

УДК 577.323+577.115

ОБ АССОЦИИИ ПОЛИНУКЛЕОТИДОВ ДНК С КАРДИОЛИПИНОМ

Р.И. Жданов, Г. Бишофф, М.Я. Ибрагимова

Аннотация

Методами жидкостной хроматографии высокого давления и атомно-силовой микроскопии изучено взаимодействие ДНК с кардиолипином. Показано, что комплексы полинуклеотидов ДНК с кардиолипином имеют время выхода и форму пика на хроматограмме с регистрацией хемосенсором, отличающиеся от исходной ДНК. Были получены кристаллы ассоциатов ДНК – кардиолипин, которые имеют значительно большие размеры, чем сами нити исходных полинуклеотидов ДНК. Установлено, что кардиолипин способен кристаллизоваться с полинуклеотидами ДНК независимо от последовательности оснований: как с (AT)_n-, так и с (CG)_n-богатыми последовательностями. Этот факт может быть объяснен возможностью для каждой молекулы кардиолипина взаимодействовать одновременно с двумя молекулами ДНК, что обусловлено особенностями строения кардиолипина. Это открывает возможность образования плотных агрегатов ДНК. В работе предположено существование кардиолипин-индуцированной ассоциации ДНК.

Ключевые слова: кардиолипин, ДНК-связанные липиды, полинуклеотиды ДНК, жидкостная хроматография высокого давления, атомно-силовая микроскопия.

Введение

В то время как белок-липидные и ДНК-белковые взаимодействия активно исследуются со второй половины XX в., ДНК-липидным взаимодействиям и комплексам уделяется гораздо меньшее внимание [1, 2]. В клетке такие взаимодействия реализуются при контактах ДНК с мембранами, в митохондриях, в хроматине и при передаче сигнала [3, 4]. Исследователям, работающим с ДНК, хорошо известно, что в препаратах природной ДНК содержатся липиды. Однако факт, что в геномной ДНК прокариот содержатся липиды даже при выделении ее в присутствии детергента, был доказан сравнительно недавно [5, 6]. Кардиолипин (КЛ) является уникальным (двойным) фосфолипидом (рис. 1), играет ключевую роль в митохондриальном метаболизме [7], а также в проапоптотических процессах во внутренней митохондриальной мембране, где цитохром с действует как кардиолипиновая оксигеназа и способствует образованию пор [8]. Показано также, что кардиолипин представляет собой «фосфолипид пролиферации», поскольку его содержание увеличивается в активном хроматине [9]. Последнее обстоятельство может указывать на важную роль кардиолипина в экспрессии геномной ДНК. Несмотря на то что комплексы ДНК с жирными кислотами моделировали методами молекулярной механики и докинга [10], факт комплексообразования нейтральных и амфифильных липидов с ДНК доказан только для олеиновой

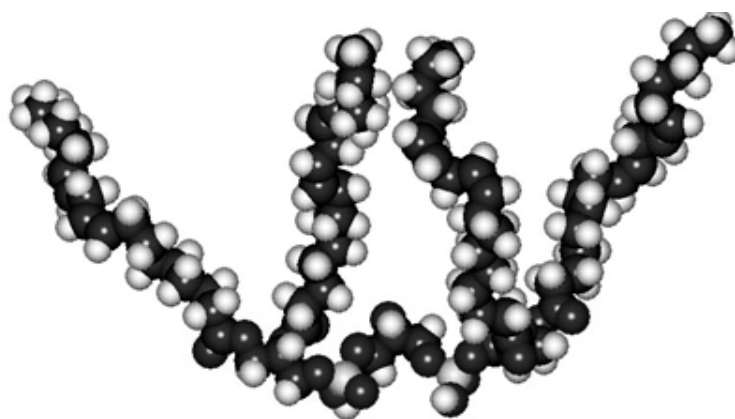


Рис. 1. Молекулярная модель кардиолипина с четырьмя остатками олеиновой кислоты (оптимизированная геометрия в вакууме, вычисленная методами молекулярной механики с помощью программы HyperChem 5)

кислоты [11]. Вместе с тем взаимодействие ДНК с катионными липидами, важное при создании невирусных систем для переноса генов в целях генотерапии, подробно изучено как экспериментально, так и теоретически [12].

В настоящей работе представлено экспериментальное доказательство взаимодействия кардиолипина с полинуклеотидами ДНК и высказано предположение о кардиолипин-индуцированной ассоциации ДНК. Это сделано нами при исследовании системы ДНК – кардиолипин методами жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД) и атомно-силовой микроскопии (АСМ), при этом в качестве ДНК были использованы АТ- или СG-богатые полинуклеотиды. Метод АСМ оказался весьма полезным при исследовании нуклеиновых кислот и их комплексов [2, 13–15]. Комплексы полинуклеотидов ДНК с кардиолипином имеют время выхода и форму пика на хроматограмме с регистрацией хемосенсором, отличающиеся от времени выхода и формы самой исходной ДНК. Ассоциаты ДНК – кардиолипин имеют значительно большие размеры (латеральный размер (ширина) 360–600 нм, длина 2000–3000 нм), чем сами нити исходных полинуклеотидов ДНК (латеральный размер 30 нм, длина 130–400 нм). Этот факт может быть обусловлен возможностью для каждой молекулы кардиолипина взаимодействовать одновременно с двумя молекулами ДНК, что открывает возможность ассоциации ДНК и образования плотных агломератов комплексов ДНК – кардиолипин.

