

# ВЕСЦІ АКАДЭМІІ НАВУК БССР

---

СЕРЫЯ  
БІЯЛАГІЧНЫХ НАВУК

№ 5

АСОБНЫ АДЫТАК



---

Мінск 1990

В. М. НИКАНДРАУ, Г. У. ВАРАБ'ЕВА, Г. С. ЯНКОУСКАЯ,  
І. А. БАЛОЦІНА

## КАНФАРМАЦЫЙНЫЯ ПЕРАБУДОВЫ СТРЭПТАКІНАЗЫ ПРЫ ЗМЯНЕННЯХ САСТАВУ РАСТВОРАЛЬНІКА

Структурна-функцыянальная спецыфіка бялковага актыватара плазмінагену — стрэптакіназы (СК) застаецца раскрытай не да канца. Гэта датычыць і канфармацыйнай лабільнасці стрэптакіназы, пра што ў літаратуры ёсць толькі адзінкавыя паведамленні. Раней намі [1, 2] было паказана, што пры экстрэмальных значэннях рН, уздзеянні мацывіны, награванні ў малекуле СК, паводле даных спектраскапіі кругавога дыхраізму і трыптафанавай флуарэсцэнцыі, назіраюцца прыкметныя змяненні другаснай структуры і акружэння араматычных амінакіслотных рэшткаў. Аднак атрыманыя матэрыялы яшчэ не ствараюць цэласнай карціны малекулярнай арганізацыі СК.

Мэтай дадзенай работы з'явілася вывучэнне змяненняў другаснай і трацічнай структур малекулы СК пад уплывам нейтральнага электраліту — хларыду натрыю — у шырокім дыяпазоне канцэнтрацый, а таксама пры дзеянні рада арганічных растваральнікаў і дадэцылсульфату натрыю. Акрамя таго, улічваючы важную ролю для актыватарнай функцыі СК стану трыптафанзмяшчальных участкаў малекулы гэтага бялку [3], мы вывучылі ўплыў пералічаных фактараў на стан гэтых участкаў.

### МАТЭРЫЯЛЫ І МЕТАДЫ

У рабоце выкарыстоўвалі СК, выдзеленую з камерцыйных узораў (прэпарат цэліяза айчыннай вытворчасці) метадам храматаграфіі на калонцы з сарбентам, які ўяўляе сабой імабілізаваны на сефарозе 6В цыбакронавы блакітны F3GA [4]. Атрыманыя ўзоры былі гамагенныя пры электрафарэзе ў 7,5%-ным поліакрыламідным гелі пры рН 8,3 [5] і ў 12,5%-ным поліакрыламідным гелі ў прысутнасці дадэцылсульфату натрыю [3]. Удзельная актыўнасць ачышчаных узораў СК была не менш за 100 тыс. МАДз/мг бялку.

Актыўнасць СК вызначалі метадам лізісу фібрынавага згустка або лізісу фібрынавых пласцін, як падрабязна апісана намі раней [2, 6], канцэнтрацыю бялку вызначалі спектрафотаметрычна пры 280 нм, выкарыстоўваючы значэнне  $A_{1\text{см}}^{1\%} = 8,8$  [2].

Спектры кругавога дыхраізму здымалі на спектрапалярыметры Jasco J-20, як падрабязна апісана раней [2], у інтэрвалах даўжынь хваль 200—250 і 250—350 нм. Скорасць сканіравання ў дыяпазоне 200—250 нм складала 0,4 нм/с. Прыбор папярэдне калібравалі па D-10-камфарсульфонавай кіслаце і D-панталактону. Велічыню малярнай эліптычнасці разлічвалі, прымаючы сярэднюю масу амінакіслотных рэшткаў роўнай 133,6 [2]. Адносную долю элементаў другаснай структуры і параметры эфектыўных лагнармальных палос, якія апісваюць уклад араматычных амінакіслотных рэшткаў у спектры кругавога дыхраізму ў пептыднай вобласці, вызначалі па метаду [7]. Разлікі праводзілі на камп'ютэры «New-lett-Packard 9830» (ЗША) і на ЭВМ БЭСМ-6.

