

УДК 573.3

МОДЕЛИРОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ДНК ПРИ МЕЖЦЕПОЧЕЧНОМ СШИВАНИИ ОБЛУЧЕНИЕМ

В.И. ВАРДАНЯН

Ереванский государственный университет

(Поступила в редакцию 24 мая 2006 г.)

Разработан теоретический метод компьютерного моделирования кривых плавления сшитых ДНК. В методе учитывается, что в точке сшивания двойная спираль ДНК может быть полностью расплавлена при повышении температуры, но нити ДНК при этом не могут разделяться. На основании полученных результатов обсуждаются экспериментальные данные по УФ-, α - и γ -облучению растворов ДНК.

1. Введение

УФ-, γ - и α -облучение вызывают различные модификации в структуре ДНК: однонитевые и двунитевые разрывы, внутрицепочечные и межцепочечные сшивки, а также монофункциональные аддукты. Разрывы дестабилизируют структуру ДНК и снижают ее температуру плавления (T_m). Межцепочечные сшивки увеличивают T_m . Однако, известно, что при УФ-облучении формирование межцепочечных сшивок является редким событием, и их концентрация в сотни раз ниже, чем внутрицепочечных сшивок, образующихся между соседними основаниями тимина [1,2]. Некоторые ионы металлов усиливают формирование сшивок, вызванное γ - и УФ-облучением [3]. Известно также, что низкие дозы γ - и α -облучения увеличивают стабильность ДНК (температуру плавления, T_m), а более высокие дозы уменьшают ее [4-6]. Для объяснения этих экспериментальных данных нами разработан теоретический метод расчета кривых плавления сшитых ДНК. В методе учитывается, что в точке сшивания двойная спираль ДНК может быть полностью расплавлена при повышении температуры, но нити ДНК при этом не разделяются.

2. Обозначения, используемые в работе

Обозначения, используемые в этой работе, являются модификацией обозначений Поланда [7] и Фиксмана-Фраери [8]. Данная модификация лучше описывает сшитую ДНК. Ниже приводится список основных обозначений и простых соотношений.

N – число пар оснований (звеньев) в ДНК; при расчетах в этой работе использовалось $N=5000$ пар оснований (п.о.).

$r(m) = \exp[-(\Delta H_m - T \Delta \Delta S_m)/(RT)] = \exp[-\Delta s_m \cdot (m - T)/(RT)]$ – статистический вес расплав-

ленной пары с номером m , где $m = 1 \div N$. $\Delta\Delta H_m$, $\Delta\Delta S_m > 0$ – изменения энтальпии и энтропии звена m при переходе спираль-клубок; эти параметры изменяются после модификации пары номер m . T – температура (K); R – газовая постоянная. Для немодифицированных АТ- и GC-пар температуры плавления их гомополимеров T_m , соответственно, равны $T_{AT} = 65,2^\circ\text{C}$ и $T_{GC} = 107,8^\circ\text{C}$ [9]. $\Delta S_m = 24,85$ кал/(моль·K) – изменение энтропии на одну немодифицированную пару оснований при плавлении молекулы ДНК [9]

Статистический вес спиральной пары предполагается равным единице.

$\sigma = 5 \cdot 10^{-5}$ – значение фактора кооперативности плавления ДНК (т.е. статистический вес двух границ внутренней расплавленной области, образующей петлю).

$\sigma(m, j) = \sigma_l(m) \cdot \sigma_r(j)$ – модифицированная форма фактора кооперативности плавления ДНК, где $\sigma_l(m)$ и $\sigma_r(j)$ являются статистическими весами левой и правой границы расплавленного участка, которые могут различаться из-за химической модификации. m является номером последнего спирального звена перед расплавленным участком и j является номером последнего расплавленного звена этого участка. Если звенья m и j не содержат химической модификации, то $\sigma_l(m) = \sigma_r(j) = \sqrt{\sigma}$.

$\delta(m) = (m + d)^{-\alpha}$ – петлевой фактор внутренней расплавленной области длиной m , не содержащей сшитых пар оснований; d – эмпирический параметр жесткости [8]. При расчетах использовались значения $\alpha = 1,7$ и $d = 1$ [8,9].