Материалы и методы

Все реактивы и реагенты, использованные в работе, были химически чистые или чистые для анализа, а дистиллированная вода очищена системой MilliQ. В работе использованы полинуклеотиды ДНК: гомологичные $(dA)_n \cdot T_n$ (II) и $(dC)_n \cdot (dG)_n$ (III) и гетерологичные $(dAT)_n \cdot (TdA)_n$ (IV) и $d(CG)_n \cdot d(GC)_n$ (V) (фирма Boeringer Mannheim, Германия) – и кардиолипин (I) из сердца быка фирмы Sigma. Полинуклеотиды, полученные синтетически с помощью полинуклеотидфосфоорилазы, имели молекулярную массу около 100 кДа, и n равно 150 парам оснований (п.о.). Растворы для хроматографии готовили, растворяя полинуклеотиды

ДНК в воде (рН 7) в концентрации от $1 \cdot 10^{-5}$ до $5 \cdot 10^{-5}$ М [11] и добавляя аликвоты раствора кардиолипина в метаноле для достижения требуемого соотношения кардиолипин : п.о. ДНК. Конечная концентрация метанола в растворах не превышала 2 объем. %. Эти растворы были нагреты до 85 °С и оставлены при –4 °С для «отжига».

Хемосенсорный анализ. Комплексообразование ДНК с кардиолипином было изучено методом ЖХВД с использованием УФ-детектора и кондуктометрических сенсоров (сенсоры 1 и 2, измеряющие электропроводность раствора; тип Sensobi Ltd., Германия). Эти сенсоры установлены на выходе прибора HPLC, поэтому хроматограмма сначала регистрируется УФ-детектором в области спектра 215 и 260 нм, а потом хемосенсорами. В работе были использованы микросенсорный блок Sensobi DL1000 HPLC с модулями № 43 и 44, содержащими хемосенсоры, и параметры: напряжение 7.5 В и диапазон величин сопротивления между 10^4 и 10^{10} Ом. Экспериментальные условия были следующие: колонка RP18, мобильная фаза метанол – вода, 1 : 1, рН 6.5, температура 24 °С, скорость потока 0.2; 0.8 или 1.5 мл/мин; инъекции были по 60 мкл водных растворов. Для хемосенсорного анализа с сенсорами 1 и 2 растворы готовили, как для спектральных измерений [2]. Результаты разделения ДНК и комплексов полинуклеотидов с кардиолипином с помощью двух хемосенсоров Sensobi Ltd при различных соотношениях ДНК : кардиолипин приведены на рис. 2, а и б.

Атомно-силовая микроскопия. Изображения ДНК и ДНК-липидных комплексов получали при комнатной температуре с использованием прибора Digital instruments Nanoscope III, действующего в полуконтактном режиме (typing mode), с кремниевыми кантилеверами NSG (длина 100 мкм, коэффициент жесткости 11.5 Н/м, резонансная частота 190–275 нм) (ЗАО «НТ-МТД», Зеленоград, Россия). Обработка АСМ-изображений и определение размеров сканированных объектов выполнены с помощью пакета прилагаемых к прибору программ. Образец ДНК (2 мкл раствора, 10 ммоль $MgCl_2$) помещали на поверхность свежерасщепленной слюды (mica), оставляли на 5 мин для адсорбции и высушивали струей газа азота для удаления растворителя. Для удаления солей буфера на поверхность слюды наносили по 5 капель воды (каждая по 25 мкл), встряхивали и еще раз сушили струей азота. При исследовании ДНК-липидных комплексов этим методом мы столкнулись с проблемой: измерения было трудно проводить из-за сильного отталкивания ДНК-липидных комплексов от кантилевера. В отличие от методики, обычно используемой для исследования ДНК методом АСМ [2, 13–16], мы использовали гидрофобизированные кремниевые кантилеверы (то есть погруженные в раствор диметилдихлорсилана на 10 с и высушенные затем в струе газа азота). Эта процедура предотвращает нежелательные проявления сил отталкивания от кантилевера в присутствии липидов. АСМ-изображения самих полинуклеотидов ДНК были также изучены с помощью гидрофобизированных кантилеверов. Для анализа методом АСМ использованы растворы, приготовленные так же, как для измерений методом УФ-спектроскопии и очищенные методом ЖХВД. Топографические АСМ-изображения получены в режиме постоянной силы.