Спектры трыптафанавай флуарэсцэнцыі здымалі на спектрафлуарыметры Fica-55, як падрабязна апісана намі раней [8]. Вынікі па тушэнні флуарэсцэнцыі акрыламідам аналізавалі згодна з ураўненнем Штэрна—Фольмера. Рознасныя спектры абсорбцыі здымалі ў чатырохкветнай сістэме на спектрафотметры «Specord M-40». Усе даследаванні выкананы не менш чым чатыры разы. Разлік элементаў другаснай

структуры праводзілі па значэннях эліптычнасці, сярэднія з 4—5 вымярэнняў.

У рабоце выкарыстоўвалі акрыламід і рэагенты для поліакрыламіднага геля фірмы «Reanal» (Венгрыя), дадэцылсульфат натрыю, D-панталактон, D-10-камфарсульфонавую кіслату, цыбакронавы блакітны F3GA фірмы «Serva» (ФРГ), сефарозу 6В фірмы «Pharmacia» (Швецыя). Астатнія рэактывы былі айчынай вытворчасці маркі х. ч. Арганічныя растваральнікі ачышчалі перагонкай, а солі і акрыламід — перакрышталізацыяй.

### ВЫНІКІ І АБМЕРКАВАННЕ

Спектр кругавога дыхраізму СК у 0,6 М фасфатным буферы ў дальняй ультрафіялетавай вобласці характарызуецца адмоўным экстрэмумам пры 205—208 нм і плячом пры 215—220 нм (рыс. 1). У бліжэйшай УФ-вобласці спектр мае некалькі слабых адмоўных палос з экстрэмумамі пры 260, 267, 278 і 282 нм, якія адлюстроўваюць уклад аптычных пераходаў рэшткаў тыразіну і трыптафану. Разлік па рэперных спектрах паказаў, што малярная доля амінакіслотных рэшткаў у  $\alpha$ -спіральнай канфармацыі вагаецца ад 0,22 да 0,28.

**Уплыў хларыду натрыю.** Пры канцэтрацыі NaCl 0,2—0,5 М адзначаецца толькі згладжанасць спектраў кругавога дыхраізму ў бліжняй УФ-вобласці (не паказана) і некаторая тэндэнцыя да дэспіралізацыі (табл. 1). У 0,5 М растворы солі з'яўляюцца рознасныя спектры СК з экстрэмумамі пры 280 і 288 нм, абумоўленыя змяненнямі стану рэшткаў тыразіну і трыптафану (рыс. 2). Паколькі велічыня абсорбцыі пры 320 нм не павялічваецца, то, відаць, пры дадзенай канцэтрацыі солі агрэгаты малекул бялку не адбываецца.

Ва ўказаным дыяпазоне канцэтрацый хларыду натрыю параметры спектра трыптафанавай флуарэсценцыі практычна не змяняюцца (табл. 2), як і велічыня канстанты Штэрна—Фольмера тушэння флуарэсценцыі акрыламідам ( $M^{-1} \cdot s^{-1}$ ): у дыстыляванай (дэанізаванай) вадзе — 8,0, а ў 0,2—0,5 М NaCl — 7,7. Між тым раней намі [9] было выяўлена значнае павелічэнне ў 0,5 М NaCl велічыні  $[\eta]$  СК.

Пры даследаванні ўплыву на малекулу СК фактараў, якія выклікаюць дэнаатурацыю, намі было выказана дапушчэнне аб існаванні ў малекуле СК прынамсі дзвюх структурных абласцей [2]. Супастаўленне апісаных эфектаў мачавіны на другую, трацічную структуры СК і стан трыптафанзмяшчальных участкаў [2, 10] дазваляюць выявіць неадначасовае змяненне гэтых параметраў, што пацвярджае такое да-

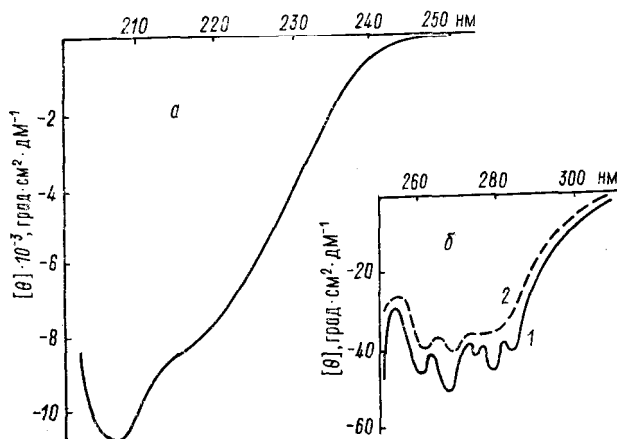


Рис. 1. Спектры кругавога дыхраізму стрэптакіназы ў дальняй (а) і бліжэйшай (б) ультрафіялетаваых абласцях у 0,06 М фасфатным буферы рН 7,4 (1) або 1,0 М растворы NaCl (2)