β – фактор первичной ассоциации цепей (параметр инициирования спирали, которое сопровождается возникновением двух энергетически невыгодных границ между первым спиральным участком и правым и левым расплавленными концами).

ω – число шивков, расположенных на звеньях с номерами $n_1, n_2, \dots, n_\omega$.

$\delta(0)$ – энтропийный фактор петли, образованной двумя шивками, расположенными на соседних парах расплавленного участка, или шивкой на расплавленной паре, смежной со спиральной. Расплавленный участок из одной сшитой пары включает две такие петли и его петлевой фактор равен $\delta(0)^2$.

$P(m)$ – условная вероятность того, что звено $(m+1)$ является спиральным, если звено m спирально ($m = 1 \div (N-1)$). $t(m) = P(m) \cdot t(m)$ – вспомогательный параметр, $\rho(m)$ – безусловная (априорная) вероятность того, что звено m является спиральным для состояний макромолекул ДНК, содержащих хотя бы одно спиральное звено ($m = 1 \div (N-1)$).

L – общее число молекул ДНК в растворе; L_2 – число молекул ДНК, содержащих хотя бы одно спиральное звено. N_2 – среднее число спиральных звеньев в молекулах ДНК, содержащих хотя бы одно спиральное звено, т.е. в частично расплавленных молекулах. C_t – общая молярная концентрация цепей ДНК.

$v_{int} = N_2 / N$ – средняя степень спиральности молекул ДНК, содержащих хотя бы одно спиральное звено. Очевидно, что $v_{int} = N^{-1} \cdot \sum_{k=1}^n \rho(k)$.

$v_{ext} = L_2 / L$ – доля молекул ДНК, содержащих хотя бы одно спиральное звено; $(1 - v_{ext})$ является долей полностью расплавленных молекул. $v = L_2 N_2 / LN = v_{int} \cdot v_{ext}$ – общая степень спиральности.

$P_{hel} = \rho(1) \cdot \prod_{k=1}^{N-1} P(k)$ – вероятность того, что молекула ДНК содержит только спиральные пары оснований.

3. Алгоритм вычислений

Для расчета кривой плавления, т.е. зависимости степени спиральности от температуры необходимо найти v_{ext} и v_{int} .

Для линейных немодифицированных и химически модифицированных ДНК без межцепочечных сшивок цепи полностью расходятся после плавления. Диссоциация описывается параметром v_{ext} , т.е. долей молекул, содержащих спиральные пары. $(1 - v_{ext})$ является долей полностью расплавленных молекул. При использовании результатов работы [10] получим выражения (1),(2) для равновесной константы ассоциации нитей ДНК K и вспомогательного параметра F , соответственно, для несамокомплементарных цепей ДНК [реакция ассоциации $S_1 + S_2 \rightleftharpoons S_{12}$ при условии $[S_1] = [S_2] = (1 - v_{ext}) \cdot C_t / 2$] и самокомплементарных цепей [реакция ассоциации $2S_1 \rightleftharpoons S_{11}$]:

$$K = \frac{[S_{12}]}{[S_1] \cdot [S_2]} = \frac{C_t \cdot v_{ext} / 2}{[C_t \cdot (1 - v_{ext}) / 2]^2} = \frac{2 \cdot v_{ext}}{(1 - v_{ext})^2 \cdot C_t}; \quad F = \frac{1 + K \cdot C_t}{K \cdot C_t}, \quad (1)$$

$$K = \frac{[S_{11}]}{[S_1]^2} = \frac{C_t \cdot v_{ext} / 2}{[C_t \cdot (1 - v_{ext})]^2} = \frac{v_{ext}}{2 \cdot (1 - v_{ext})^2 \cdot C_t}; \quad F = \frac{1 + 4K \cdot C_t}{4 \cdot K \cdot C_t}. \quad (2)$$

Из выражений (1) и (2) следует, что для обоих типов цепей ДНК

$$v_{ext} = F - \sqrt{F^2 - 1}. \quad (3)$$

Если в цепи ДНК имеются межцепочечные сшивки, то диссоциация цепей отсутствует, и реакция ассоциации имеет вид $S_{o1} \rightleftharpoons S_{o2}$, независимо от типа цепей, где $[S_{o1}] = (1 - v_{ext}) \cdot C_t / 2$, $[S_{o2}] = v_{ext} \cdot C_t / 2$. Отсюда следует, что

$$K = \frac{[S_{o2}]}{[S_{o1}]} = \frac{C_t \cdot v_{ext} / 2}{C_t \cdot (1 - v_{ext}) / 2} = \frac{v_{ext}}{(1 - v_{ext})} \quad \text{и} \quad v_{ext} = K / (1 + K). \quad (4)$$