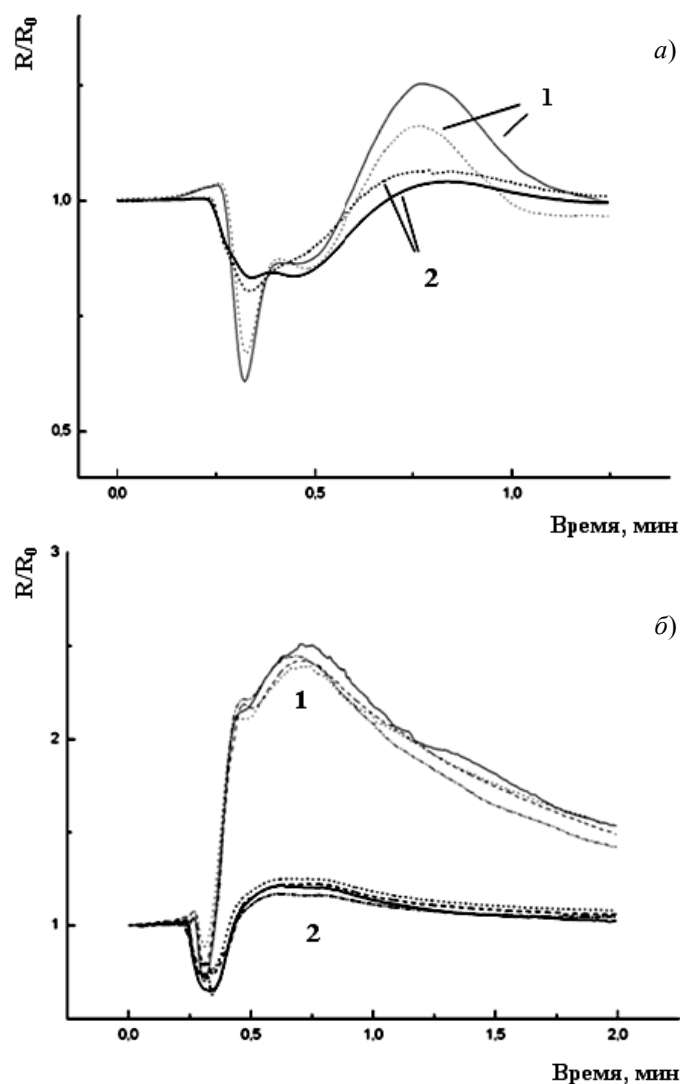


Рис. 2. Регистрация взаимодействия ДНК с кардиолипином хемосенсорным анализом с помощью датчика Sensobi Ltd (сенсор 1 – серые линии, сенсор 2 – черные линии). Ордината: нормированное электрическое сопротивление $R, R/R_0$; абсцисса: время, мин. Скорость потока 1.5 мл/мин. *а* – комплексы полинуклеотида ДНК $(dA)_n \cdot (dT)_n$ с разным количеством кардиолипина: чистый полинуклеотид, без кардиолипина (точечная кривая), комплекс ДНК с кардиолипином в соотношении 1 молекула КЛ : 2 п.о. (сплошная кривая); *б* – комплексы полинуклеотида ДНК $d(AT)_n$ с разным количеством кардиолипина: точечная линия – полинуклеотид IV без кардиолипина, комплекс кардиолипина с ДНК в соотношении 1 : 2 (сплошная кривая), 1 : 5 (штрих-пунктирная кривая), 1 : 10 (штриховая кривая)

При постановке контрольного эксперимента АСМ-изображение молекул кардиолипина из его водного раствора (1.5%-ного метанола) с концентрацией 1 мкМ получить не удалось, что неудивительно, поскольку методом АСМ до сих пор удавалось получать АСМ-изображения только липосом или бислоиных мембран, содержащих кардиолипин [17].

Результаты и их обсуждение

Экспериментальное изучение взаимодействия кардиолипина с ДНК физико-химическими методами серьезно затруднено из-за различной растворимости этих соединений: ДНК хорошо растворяется в водных растворах, а кардиолипин – в органических растворителях. Успех применения тех или иных методов для исследования такой системы зависит как от подбора растворителей, так и от диапазона концентраций, необходимых для регистрации взаимодействия. Поскольку ассоциация ДНК с липидами сиквенс-специфична [11], для исследования этой системы мы титровали кардиолипином четыре полинуклеотида ДНК с различной последовательностью оснований (II–V).

Сначала для идентификации комплексообразования полинуклеотидов ДНК с кардиолипином мы хроматографировали растворы полинуклеотидов и их смеси с кардиолипином методом ЖХВД с регистрацией с помощью хемосенсора. Элюцию компонентов проводили смесью вода – метанол (50 : 50, объем. %), а регистрацию времени выхода продуктов – кондуктометрическим методом с применением хемосенсоров типа Sensobi в варианте Г. и Р. Бишофф [11, 13]. В результате такой хроматографии после хранения фракций при $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 сут удается получить аморфные осадки комплексов ДНК с кардиолипином.