Таблица 1. Уплыў хлорыстага натрыю на велічыню малярных долей амінакіслотных рэшткаў у элементах другой структуры стрэптакіназы і параметры эфектыўных лагнармальных палос, якія апісваюць уклады араматычных амінакіслотных рэшткаў у яе спектры кругавога дыфракцыі

Канцэнтрацыя солі, М	Малярныя доли амінакіслотных рэшткаў					Параметры лагнармальных палос			
	$f_{\alpha}$	$f_{\beta\alpha}$	$f_{\beta\pi}$	$f_{\beta\text{выгн}}$	$f_{\pi}$	A	$\lambda_0$ , нм	$\Delta\lambda$ , кК	$\rho$
Дэіанізаваная вада	0,32	0,03	0	0,15	0,50	45	207	1,88	0,81
0,2—0,5	0,28	0,07	0	0,09	0,56	-13	224	1,84	1,08
						11	231	1,64	0,84
						35	208	2,56	0,48
1,0 5	0,26	0,12	0	0,11	0,51	-3	222	0,90	0,48
						8	229	1,57	0,77
						25	208	2,12	0,4
1,	0,29	0,07	0	0,12	0,52	4	232	0,90	1,70
						35	208	2,07	0,98
						-12	224	1,68	0,75
2,0	0,26	0,12	0	0,13	0,49	8	230	1,10	0,83
						28	208	2,09	0,80
						-14	224	2,19	1,90
						5	232	1,13	0,31

Заўвага. Тут і далей  $f_{\alpha}$ ,  $f_{\beta\alpha}$ ,  $f_{\beta\pi}$ ,  $f_{\beta\text{выгн}}$ ,  $f_{\pi}$  — доля амінакіслотных рэшткаў у  $\alpha$ -спіралях, антыпаралельных і паралельных  $\beta$ -структурах,  $\beta$ -выгинах і нэрэгулярных участках аднаведна; A,  $\lambda_0$ ,  $\Delta\lambda$ ,  $\rho$  — адпаведна амплітуда паласы ў град·см<sup>2</sup>·ДМ<sup>-1</sup>, яе становішча, паўшырыня і асіметрыя.

Таблица 2. Параметры спектраў трыптафанавай флуарэсцэнцыі стрэптакіназы ў растворах хларыду натрыю рознай канцэнтрацыі (n=5)

Канцэнтрацыя солі, М	$I_{\text{адн}}$	$\lambda_{\text{max}}$ , нм	$\Delta\lambda$ , нм
0	1,00	344±0,9	64±1
0,01	1,1±0,05	344±1,0	64±1
0,10	1,0±0,05	344±0,9	64±1
0,50	1,1±0,05	344±0,9	63±1
1,00	1,1±0,05	343±1,0	63±2
1,50	1,2±0,05	342±1,0	64±2

пушчэнне. Памянёная вышэй неадпаведнасць даных вісказіметрыі і спектраскапіі добра адпавядае гэтаму дапушчэнню. Відаць, адна з такіх абласцей (даменаў) адносна невялікая, змяшчае рэшткі трыптафану, характарызуецца цвёрдасцю.