Для дальнейших вычислений необходимо определить константу K , которая равна отношению суммы статистического веса нерасплавленного состояния и всех частично расплавленных состояний (Z_{int}) к статистическому весу полностью расплавленного состояния ($q(N)$):

$$K = Z_{int} / q_l(N). \quad (5)$$

Выражение для статистического веса состояний, содержащих хотя бы одно спиральное звено (Z_{int}), можно найти через вероятность полностью спирального состояния молекулы ДНК по отношению ко всем не полностью расплавленным состояниям (P_{hel}). Эта вероятность равна отношению статистического веса полностью спирального состояния (который равен 1) и статистического веса всех не полностью расплавленных состояний (Z_{int}), т.е. $P_{hel} = 1 / Z_{int}$. С другой стороны, согласно [7]

$$P_{hel} = \rho(1) \cdot \prod_{k=1}^{N-1} P(k). \quad (6)$$

Отсюда следует, что

$$Z_{int} = \left[\rho(1) \cdot \prod_{k=1}^{N-1} P(k) \right]^{-1}.$$

Следовательно, для всех рассмотренных типов ДНК (несамокомплементарных, самокомплементарных и сшитых)

$$K = \beta \cdot \left\{ \left[\rho(1) \cdot \prod_{m=1}^{N-1} P(m) \right] \cdot \delta_l(N) \prod_{k=1}^N r(k) \right\}^{-1}. \quad (7)$$

Найдем $P(m)$ и $\rho(m)$, необходимые для расчета v_{int} и v_{ext} . Как и в подходе Поланда [7] (разработанном для несшитой ДНК), в случае молекулы сшитой ДНК с заданной последовательностью природных и модифицированных нуклеотидов, для расчета v_{int} необходимо вычислить $(N-1)$ условных вероятностей ($P(m)$) того, что звено $m+1$ спирально при условии спиральности звена с номером m , а также N безусловных вероятностей $\rho(m)$ того, что звено m находится в спиральном состоянии, и $(N-1)$ вспомогательных параметров $t(m) = t(m) \cdot P(m)$. С этой целью рассмотрим плавление цепи ДНК из N звеньев, которые пронумерованы слева направо: $m = 1, 2, \dots, N$. В цепи ДНК имеется ω межцепочечных сшивок, которые расположены на звеньях с номерами $m_1, m_2, \dots, m_\omega$. Кроме того, имеются монофункциональные аддукты и внутрицепочечные сшивки, также образованные облучением, которые вызывают соответствующее изменение $t(m)$.

Для внутреннего расплавленного участка (ограниченного спиральными парами с обоих концов), который включает u сшивок, энтропийный петлевой фактор может быть выражен как произведение энтропийных факторов простых петель $\delta(L_k) = (d + L_k)^{-\alpha}$, где L_k – длина k -ой простой петли. Пусть $\delta_l(m, j)$ являются петлевыми факторами внутреннего расплавленного участка, который начинается после спирального звена с номером m и его последнее (расплавленное) звено имеет номер j , т.е. $j-m$ является длиной рассматриваемого участка. $\delta_l(j)$ является петлевым фактором левого расплавленного конца, последнее (расплавленное) звено которого имеет номер j , т.е. длина участка равна j . $\delta_r(m)$ – петлевой фактор правого расплавленного конца ДНК, который начинается после спирального звена с номером m и продолжается до конца цепи. Длина этого участка равна $N-m$.