Хемосенсорный анализ: кондуктометрия. Для анализа растворы, содержащие ДНК и кардиолипин, наносились на колонку с обращенной фазой RP18. Нами проанализированы комплексы кардиолипина с синтетическими полинуклеотидами, такими как гомологичные (II, III) и гетерологичные (IV, V), в соотношении лиганд : пара оснований, равном 0, 0.1, 0.2 или 0.5. Мы обнаружили этим методом, что кардиолипин в большей степени взаимодействует с полинуклеотидами II и IV и слабо влияет на другие нуклеотидные последовательности (табл. 1 и рис. 2, *a* и *b*). Кардиолипиному соответствует небольшой пик со временем выхода $t = 0.3$ мин, которое соответствует также времени выхода кардиолипина в смеси с другими ДНК. Сигналы со временем выхода 0.5–2 мин соответствуют ДНК.

Показано, что комплексы полинуклеотидов ДНК II (табл. 1, рис. 2, *a*) и IV (табл. 1, рис. 2, *b*) с кардиолипином имеют время выхода и форму пика на хроматограмме с регистрацией хемосенсором, отличающиеся от времени выхода и формы пика самой исходной ДНК. Таким образом, из анализа хроматограмм следует, что полинуклеотиды II и IV, по-видимому, образуют комплекс с кардиолипином (табл. 1, рис. 2, *a* и *b*). Для CG-богатых полинуклеотидов III и V этим методом комплексообразование с кардиолипином зарегистрировать не удалось.

Атомно-силовая микроскопия. Фракции после разделения смесей полинуклеотида ДНК и кардиолипина методом ЖХВД на приборе Sensobi Ltd были оставлены в холодильнике. Через двое суток хранения при $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ удалось получить аморфные осадки комплексов полинуклеотидов ДНК с кардиолипином – квазикристаллические структуры, для исследования которых мы использовали метод атомно-силовой микроскопии. Рассмотрение длины и высоты АСМ-изображений молекул ДНК может дать полезную информацию об изменении структуры в результате комплексообразования [13, 18–20]. Анализировалась средняя высота рельефа отсканированной площадки.

Табл. 1

Свойства комплексов полинуклеотидов ДНК с кардиолипином по данным хемосенсорного анализа и атомно-силовой микроскопии

Полинуклеотид	ЖХВД – хемосенсор, время выхода (t) при ЖХВД, мин		Атомно-силовая микроскопия, размеры комплексов ДНК, нм	
	ДНК	Комплекс ДНК и КЛ (1 молекула КЛ : 2 п.о.)	ДНК	Комплекс ДНК и КЛ (1 молекула КЛ : 5 п.о., 20 мол. %)
	$t_{\text{мин}} / t_{\text{макс}}$, МИН	$t_{\text{мин}} / t_{\text{макс}}$, МИН	размеры, ширина/длина, нм	
$(dA)_n \cdot T_n$	1: 0.48/0.76 2: 0.45/0.75	1: 0.50/0.78 2: 0.45/0.80	15–17 / 100–200	глобулы: 50 / 60–150
$(dA \cdot T)_n$	1: 0.48/0.72 2: 0.31/0.62	1: 0.50/0.75 2: 0.30/0.64	12–15 / 130–400	5 мол. % : глобулы: 100 / 100–200 20 мол. % : глобулы: 150 / 150 – >1000
$(dC)_n \cdot (dG)_n$	–	–	–	–
$d(CG)_n$	–	–	12–15 / 100–400	450–600 / 600 – >1000

Примечание: $t_{\text{мин}}$ – время на минимуме кривой; $t_{\text{макс}}$ – время на максимуме кривой.

