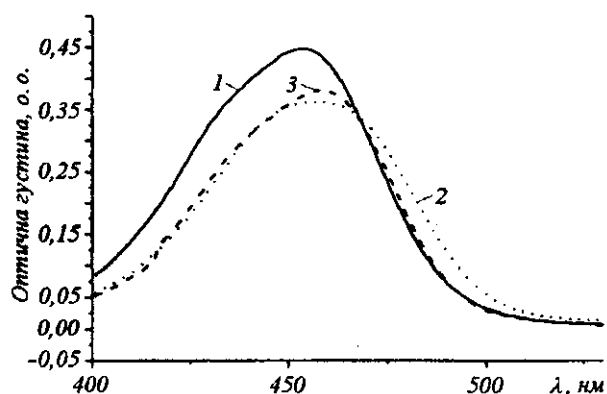


Рис. 2. Спектри поглинання барвника MDO40 у вільному стані та в присутності нуклеїнових кислот (о. о. — оптичні одиниці): 1 — барвник у буфері; 2 — те саме + РНК; 3 — + ДНК

( $\Delta Q_{\text{РНК}} = 21$  раз,  $\Delta Q_{\text{ДНК}} = 8,3$  разу). Скоріш за все, така перевага при взаємодії з РНК зумовлена взаємодією барвника з одноланцюговими її ділянками за рахунок «налипання» на спіраль.

У попередніх роботах ми запропонували 5,6-метилендіокси-бензотіазоловий гетероцикл для розробки на його основі зондів для визначення НК [9]. Зокрема, як показали дослідження, 5,6-метилендіокси-бензотіазоломометинпіридинієвий ціанін MDO40 є перспективним флуоресцентним барвником для детекції ДНК та РНК, а також для мічення олігонуклеотидів. Необхідно відзначити, що поліметиновий аналог MDO40 — триметинціанін CMDO40 має значно більший рівень власного випромінювання і практично не підвищує його інтенсивність за присутності НК.

*Спектрально-люмінесцентні властивості барвників у присутності білка.* Характеристики спектрів поглинання та випромінювання досліджених барвників у присутності білка наведено в табл. 1 і 2. Профілі спектрів поглинання комплексів порівняно зі спектрами вільних барвників істотно не відрізняються (за винятком MDOC40). Максимуми поглинання ціанінів у присутності білків зсунуті на 1—12 нм відносно максимумів вільних барвників.

Спектри флуоресценції подібні за формою до відповідних спектрів вільних барвників. Для досліджених ціанінів у присутності БСА спостерігається незначне зростання інтенсивності випромінювання (1—4 рази) та практично не змінюються профілі смуг поглинання і випромінювання. Винятком є ціанін DiPh39, для якого підвищення інтенсивності флуоресценції у присутності білків є

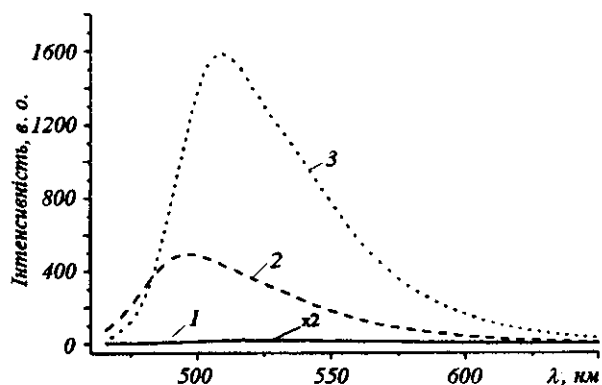


Рис. 3. Спектри випромінювання барвника MDO40 у вільному стані та в присутності нуклеїнових кислот (в. о. — відносні одиниці): 1 — барвник у буфері; 2 — те саме + РНК; 3 — + ДНК

істотним (18 разів) та перевищує відповідну величину для комплексів барвника з ДНК.

**Висновки.** Досліджено спектрально-люмінесцентні властивості серії пірило- та піридополіметинових ціанінів у буферному розчині та в присутності ДНК, РНК і білка.

Вперше показано, що барвник MDO40 (5,6-метилендіоксибензотіазоломометинпіридоціанін) може бути використаний для гомогенного визначення НК, а також для систем детекції, що працюють за принципом так званих «спалахуючих зондів».

1,3,3'-триметиліндолінін Cindo40 має високу інтенсивність власного випромінювання та може бути запропонований для флуоресцентного мічення олігонуклеотидів.