Пры канцэнтрацыі 1—2 М соль мала ўплывае на другую структуру СК, але зніжае асіметрычнасць акружэння храмафорных груп (рыс. 1). У дыферэнцыяльным спектры абсорбцыі пры канцэнтрацыі NaCl больш за 1 М расце паглыннанне пры 320 нм (рыс. 2), што, відаць, адлюстроўвае агрэгачыю малекул СК. Магчыма, у сувязі з гэтым адбываецца некаторае павелічэнне доли  $\beta$ -структур у СК (табл. 1). Разам з тым калі агрэгачыя малекул бялку і адбываецца, то, мяркуючы па параметрах спектраў трыптафанавай флуарэсцэнцыі, становішча трыптафанзмяшчальных участкаў малекулы прыцыпова не змяняецца (табл. 2). Толькі значэнне канстанты Штэрна—Фольмера (М<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>) тушэння флуарэсцэнцыі акрыламідам памяншаецца ў 1,5 М NaCl да 6,2 пры 8,0 у дэіанізаванай вадзе. Гэта дазваляе лічыць, што ў выпадку ўтварэння агрэгатаў бялку ў дадзеных умовах не ўзнікае значных перашкод для кантакту трыптафанзмяшчальных участкаў з растваральнікам.

Уплыў арганічных растваральнікаў. Пры частковай замене вады

арганічнымі растваральнікамі характар спектра кругавога дыхраізму ў бліжэйшай УФ-вобласці захоўваецца, але ступень асіметрыі акружэння храмафораў узрастае (найбольш моцна — у гліцэрыне і дыаксане). У радзе метанол—прапанол з павелічэннем гідрафобнасці радыкалу ў цэлым спіралізуючае дзеянне спіртоў узрастае (рыс. 3). Частковая замена вады прыводзіць, як правіла, да павелічэння інтэнсіўнасці трыптафанавай флуарэсценцыі (асабліва ў этаноле і прапанале) і пашырэння

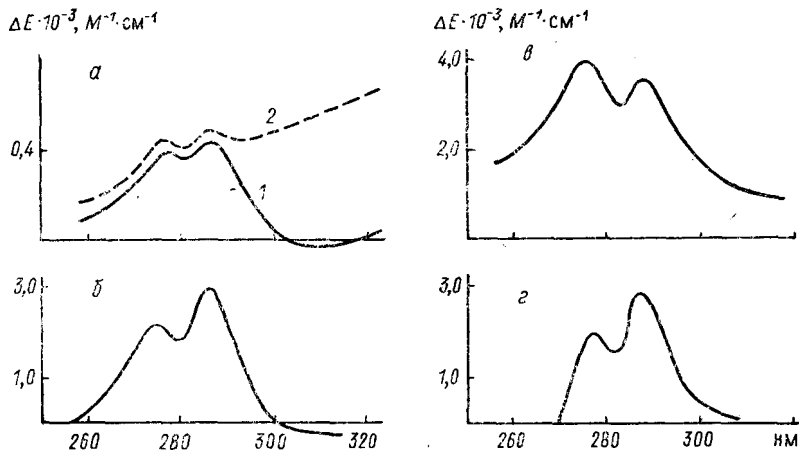


Рис. 2. Рознасныя спектры раствораў стрэптакіназы ў дэанізаванай вадзе пасля дадання хларыду натрыю (а) або ў 0,06 М фасфатным буферы рН 7,4 пасля частковага замяшчэння вады этыленгліколем (б), этанолам (в) або дыаксанам (г). Канцэнтрацыя стрэптакіназы  $2,2 \cdot 10^{-5}$  М. Канцэнтрацыя хларыду натрыю 0,5 М (1) і 1,0 М (2)

спектра, што найбольш моцна выражана ў аднаатамных аліфатычных спіртах (табл. 3).

Частковая замена вады арганічнымі растваральнікамі выклікае таксама з'яўленне рознаснага спектра абсорбцыі з экстрэмамі пры 277 і 286—287 нм (рыс. 2). У прысутнасці этанола (але не этыленгліколю або дыаксану) адзначан адначасовы рост абсорбцыі пры 320 нм, што можа сведчыць аб утварэнні агрэгатаў.