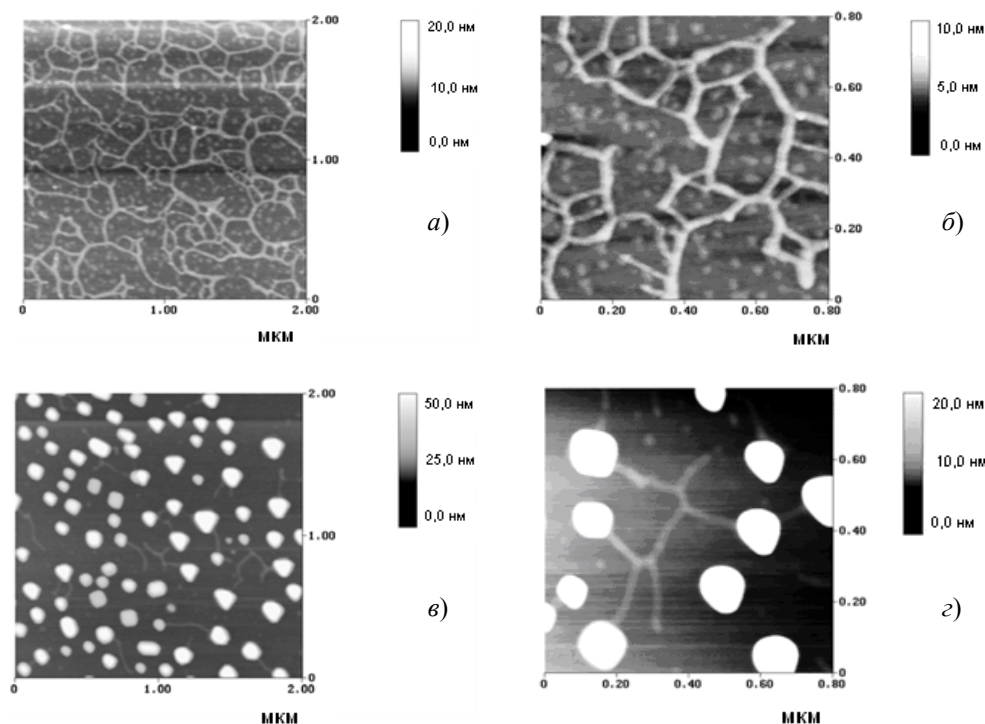


Рис. 3. АСМ-изображения комплекса полинуклеотида ДНК $(dA)_n \cdot (T)_n$ (II) с кардиолипином: a, b – полинуклеотид II без кардиолипина (нити ДНК распределены по поверхности); v, z – комплекс кардиолипина с полинуклеотидом ДНК в соотношении 1 молекула КЛ : 2 п.о. (на всей поверхности видны ассоциаты в виде глобул (белые участки), образовавшиеся после добавления КЛ. Между глобулами видны нити ДНК, их толщина не увеличилась)

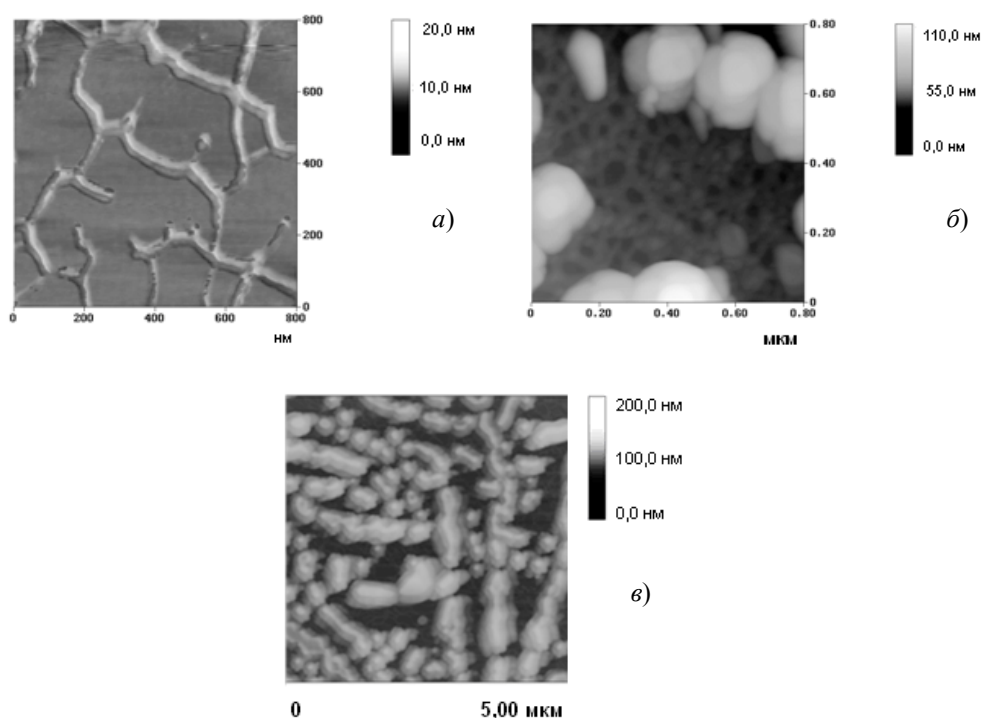


Рис. 4. АСМ-изображения комплекса полинуклеотида ДНК $(dAT)_n \cdot (TdA)_n$ (IV) с кардиолипином: *a* – полинуклеотид IV без кардиолипина; *б* (режим «топография») – комплекс IV с КЛ (соотношение 1 молекула КЛ : 20 п.о.; 5 мол. %); *в* (режим «топография») – комплекс КЛ с полинуклеотидом IV в соотношении 1 молекула КЛ : 5 п.о.

На рис. 3, *a* и *б* представлены АСМ-изображения двуцепочечного полинуклеотида II и его комплекса с кардиолипином (в соотношении 1 молекула КЛ : 2 п.о.). В то время как АСМ-изображение полинуклеотида II (рис. 3, *a* и *б*) представляет собой нити высотой 7–17 нм, которые хаотично распределены по поверхности, в присутствии кардиолипина полинуклеотид II образует ассоциаты с кардиолипином в форме глобул (АСМ-изображение на рис. 3, *в* и *г*). Между глобулами можно видеть нити исходной ДНК, толщина которых не изменилась.