Внутренний расплавленный участок, не содержащий сшивок, формирует одну простую петлю, для которой $\delta_l(m, j) = \delta(n)$, где $\delta(n)$ – энтропийный фактор для петли длиной в $n = j-m$ звеньев. Расплавленные концы при отсутствии сшивок не образуют петлю и поэтому $\delta_l(j) = \delta_r(m) = 1$. Монофункциональные аддукты и внутрицепочечные сшивки слабо меняют величину петлевого фактора заданной длины. Однако, межцепочечные сшивки, формируя дополнительные петли, существенно изменяют петлевые факторы всех трех типов участков, и это необходимо учесть в теории. Для расплавленного участка, который включает u расплавленных пар (u из них содержат межцепочечные сшивки), энтропийный фактор можно выразить через энтропийные факторы простых петель:

$$\delta_l(m, j) = \prod_{k=1}^{u+1} \delta(L_k); \quad n = j - m,$$

$$\delta_l(j) = \prod_{k=1}^u \delta(L_k); \quad n = j, \quad (8)$$

$$\delta_r(m) = \prod_{k=1}^u \delta(L_k); \quad n = N - m.$$

Для сшитой ДНК выражения (24) работы [7] изменим следующим образом:

$$q_l(j) = [\sigma_r(j) / \sqrt{\sigma}] \cdot \delta_l(j) \cdot \prod_{k=1}^j r(k); \quad (9)$$

$$q_l(N) = \beta^{-1} \cdot \delta_l(N) \cdot \prod_{k=1}^N r(k), \quad (10)$$

$$q_r(m) = [\sigma_l(m) / \sqrt{\sigma}] \cdot \delta_r(m) \cdot \prod_{k=m+1}^N r(k); \quad (11)$$

$$q_l(m, j) = [\sigma_l(m) \cdot \sigma_r(j)] \cdot \delta_l(m, j) \cdot \prod_{k=m+1}^j r(k), \quad (12)$$

где $r(k)$, β , $\sigma_l(m)$ и $\sigma_r(j)$ описаны выше, (q_l) , (q_r) и (q_l) – статистические веса расплавленных левого конца, правого конца и внутренних последовательностей, а $\delta_l(j)$, $\delta_l(m, j)$, $\delta_r(m)$ заданы выражениями (8).

Подставляя $q_l(j)$ и $q_l(m, j)$ из наших выражений (5) в выражение (4) из работы [7], можно получить выражения (13)-(16) вместо выражений (26), (27) в работе Поланда [7] и вместо выражений Фиксмана–Фраери (2)-(4) в [8], полученных для ДНК без сшивок:

$$t(N-1) = \begin{cases} r(N-1) \cdot \{1 + [\sigma_l(N-1) / \sqrt{\sigma}] \cdot r(N)\}^{-1} & \text{при } n_\omega \neq N, \\ r(N-1) \cdot \{1 + [\sigma_l(N-1) / \sqrt{\sigma}] \cdot r(N) \cdot \delta(0)\}^{-1} & \text{при } n_\omega = N, \end{cases} \quad (13)$$

$$t(m) = r(m) \cdot \{1 + \sigma_l(m) \cdot [Q(m) + \beta(m) / \sqrt{\sigma}]\}^{-1}, \quad m = N-2, \dots, 1, \quad (14)$$

где

$$Q(N-1) = 0; \quad Q(m) = \sum_{j=m+1}^{N-1} \sigma_r(j) \cdot \delta_l(m, j) \cdot \prod_{k=m+1}^j t(k), \quad (15)$$

$$\beta(N-1) = \begin{cases} r(N) & \text{при } n_\omega \neq N \\ r(N) \cdot \delta(0) & \text{при } n_\omega = N \end{cases} \quad \beta(m) = \delta_r(m) \cdot r(N) \cdot \prod_{k=m+1}^{N-1} t(k). \quad (16)$$

Выразим $Q(m)$ в терминах простых петель ($\delta(n)$). Если $m \geq n_\omega$, то межцепочечные сшивки не влияют на $Q(m)$, которое остается таким же, как и в случае немодифицированной ДНК:

$$Q(m) = \sum_{j=m+1}^{N-1} \sigma_r(j) \cdot \delta(j-m) \cdot \prod_{k=m+1}^j t(k). \quad (17)$$

Если $m = n_i - 1$, то $Q(m)$ задается выражением:

$$Q(n_i - 1) = t(n_i) \cdot \sigma_r(n_i) \cdot \delta(0)^2 + t(n_i) \cdot \delta(0) \cdot \left[\sum_{j=n_i+1}^{N-1} \sigma_r(j) \cdot \delta_l(n_i, j) \cdot \prod_{k=n_i+1}^j t(k) \right] =$$

$$= t(n_i) \delta(0) \cdot [\sigma_r(n_i) \cdot \delta(0) + Q(n_i)]. \quad (18)$$