У дадзенай частцы работы намі выкарыстаны растваральнікі рознай прыроды, якія змешваюцца з вадой. Характэрна, што пры гэтым змяненні структуры малекулы адбываюцца па-за залежнасцю ад здольнасці выкарыстаных растваральнікаў да сальвафобных узаемадзеянняў згодна з класіфікацыяй А. Рау [11]. Гэта, відаць, пацвярджае справядлівасць меркавання [12] пра тое, што дзеянне арганічных растваральнікаў не заўсёды парушае гідрафобныя ўзаемадзеянні ў бялковых глобулах. Сапраўды, гліцэрына і дыаксан — злучэнні, якія рэзка адрозніваюцца па раду ўласцівасцей, у тым ліку па здольнасці да сальвафобных узаемадзеянняў — аказваюць блізкае дзеянне на структуру СК. Відаць, яно рэалізуецца па розных механізмах. Так, гліцэрына з'яўляецца палярным растваральнікам, які мае значную вязкасць: у 30%-нага воднага раствору гліцэрыны яна ў 2,5 раза вышэйшая, чым у вады. Магчыма, гэта вядзе да абмежавання актыўнасці вады — фактара, які садзейнічае стабілізацыі бялкоў у растворах паліёлаў [13]. Увядзенне ж у раствор бялку больш гідрафобнага дыаксану здольна зніжаць энергію фальватацыі. Відаць, менавіта ў сувязі з гэтым дыаксан не выклікае агрэгатыі.

У цэлым радзе выпадкаў, у тым ліку пры дзеянні этанола, адбываецца выключэнне малекул бялку з раствору ў прысутнасці арганічных растваральнікаў. У выніку фарміруюцца агрэгаты. Гэта з'ява, відаць,

мога абумовіць узрастанне ўпарадкаванасці структуры СК. Пры частковай жа замене вады дыаксанам мы можам дапусціць умацненне электростатычных узаемадзеянняў у малекуле бялку і страту структурнай рухомасці. У такім выпадку, магчыма, будзе назірацца карціна, падобная да той, што мае месца для бялкоў у няводных растваральніках [14], хоць разгледжаная намі сістэма і адрозніваецца прынцыпова ад падобных растваральнікаў.

**Уплыў дадэцылсульфату натрыю.** У канцэтрацыі  $10^{-4}$  М (ніжэй за

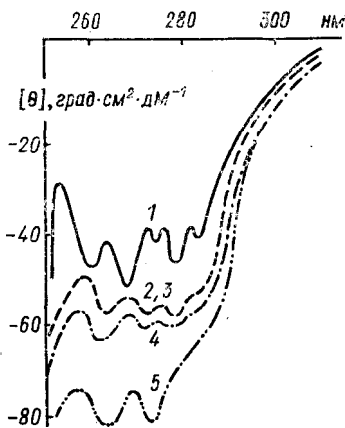


Рис. 3. Спектры круговаго дыхраізму стрэптакіназы ў бліжэйшай ультрафіялетавай вобласці ў 0,06 М фасфатным буферы рН 7,4 (1) і пры 30% -ным замяшчэнні вады метанолам (2), этанолам (3), прапанолам (4), гліцэрынай або дыаксанам (5)

крытычную кропку міцэлаўтварэння) дэтэргент не ўплывае на размеркаванне элементаў другаснай структуры. Разам з тым назіраецца павелічэнне малярнай эліптычнасці і зрух асобных палос у спектрах круговаго дыхраізму ў бліжняй УФ-вобласці (табл. 4).

Мяркуючы па параметрах спектраў трыптафанавай флуарэсценцыі, стан трыптафанзмяшчальных участкаў СК не змяняецца. Пры больш высокай канцэтрацыі дэтэргенту павялічваецца  $\alpha$ -спіральнасць СК, назіраецца тушэнне флуарэсценцыі з тэндэнцыяй да гіпсахромнага зруху з-за магчымага абмежавання даступнасці трыптафанаў растваральніку. Адначасовае пашырэнне спектра флуарэсценцыі, відаць, адлюстроўвае ўзрастанне ступені гетэрагеннасці трыптафанавых рэшткаў. У той жа час, мяркуючы па спектру круговаго дыхраізму ў бліжэйшай УФ-вобласці, цвёрдасць трацічнай структуры СК памяншаецца. Відаць, гэта з'яўляецца вынікам аслаблення гідрафобных узаемадзеянняў у малекуле СК. Павелічэнне ж долі  $\alpha$ -спіралі пры гэтым добра адпавядае вядомым фактам аб павелічэнні ўпарадкаванасці трацічнай другаснай структуры бялкоў пры разупарадкаванасці трацічнай [15].