На рис. 4 представлены АСМ-изображения двуцепочечного полинуклеотида IV в отсутствие (рис. 4, *a*) и в присутствии кардиолипина (рис. 4, *б*, *в* (в режиме «топография»)). Как видно из рис. 4, *a*, ДНК IV представляет собой нити, распределенные по поверхности, длина которых колеблется от ~130 до 400 нм, а высота составляет ~15–17 нм. В присутствии одной молекулы кардиолипина на 20 пар оснований (5 мол. %) АСМ-изображение комплекса ДНК IV с кардиолипином представляет собой шарообразные частицы высотой около 100 нм. При увеличении содержания кардиолипина в комплексе с ДНК IV (1 молекула КЛ на 10 п.о. (10 мол. %) начинают образовываться регулярные структуры (данные не представлены). При последующем увеличении концентрации кардиолипина в комплексе с полинуклеотида IV до соотношения 1 молекула КЛ на 5 п.о. (20 мол. %) наблюдается дальнейшая ассоциация комплекса в квазикристаллические структуры и увеличение высоты нитей полинуклеотида ДНК в присутствии кардиолипина (рис. 4, *б*, *в*). Эти структуры имеют высоту между 360 и 600 нм

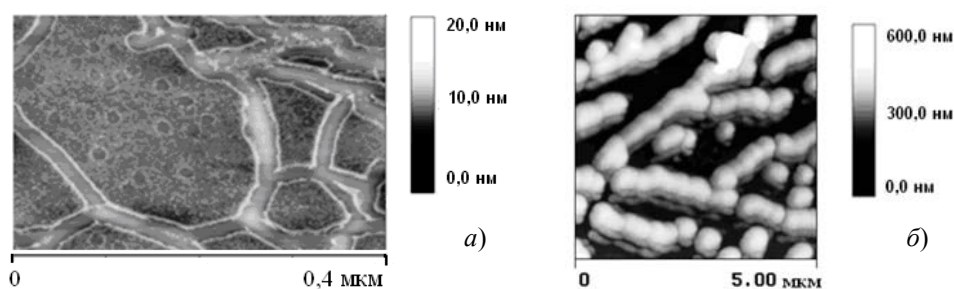


Рис. 5. АСМ-изображения комплекса полинуклеотида ДНК $d(CG)_n-d(GC)_n$ (V) с кардиолипином: *a* – полинуклеотид V без кардиолипина; *б* (режим «топография») – комплекс КЛ с полинуклеотидом V в соотношении 1 молекула КЛ : 5 п.о.

и длину от 500 до 2500 нм и составлены, по-видимому, из многих молекул полинуклеотида.

Полинуклеотид ДНК V образует в присутствии КЛ структуры, подобные тем, которые были описаны выше для ДНК IV. На рис. 5 приведены АСМ-изображения двуцепочечного полинуклеотида ДНК V и его комплексов с кардиолипином. АСМ-изображение ДНК V в отсутствие КЛ представляет собой нити с длиной фрагментов от 100 до 400 нм и толщиной 15–17 нм (рис. 5, *a*). В присутствии кардиолипина (1 молекула КЛ на 5 п.о., 20 мол. %) наблюдается ассоциация ДНК V в квазикристаллические структуры, которые, однако, сохраняют способность возвращаться в исходное состояние после деформации при прохождении иглы кантилевера (рис. 5). Эти регулярные многослойные структуры имеют толщину 600 ± 100 нм и длину от 600 до 3000 нм (рис. 5, *б*), напоминают «стопку карандашей» и составлены, по-видимому, из многих (более 10) молекул полинуклеотида ДНК.

АСМ-изображения молекул ДНК, полученные на слюде, обычно искажены и не соответствуют размерам, ожидаемым из данных рентгеноструктурного анализа [19, 20], главным образом из-за величины радиуса кривизны зонда кантилевера [13–15]: молекулы ДНК распластаны по поверхности, причем латеральные размеры (ширины) молекулы ДНК значительно увеличены (до 30 нм вместо 2 нм) [21], а также высоты, оценка которых в нашем случае была 7–17 нм (в случае контрастирования уранил ацетатом вертикальный размер АСМ-изображения ДНК может составлять даже 1 нм [19]). Искажения в оценке высоты молекул ДНК могут быть вызваны рядом причин, среди которых деформация образца кантилевером, дегидратация молекул ДНК, выпадение солей, электростатическое взаимодействие молекулы ДНК с подложкой [13, 15]. Тем не менее, поскольку в настоящей работе нас интересовали не абсолютные размеры молекул ДНК, а их относительные изменения, в частности, в условиях взаимодействия ДНК с кардиолипином, полученные данные могут дать информацию о процессах, происходящих с молекулами ДНК.

Таким образом, из рис. 3–5 следует, что комплексы ДНК – кардиолипин, даже с небольшим содержанием КЛ, имеют значительно большие размеры, чем сами нити исходных полинуклеотидов ДНК. Полинуклеотиды ДНК способны образовывать комплексы в присутствии кардиолипина независимо от последовательности оснований: как с $(dAT)_n$ -, так и с $(CG)_n$ -богатыми последовательностями.