Если $n_{i-1} \leq m \leq n_i - 2$ или $1 \leq m \leq n_1 - 2$, то для вычисления $Q(m)$ используется выражение

$$Q(m) = \sum_{j=m+1}^{n_i-1} \sigma_r(j) \cdot \delta(j-m) \cdot \prod_{k=m+1}^j t(k) + \sigma_r(n_i) \cdot \delta(0) \cdot \delta(n_i-m-1) \cdot \prod_{k=m+1}^{n_i} t(k) +$$

$$+ \delta(n_i-m-1) \cdot Q(n_i) \cdot \prod_{k=m+1}^{n_i} t(k). \quad (19)$$

Используя выражения (8)-(12), можно также получить левосторонние рекуррентные соотношения для $\rho(m)$ путем их подстановки в выражения (9), (10) работы [7]:

$$\rho(1) = \left\{ 1 + \sum_{m=1}^{N-1} [\sigma_r(m) / \sqrt{\sigma}] \cdot \gamma(m) \right\}^{-1}, \quad (20)$$

$$\rho(m+1) = \rho(1) \cdot [\sigma_r(m) / \sqrt{\sigma}] \cdot \gamma(m) + \sigma_r(m) \cdot W(m) + \rho(m) \cdot P(m), \quad (21)$$

где

$$W(1) = 0; \quad W(m) = \sum_{j=1}^{m-1} \rho(j) \cdot P(j) \cdot \sigma_l(j) \cdot \delta_l(j, m) \cdot \prod_{k=j+1}^m t(k), \quad 2 \leq m \leq (N-1), \quad (22)$$

$$\gamma(1) = \begin{cases} t(1) & \text{при } n_1 \neq 1 \\ t(1) \cdot \delta(0) & \text{при } n_1 = 1 \end{cases} \quad \gamma(m) = \delta_l(m) \cdot \prod_{k=1}^m t(k), \quad (2 \leq m \leq (N-1)), \quad (23)$$

$$\gamma(N) = \delta_l(N) \cdot r(N) \cdot \prod_{k=1}^{N-1} t(k). \quad (24)$$

Выразим $W(m)$ в терминах простых петель ($\delta(n)$). Если $m < n_1$, тогда межцепочечные сшивки не влияют на $W(m)$ и

$$W(1) = 0; \quad W(m) = \sum_{j=1}^{m-1} \rho(j) \cdot P(j) \cdot \delta(m-j) \cdot \prod_{k=j+1}^m t(k), \quad 2 \leq m \leq (N-1). \quad (25)$$

Если $m = n_i$, то

$$W(n_i) = t(n_i) \cdot \rho(n_i - 1) \cdot P(n_i - 1) \cdot \sigma_l(n_i - 1) \cdot \delta(0)^2 + t(n_i) \cdot \delta(0) W(n_i - 1). \quad (26)$$

Если рассматриваемая пара оснований (m) находится между сшитыми звеньями ($n_i < m < n_{i+1}$) или между последней сшивкой и правым концом ($n_\omega < m \leq N-1$), то

$$W(m) = \sum_{j=n_i}^m \rho(j) \cdot P(j) \cdot \sigma_l(j) \cdot \delta(m-j) \cdot \prod_{k=j+1}^m t(k) + \rho(n_i - 1) \cdot P(n_i - 1) \cdot \sigma_l(n_i - 1) \times$$

$$\times \delta(0) \cdot \delta(m - n_i) \cdot \prod_{k=n_i}^m t(k) + \delta(m - n_i) \cdot W(n_i - 1) \cdot \prod_{k=n_i}^m t(k). \quad (27)$$

4. Результаты вычислений

В данной работе предложен метод расчета кривых плавления сшитых ДНК. В теории учитываются две основные особенности сшитой ДНК:

1) При достаточно высокой температуре выплавляются все звенья сшитой ДНК. Однако в отличие от обычной ДНК, цепи не разделяются в точках, где расположены сшивки. Это вызывает формирование дополнительных петель. Очевидно, что отсутствие локального и общего разделения цепей уменьшает энтропию расплавленного состояния и вызывает увеличение T_m .