Такім чынам, выяўленыя адрозненні ў дзеянні хларыду натрыю на

Табліца 3. Уплыў частковай замены вады (30 аб.%) арганічнымі растваральнікамі на велічыню малярных долей амінакіслотных рэшткаў стрэптакіназы ў розных элементах яе другаснай структуры і на параметры спектраў трыптафанавай флуарэсценцыі ( $n=4$ )

Растваральнік	$f_{\alpha}$	$f_{\beta a}$	$f_{\beta n}$	$f_{\beta \text{выгн}}$	$f_{\pi}$	$I_{\text{адн}}$	$\lambda_{\text{max}}$ , нм	$\Delta\lambda$ , нм
0,6 М фасфатны буфер рН 7,4	0,20	0,13	0	0,13	0,54	1,0	343±2	64±1
Метанол	0,29	0,09	0	0,11	0,51	1,2±0,2	342±2	68±1
Этанол	0,24	0,13	0	0,16	0,47	1,4±0,1	343±1	68±1
Прапанол	0,37	0,08	0	0,14	0,41	1,7±0,1	343±1	68±1
Этыленгліколь	0,34	0,03	0	0,08	0,55	1,2±0,1	340±1	65±1
Гліцэрына	0,29	0,06	0	0,12	0,53	1,2±0,2	344±1	65±1
Дыаксан	0,27	0,09	0,01	0,13	0,50	1,1±0,1	342±1	68±2

Таблица 4. Уплыў дадэцылсульфату натрыю на велічыню малярных долей амінакіслотных рэшткаў стрэптакіназы ў розных элементах яе другой структуры, на велічыню малярнай эліптычнасці стрэптакіназы ( $\text{град}\cdot\text{см}^2\cdot\text{ДМ}^{-1}$ ) у араматычнай частцы спектра круговага дыхраізму і параметры спектраў трыптафанавай флуарэсценцыі

Канцэнтрацыя дэтэр-гента, М	$f_{\alpha}$	$f_{\beta\alpha}$	$f_{\beta\pi}$	$f_{\beta\text{выгн}}$	$f_{\text{H}}$	$-\langle\theta\rangle_{277}$	$-\langle\theta\rangle_{284}$	$I_{\text{адн}}$	$\lambda_{\text{max}}$ , нм	$\Delta\lambda$ , нм*
0	0,23	0,09	0	0,13	0,55	$60\pm 1,0$	$38\pm 4,0$	1,0	$343\pm 1$	$65\pm 1$
$10^{-4}$	0,21	0,08	0	0,13	0,58	$70\pm 7,0^*$	$43\pm 6,0$	$1,0\pm 0,10$	$342\pm 1$	$64\pm 1$
$10^{-3}$	0,28	0,05	0	0,12	0,55	$40\pm 6,0^*$	$28\pm 5,0$	$0,8\pm 0,15$	$342\pm 2$	$69\pm 1$
$10^{-2}$	0,29	0	0	0,09	0,62	$52\pm 6,0$	экстрэмум адсутніч.	$0,7\pm 0,15$	$341\pm 1$	$63\pm 1$

\* Становіцца паласы экстрэмуму ссоўваецца да 280 нм, колькасць назіранняў пры даследаванні спектраў круговага дыхраізму ў бліжэйшай УФ-вобласці і трыптафанавай флуарэсценцыі раўняецца адпаведна 4 і 5.

спектральна рэгіструемыя параметры другой, трацічнай структур, стан трыптафанзмяшчальных участкаў і на гідрадынамічныя ўласцівасці СК у цэлым добра адпавядаюць дапушчэнню наяўнасці ў малекуле СК некалькіх структурных абласцей (даменаў). Пры гэтым трыптафанавыя рэшткі лакалізаваны ў адносна невялікай, структурна ўстойлівай, негідратуемай вобласці.

Дзеянне хларыду натрыю і арганічных растваральнікаў на СК раскрывае яшчэ адну цікавую асаблівасць яе малекулы. Так, пры высокіх канцэнтрацыях солі і дзеянні асобных арганічных растваральнікаў, відаць, утвараюцца аграгаты. Яны прыныпова адрозніваюцца ад тых, якія фарміруюцца пры працяглым захоўванні раствораў СК [16]: апошнія характарызуюцца значным зніжэннем актыўнасці СК. У той жа час пры дзеянні ўсіх выкарыстаных арганічных растваральнікаў і 1—5 М хларыду натрыю мы назіралі павелічэнне актыватарнай функцыі СК [6, 17]. Значыць, спантаннае ўтварэнне аграгатаў ідзе, відаць, па іншаму механізму, чым ініцыраванае змяненнем гідратнай абалонкі глобулы СК, і закранае спецыфічны ўчастак, які дэтэрмінуе яе функцыю.