Это резко отличает взаимодействие ДНК с КЛ от взаимодействия ДНК с олеиновой кислотой, которая с АТ-богатыми ДНК взаимодействует по «принципу узнавания» – 1 молекула на виток ДНК, а с СГ-богатыми – по «принципу насыщения» [11]. Более того, взаимодействие молекул полинуклеотидов ДНК с гидрофобными молекулами холестерина или олеиновой кислоты предотвращает образование их ассоциатов с ДНК [11], в то время как в присутствии КЛ наблюдается сильная ассоциация молекул полинуклеотидов ДНК. Это обстоятельство может быть обусловлено возможностью для каждой молекулы КЛ взаимодействовать одновременно с двумя молекулами полинуклеотида ДНК. Тот факт, что в наших экспериментах происходит ассоциация отрицательно заряженных молекул кардиолипина и ДНК, свидетельствует также о решающем вкладе гидрофобных и ван-дер-ваальсовых взаимодействий в комплексообразование между ДНК и кардиолипином и липидами вообще, что недавно было обнаружено при исследовании взаимодействия различных молекул ДНК и РНК с монослоями нейтрального или катионного липида на поверхности раздела вода – воздух [22].

Работа выполнена в Казанском федеральном университете (гранты Минобрнауки РФ – КФУ № Ф11-02, 2011 г. и бюджет № 12-26, 2012–2014 гг. и РФФИ 12-03-97089-р_поволжье_a) и химическом факультете Университета им. Мартина Лютера Галле-Виттенберг, Halle (Saale), Германия, при поддержке Фонда им. А. фон Гумбольдта, Бонн, Германия, грант № V-8121-(RUS)-1032332 (Р.И.).

Авторы благодарят профессора К. Циммера (Университет г. Йена, Германия) за предоставление полинуклеотидов ДНК, профессора В. Лоренца (Университет им. М. Лютера Галле-Виттенберг, Германия) за препарат кардиолипина, а также кандидата физико-математических наук А. ЭльКади (МГУ) и кандидата биологических наук А.С. Шмырину (НИИОПП РАМН, г. Москва) за помощь в экспериментах.

Summary

R.I. Zhdanov, G. Bischoff, M.Ya. Ibragimova. An Association of DNA Polynucleotides with Cardiolipin.

High-pressure liquid chromatography (HPLC) and atomic force microscopy have been used to study the interaction between DNA and cardiolipin. It has been found that complexes of DNA polynucleotides with cardiolipin have outcome times and peak forms on a chromatogram recorded with a chemosensor different from those of initial DNA. The crystals of DNA–cardiolipin associates have been obtained, which are much bigger than the initial DNA polynucleotides. It has been established that cardiolipin is able to crystallize with both (AT)- and (CG)-rich DNA sequences. This fact can be explained by the possibility for each cardiolipin molecule to interact simultaneously with two DNA double helices, which is due to the structural features of cardiolipin resulting in the formation of dense DNA agglomerates. The existence of cardiolipin-induced DNA association has been suggested.

Key words: cardiolipin, DNA-bound lipids, DNA polynucleotides, high-pressure liquid chromatography, atomic force microscopy.