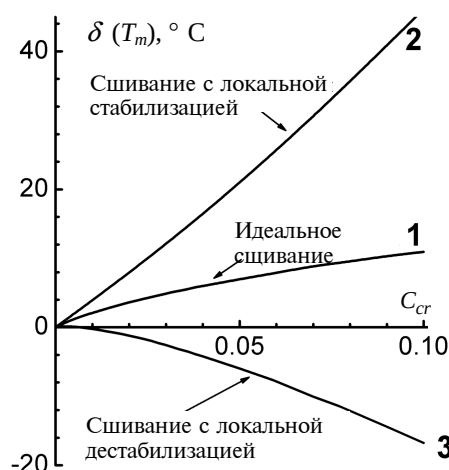


Рис.1. Изменение температуры плавления ДНК [$\delta(T_m)$], вызванное образованием межцепочечных сшивков. C_{cr} — относительная концентрация межцепочечных сшивков на пару оснований. 1) Идеальные сшивки, сшивающие нити ДНК, но не изменяющие локальную стабильность двойной спирали; 2) Бесконечная локальная стабилизация в точках сшивания; 3) Бесконечная локальная дестабилизация в точках сшивания.

2) Сшивки, как и другие химические модификации, могут увеличивать и уменьшать свободную энергию перехода спираль-клубок сшитых пар оснований в точках их размещения, что увеличивает или уменьшает температуру плавления ДНК.

В работе проведено компьютерное моделирование обоих эффектов. На рис.1 представлена зависимость T_m от относительной концентрации сшивков на пару оснований

(C_{cr}). Кривая 1 соответствует идеальным сшивкам, которые не изменяют свободную энергию ДНК в точках их размещения. Идеальные сшивки вызывают монотонное увеличение T_m с ростом C_{cr} . Кривая 2 соответствует бесконечно сильной локальной стабилизации ДНК в точках сшивания, а кривая 3 — случаю бесконечно сильной локальной дестабилизации в этих же точках.

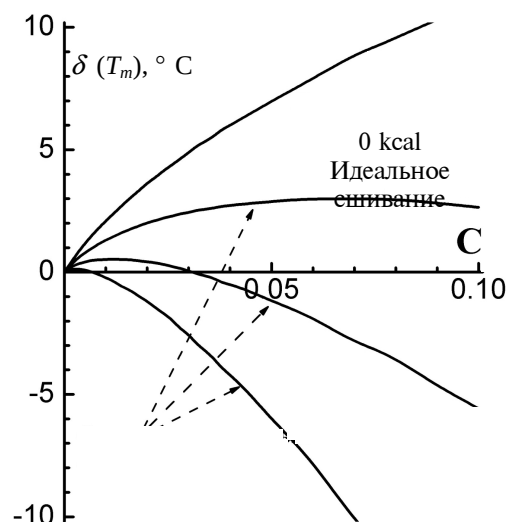


Рис.2. Изменение температуры плавления $[\Delta(T_m)]$, $^{\circ}\text{C}$, при образовании межцепочечных сшивок, которые вызывают локальную дестабилизацию двойной спирали. C_{cr} – относительная концентрация межцепочечных сшивок на пару оснований. Цифрами показано уменьшение свободной энергии перехода спираль-клубок в точках сшивания.

Случай локальной дестабилизации в точках сшивания подробно представлен на рис.2. Из рисунка видно, что, если концентрация сшивок мала, то они вызывают увеличение T_m даже при сильной локальной дестабилизации двойной спирали в точках сшивания. При увеличении числа сшивок (дозы облучения) рост T_m замедляется и даже может смениться дестабилизацией. Эти результаты могли бы дать очень простое качественное объяснение экспериментальных данных по α - и γ -облучению растворов ДНК [4-6], если бы максимум изменения температуры плавления при низких концентрациях сшивок, вызывающих локальную дестабилизацию, был бы выше и достигал бы экспериментального значения $\sim 3^{\circ}\text{C}$, после которого следовало бы резкое уменьшение стабильности [6]. Экспериментальные данные [6] свидетельствуют о более сложном влиянии облучения на стабильность ДНК. Достаточно большой подъем температуры при низких дозах показывает, что в точках сшивания не происходит сильной локальной дестабилизации двойной спирали. Снижение же температуры плавления после первоначального ее роста вызвано другими модификациями: однонитевыми и двунитевыми разрывами, и, возможно, монофункциональными аддуктами и внутрицепочечным сшиванием. Однако эти модификации возникают при более высоких дозах, по сравнению со сшивками. Их дестабилизирующее действие прямо пропорционально их числу.