Захаванне актыўнасці СК пры дзеянні пералічаных фактараў на фоне адсутнасці рэзкіх змяненняў стану трыптафанзмяшчальных участкаў робіць вельмі прывабным раней выказанае намі меркаванне аб важнай ролі гэтых участкаў для спецыфічнай функцыі бялку. Гэта падмацоўваецца і вынікамі хімічнай мадыфікацыі рэшткаў трыптафану ў СК [3]. Аднак маюць месца і выпадкі захавання актыўнасці СК пры рэзкім парушэнні структуры трыптафанзмяшчальных участкаў — у 8 М мачавіне [2]. Таму пытанне пра тое, ці выконвае менавіта «цвёрдая» трыптафанзмяшчальная вобласць СК яе спецыфічную функцыю, патрабуе асабліва паглыбленага вывучэння.

## Summary

The state of secondary and tertiary streptokinase structures and tryptophan-containing sites of streptokinase molecule were investigated by circular dichroism spectroscopy, intrinsic tryptophan fluorescence and difference spectroscopy under the action of NaCl (0.2—2.0 M), sodium dodecylsulfate ( $10^{-4}$ — $10^{-2}$  M) and after partial (30% v/v) replacement of water by organic solvents. The specificities of the native streptokinase structure are discussed. It is suggested that there are at least two structural regions in the streptokinase molecule.

## Літаратура

1. Nikandrov V. N., Vorobyova G. V., Garbuz N. I., Golubovich V. P. // 8th Intern. Biophys. Congress: Final programme and book of abstracts, Bristol, 1984. P. 66.

2. Нікандраў В. М., Вараб'ёва Г. У., Янкоўская Г. С. і інш. // Весці АН БССР. Сер. біял. навук. 1986. № 6. С. 47—52.

3. Никандров В. Н., Казючиц О. А. // Биохимия. 1988. Т. 53, № 3. С. 508—515.
4. Скоупс Р. Методы очистки белков. М., 1985.
5. Davis B. J. // Ann. NY Acad. Sci. 1964. Vol. 121 (2). P. 404—423.
6. Никандров В. Н., Пыжова Н. С., Вотяков В. И. // Вопр. мед. химии. 1987. Т. 32, № 1. С. 84—87.
7. Болотина И. А., Лугаускас В. Ю. // Молек. биол. 1985. Т. 19. С. 1409—1421.
8. Нікандраў В. М., Вараб'ёва Г. У. // Весці АН БССР. Сер. біял. навук. 1984. № 5. С. 74—78.
9. Никандров В. Н., Воробьева Г. В., Демидчик Н. В., Казючиц О. А. // Энзимология тромболитиса и стрептокиназа. Минск, 1982. С. 47—53.
10. Никандров В. Н., Воробьева Г. В., Янковская Г. С. // VI конф. по спектроскопии биополимеров: Тез. докл. Харьков, 1988. С. 222—223.
11. Ray A. // Nature. 1971. Vol. 231. P. 313—315.
12. Брандс Дж. Ф. // Структура и стабильность биологических макромолекул. М., 1973. С. 174—254.
13. Monsan P., Combes D. // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1986. Vol. 434. P. 48—60.
14. Klibanov A. M. // Chem. tech. 1986. Vol. 16. P. 354—359.
15. Бреслер С. Е., Кушнер В. П., Френкель С. Я. // Биохимия. 1959. Т. 24. С. 685—696.
16. Gerlach D., Kohler W. // Zbl. Bakt. Hyg. 1 Abt. Orig. 1979. Bd 244. S. 222—228.
17. Nikandrov V. N., Vorobyova G. V., Pyzhova N. S. // Molec. cell. regulat. enzym. activity. Second Intern. Meeting: Abstracts. Halle; Wittenberg, 1986. P. 140.

*Беларускі навукова-даследчы інстытут  
эпідэміялогіі і мікрабіялогіі  
Міністэрства аховы здароўя БССР*

*Паступіў у рэдакцыю  
20.03.90*