V. B. Kovalska, I. V. Valyukh, O. M. Kostenko, S. Yu. Dmitrieva, O. I. Tolmachov, S. M. Yarmoluk

Interaction of cyanine dyes with nucleic acids. Spectral-luminescent properties of pyrylium and pyridinium mono/trimethincyanines

Summary

The spectral-luminescent properties of series of pyrylium and pyridinium mono- and trimethincyanines as possible fluorescent dyes for the nucleic acids (NA) detection and labeling were studied. We propose 5,6-methylenedioxy-benzothiazolomonomethinepyridocyanine MDO40 for using in homogeneous assay, as well as for the construction of oligonucleotides-based «light-up probes».

В. Б. Ковальська, І. В. Валюх, А. Н. Костенко, С. Ю. Дмитрієва, А. І. Толмачов, С. М. Ярмолюк

Взаємодія ціанінових красителів з нуклеїновими кислотами. Спектрально-люмінесцентні властивості серії пірилієвих та піридинієвих моно/триметинціанінових барвників

Резюме

Изучены спектрально-люминесцентные свойства серии пирилевых и пиридиневых моно/триметинцианinov в качестве флуоресцентных красителей для определения и мечения нуклеиновых кислот (НК). Впервые показано, что 5,6-метилендиокси-бензотиазолмонометинпиридоцианин MDO40 является перспективным флуоресцентным зондом для определения НК в гомогенных системах детекции, а также может быть использован для конструирования так называемых «вспыхивающих зондов» («Light-up probes») на основе олигонуклеотидов

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Haugland R. P. Handbook of fluorescent probes and research chemicals. Molecular Probes Inc. Sixth ed.—Eugene: OR, 1996.—680 p.
2. Svanvik N., Westman G., Wang D., Kubista M. Light-up probes: thiazole orange-conjugated peptide nucleic acid for detection of target nucleic acid in homogeneous solution // Anal. Biochem.—2000.—281.—P. 26—35.
3. Fan Z. H., Mangru Sh., Granzow R. Dynamic DNA hybridiza-

tion on a chip using paramagnetic beads // Anal. Chem.—1999.—71.—P. 4851—4859.

4. Whitcombe D., Newton C. R., Little S. Advances in approaches to DNA-based diagnostics // Curr. Opin. Biotechnol.—1998.—9.—P. 602—608.
5. Ishiguro T., Saitoh J., Yawata H. Fluorescence detection of nucleic acids by oxazole yellow-linked oligonucleotides. Homogeneous quantitative monitoring of *in vitro* transcription // Nucl. Acids Res.—1996.—24, N 24.—P. 4992—4997.
6. Yarmoluk S. M., Kostenko O. M., Dubey I. Ya. Interaction of cyanine dyes with nucleic acids. Part 19: New method for the covalent labeling of oligonucleotides with pyrylium cyanine dyes // Bioorg. and Med. Chem. Lett.—2000.—10.—P. 2201—2204.
7. Ярмолюк С. М., Лосицький М. Ю., Ковальська В. Б., Томашинський С. М., Огульчанський Т. Ю., Костенко О. М., Курдюков В. В., Толмачев О. І. Взаємодія ціанінових барвників з нуклеїновими кислотами. Новий (піридо)(тіо)-триметинціаніновий барвник ССуан 40 для флуоресцентного мічення олигонуклеотидів // Біополімери і клітина.—2002.—18, № 4.—С. 340—346.
8. Yarmoluk S. M., Zhyvoloup A. N., Kovalska V. B., Klimenko I. V., Kukharensko O. P., Zhyvoloup O. M. Interaction of cyanine dyes with nucleic acids. 1. Studies on monomethyne as possible fluorescent probes for the nucleic acids // Біополімери і клітина.—1996.—12, № 1.—P. 69—75.
9. Yarmoluk S. M., Kovalska V. B., Smirnova T. V., Shandura M. P., Kovtun Yu. P., Matsuka G. Kh. Interaction of cyanine dyes with nucleic acids. 2. Spectroscopic properties of methyleneoxu analogues of Thiazole Orange // Біополімери і клітина.—1996.—12, № 6.—P. 74—81.
10. Yarmoluk S. M., Kovalska V. B., Kovtun Yu. P. Interaction of cyanine dyes with nucleic acids. 5. Towards model of «half intercalation» of monomethyne cyanine dyes into double-stranded nucleic acids // Біополімери і клітина.—1999.—15, № 1.—P. 75—82.
11. Киприанов А. И. Цвет и строение полиметиновых красителей.—Киев: Наук. думка, 1979—666 с.

УДК 577.366+577.113.7  
Надійшла до редакції 05.04.01