Литература

1. *Bischoff G., Zhdanov R.I.* Lipidomic – lipids take part in complexity of genetic control // *Chemie Ingenieur Technik*. – 2002. – V. 74, No 5. – P. 714.
2. *Zhdanov R.I., Hombach-Klonisch S., Bischoff G.* Impact of Lipid-DNA Interaction // *Micro- and Nanostructures of Biological Systems* / Eds. G. Bischoff, H.-J. Hein. – Aachen, Germany: Shaker Verlag, 2005. – P. 133–159.
3. *Manzoli F.A., Muchmore J.H., Bonora B., Capitani S., Bartoli S.* Lipid-DNA interactions. 2. Phospholipids, cholesterol, glycerophosphorylcholine, sphingosine and fatty-acids // *Biochim. Biophys. Acta* – 1974. – V. 340, No 1. – P. 1–15.
4. *Duplus E., Glorian M., Forest C.* Fatty acid regulation of gene transcription // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 275, No 40. – P. 30749–30752.
5. *Struchkov V.A., Strazhevskaya N.B., Zhdanov R.I.* DNA-bound lipids of normal and tumor cells: retrospective and outlooks for functional genomics // *Bioelectrochemistry*. – 2002. – V. 58, No 1. – P. 23–30.
6. *Zhdanov R.I., Shmyrina A.S., Zarubina T.V., Mulyukin, A.L., El-Registan G.I., Haupt N., Kraus A., Lorenz W.* Nature of DNA-bound fatty acids in *Pseudomonas aurantiaca* // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2006. – V. 265, No 2. – P. 151–158.
7. *Houtkooper R.H., Vaz F.M.* Cardiolipin, the heart of mitochondrial metabolism // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2008. – V. 65, No 16. – P. 2493–2506.
8. *Kagan V.E., Tyurin V.A., Jiang J., Tyurina Y.Y., Ritov V.B., Amoscato A.A., Osipov A.N., Belikova N.A., Kapralov A.A., Kini V., Vlasova I.I., Zhao Q., Zou M.M., Di P., Svistunenko D.A., Kurnikov I.V., Borisenko G.G.* Cytochrome c acts as a cardiolipin oxygenase required for release of pro-apoptotic factors // *Nature Chem. Biol.* – 2005. – V. 1, No 4. – P. 223–232.
9. *Zhdanov R.I., Struchkov V.A., Dyabina O.S., Strazhevskaya N.B.* Chromatin-bound cardiolipin: the phospholipid of proliferation // *Cytobios.* – 2001. – V. 106, No 411. – P. 55–61.
10. *Тарасов Д.С., Ибрагимова М.Я., Изотова Е.Д., Акберова Н.И., Жданов Р.И.* Молекулярная динамика и свободная энергия связывания линолевой кислоты с ДНК в водном растворе // *Докл. РАН*. – 2012. – Т. 446, № 2. – С. 226–231.
11. *Zhdanov R.I., Strazhevskaya N.B., Jdanov A., Bischoff G.* A spectroscopic and surface plasmon resonance study of oleic acid/DNA complexes // *J. Biomol. Struct. Dyn.* – 2002. – V. 20, No 2. – P. 231–242.
12. *Farago O., Groenbech-Jensen N.* Computational and analytical modeling of cationic lipid-DNA complexes // *Biophys. J.* – 2007. – V. 92, No 9. – P. 3228–3240.
13. *Hansma H.G.* Surface biology of DNA by atomic force microscopy // *Annu. Rev. Phys. Chem.* – 2001. – V. 52. – P. 71–92.
14. *Винтер В.Г., Невзорова Т.А., Коновалова О.А., Салахов М.Х.* Применение атомно-силовой микроскопии для исследования ДНК-гидролизующей активности антител к ДНК // *Докл. РАН*. – 2005. – Т. 405, № 3. – С. 409–411.
15. *Коновалова О.А., Невзорова Т.А., Винтер В.Г., Салахов М.Х.* Оптимизация методики визуализации ДНК на атомно-силовом микроскопе Solver P47H // *Приборы и техника эксперимента*. – 2005. – № 6. – С. 110–114.
16. *Elkady A.S., Sebyakin Y., Gallyamov M., Moskovtsev A., Bischoff G., Shmyrina A., Zhdanov R.I., Khokhlov A.R.* DNA-lipid supramolecular complexes: structural and functional peculiarities as studied by scanning atomic force microscopy // *Micro- and Nanostructures of Biological Systems* / Eds. G. Bischoff, H.-J. Hein. – Aachen, Germany: Shaker Verlag, 2004. – P. 32–48.

17. *Раткин Л.* Современные достижения бионаноскопии // Наноиндустрия. – 2008. – № 6. – С. 46–48.
18. *Филонов А.С., Яминский И.В.* Зондовая микроскопия. Построение и обработка изображений // Сканирующая зондовая микроскопия / Отв. ред. И.В. Яминский. – 1997. – URL: http://www.nanoscopy.org/ebook/pag19_24.html.
19. *Галлямов М.О., Яминский И.В.* Нуклеиновые кислоты (АСМ-изображения) // Сканирующая зондовая микроскопия / Отв. ред. И.В. Яминский. – 1997. – URL: http://www.nanoscopy.org/ebook/Pag25_40.html.
20. *Murray M.N., Hansma H.G., Bezanilla M., Sano T., Ogletree D.F., Kolbe W, Smith C.L., Cantor C.R., Spengler S., Hansma P.K.* Atomic force microscopy of biochemically tagged DNA // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1993. – V. 90, No 9. – P. 3811–3814.
21. *Bustamante C., Rivetti C., Keller D.J.* Scanning force microscopy under aqueous solutions // Curr. Opin. Struct. Biol. – 1997. – V. 7, No 5. – P. 709–716.
22. *Michanek A., Yanez M., Wacklin H., Hughes A., Nylander T., Sparr E.* RNA and DNA association to zwitterionic and charged monolayers at the air-liquid interface // Langmur. – 2012. – V. 28, No 25. – P. 9621–9633.

Поступила в редакцию
17.07.12

Жданов Ренад Ибрагимович – доктор химических наук, профессор кафедры биохимии Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: zrenad@gmail.com

Бишофф Герлинда (Bischoff Gerlinde) – доцент химического факультета Университета им. Мартина Лютера, Галле-Виттенберг, Галле (Заале) Германия.

E-mail: gerlinde.bischoff@chemie.uni-halle.de

Ибрагимова Миляуша Якубовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник кафедры биохимии Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: Milyaushayakub@rambler.ru