Моделирование позволяет заключить, что при низких дозах возникают именно сшивки, число которых быстро достигает насыщения. Насыщение связано с тем, что предпочтительные места образования сшивок определяются сравнительно редкими последовательностями пар оснований ДНК. Для УФ-излучения такая селективность сшивания определенных последовательностей пар оснований была доказана [4]. Другие модификации, которые вызывают дестабилизацию, возникают при более высоких дозах. Но на ДНК имеется значительно большее число мест, где они могут возникнуть. Это и является причиной дестабилизации ДНК при высоких дозах, поскольку относительный эффект дестабилизации, вызванный разрывами цепи и внутри-цепочечными сшивками, становится большим, чем стабилизация, обусловленная сшиванием, которая не увеличивается при высоких дозах из-за ограниченного числа мест на ДНК, где могут возникать сшивки.

Автор выражает благодарность проф. Д.Ю.Ландо за помощь, оказанную при выполнении данной работы.

Работа частично поддержана фондом МНТЦ (грант А301.2).

ЛИТЕРАТУРА

1. J.Marmur, L.Grossman. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **47**, 778 (1961).
2. R.O.Rahn. In: Photophysiology (A.C.Giese, ed.), Academic Press, New York, p. 231, 1973.
3. Sh.L.Labiuk, L.T.J.Delbaere, J.S.Lee. Photochemistry and Photobiology, **73**, 579 (2001).
4. D.F.Uyesugi, C.N.Trumbore. Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med., **44**, 627 (1983).
5. A.G.Georgakilas, K.S.Haveles, V.Sophianopoulou, L.Sakelliou, G.Zarris, E.G.Sideris. Radiat. Res., **153**, 258 (2000).
6. A.G.Georgakilas, L.Sakelliou, E.G.Sideris, L.H.Margaritis, V.Sophianopoulou. Radiat. Res., **150**, 488 (1998).
7. D.Poland, Biopolymers, **13**, 1859 (1974).
8. M.Fixman, J.J.Freire. Biopolymers, **16**, 2693 (1977).
9. R.M.Wartell, A.S.Benight. Physics Reports, **126**, 67 (1985).
10. K.J.Breslau. Methods in Enzymology, **258**, 221 (1995).

ԴՆԹ-Ի ԿԱՅՈՒՆՈՒԹՅԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅԱՆ ՍՈԴԵԼԱՎՈՐՈՒՄԸ ՃԱՌԱԳԱՅԹՄԱՆ
ՀԵՏԵՎԱՆՔՈՎ

ՇՂԹԱՆԵՐՈՒՄ ԱՌԱՋԱՅԱԾ ԿՑԱԿԱՐՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Վ.Ի. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

Առաջարկված է կցակարված ԴՆԹ-ների հալման կորերի համակարգչային մոդելավորման տեսական մեթոդ: Մեթոդում հաշվի է առնված, որ բարձր ջերմաստիճաններում ԴՆԹ-ի կրկնակի պարույրի լրիվ հալման դեպքում նույնիսկ, կցակարման կետում ԴՆԹ-ի թելերը չեն կարող առանձնանալ: Ստացված արդյունքների հիման վրա քննարկվում են ԴՆԹ-ի ՈՒՄ, α - և γ - ճառագայթահարված լուծույթների համար ստացված փորձարարական տվյալները:

MODELING OF DNA STABILITY ALTERATION
AT INTERSTRAND CROSSLINKING BY IRRADIATION

V.I. VARDANYAN

A theoretical method is developed for computer modeling of calculation of melting curves of crosslinked DNA. The method takes into account that, at the point of crosslinking, DNA double helix can be fully melted upon the heating but the DNA strands cannot be separated. Based on these results, experimental data on UV-, α - and γ -irradiations of DNA solutions are discussed.