



УДК 577.214.6

## ДНК: СВЕРХСПИРАЛИЗАЦИЯ И ОБРАЗОВАНИЕ НЕКАНОНИЧЕСКИХ СТРУКТУР

Ю. С. Лазуркин

ДНК в клетке функционирует в кольцевом замкнутом, отрицательно сверхспирализованном состоянии. Петли ДНК, наблюдаемые в хромосомах как эукариотических, так и прокариотических организмов и обусловленные замыканием с помощью белков, топологически эквивалентны кольцевым ковалентно замкнутым молекулам. Сверхспирализация ДНК выполняет важную биологическую роль как в прокариотических [1], так и эукариотических [2], клетках, существенно влияя на ход основных генетических процессов, в частности на репликацию [1] и транскрипцию [1, 2]. Предположения о механизме этого влияния на первых порах были основаны на том, что сверхспирализация облегчает локальное раскрытие двойной спирали, образование однонитевых участков в ДНК.

Однако за последние годы положение в этой области существенно изменилось. Было доказано, что под влиянием сверхспирализации в природных ДНК могут образовываться также альтернативные, неканонические структуры, не существующие в несверхспирализованных ДНК в физиологических условиях, такие, как кресты, левоспиральная Z-форма или недавно обнаруженная H-форма. Естественно, что к этим структурам в настоящее время привлечено пристальное внимание и физиков и биологов, высказываются многочисленные предположения об их биологической роли как сигналов, узнаваемых и используемых регуляторными белками. В настоящем кратком обзоре мы сначала остановимся на некоторых аспектах сверхспирализации ДНК как движущей силы формирования неканонических структур, а затем рассмотрим имеющиеся данные о закономерностях образования конкретных неканонических структур.

**Особые свойства сверхспиральных молекул ДНК.** Сверхспирализация является наиболее эффективным, а иногда и единственным фактором, вызывающим образование неканонических структур в ДНК. Здесь мы остановимся на некоторых аспектах этого вопроса (подробнее о сверхспирализации ДНК см. [3]). ДНК в сверхспиральном состоянии обладает повышенной свободной энергией, источником которой является гидролиз АТФ, происходящий при работе фермента ДНК-гиразы, создающего отрицательную сверхспирализацию. Именно эта энергия и может быть использована для образования различных неканонических структур, обладающих повышенной по сравнению с регулярной В-формой энергией. Это, однако, могут быть только такие структуры, образование которых в некоторой области кольцевой замкнутой молекулы вызывает релаксацию напряжений в остальной части молекулы. При этом недокрутка двойной спирали локализуется в месте образования креста, Z-формы, локального расплетания и т. п., и энергия сверхспирализации уменьшается.

Помимо того, что сверхспирализация является особой формой запасания энергии в молекуле — в виде энергии ее изгиба и круче-

ния, необходимо отметить и вторую ее важную особенность, которая обеспечивает своеобразный механизм дальнего действия — передачу сигнала на неограниченное расстояние вдоль молекулярной цепочки. Действительно, если молекула сверхспирализована, то это сказывается на ее состоянии в любой точке. Нарушение целостности хотя бы одной из цепочек сразу снимает напряжение сверхспирализации во всей молекуле. Образование неканонической структуры или локальное расплетание двойной спирали в каком-либо месте молекулы сразу же сказывается на состоянии всей молекулы — в ней уменьшаются сверхспиральные напряжения и падает вероятность образования других неканонических структур. При исчезновении неканонической структуры происходит обратный процесс — возрастание сверхспиральных напряжений. Это означает, что особые, регуляторные последовательности в ДНК, взаимодействующие со специфическими белками, не обязательно должны быть расположены в непосредственной близости к местам, на которые они должны оказывать влияние. Например, энхансеры (усилители) транскрипции могут быть удалены на значительное расстояние от мест инициации транскрипции, что и имеет место в действительности. В линейных молекулах ДНК не существует механизмов для такой дальнейшей передачи сигнала.

Кроме того, изменение напряжений сверхспирализации в молекуле изменяет ее пространственную упаковку; при локальном образовании какой-либо неканонической структуры вся кольцевая замкнутая молекула становится менее компактной, ее электрофоретическая подвижность в геле падает. На этом основан наиболее эффективный метод исследования подобных переходов — метод двухмерного гель-электрофореза. Образование неканонических структур в ДНК требует некоторого достаточно высокого абсолютного значения плотности сверхвитков  $\sigma$ , характеризующей степень сверхспирализации. Помимо этого, каждая данная неканоническая структура может образоваться лишь в области, обладающей специфической нуклеотидной последовательностью. Кресты — лишь в области обращенных повторов — палиндромов; образование Z-формы наиболее вероятно в области альтернирующих пурин-пиримидиновых последовательностей, а H-формы — в области гомопурин-гомопиримидиновых последовательностей.

**Крестообразные структуры.** Практически во всех фаговых и плазмидных ДНК, для которых известна нуклеотидная последовательность, имеются палиндромы, необходимые для образования крестообразных структур. Пример такого природного палиндroma в линейной и крестообразной формах приведен на рис. 1. В центре палиндroma обычно имеется несколько оснований, не дающих комплементарного спаривания и поэтому образующих петли в крестообразной форме (в данном случае в каждую петлю входит пять оснований). Свободная энергия, необходимая для образования креста (считая, что он содержит шесть концов спиральных участков), может быть оценена как  $3F_s + \nu \Delta F$ , где  $F_s$  — свободная энергия инициации раскрытой области,  $\nu$  — число оснований в петле,  $\Delta F$  — разность свободных энергий раскрытой пары и пары, входящей в двойную спираль [4, 5]. Эта величина близка к 20 ккал/моль, поэтому вероятность образования креста независимо от его размеров в линейной несверхспиральной ДНК исчезающе мала ( $\sim 10^{-15}$  [5]). Однако простой расчет выигрыша в свободной энергии сверхспирализации показал [6], что в сверхспиральной ДНК достаточно протяженные палиндромы (длиной не менее  $\sim 20$  пар нуклеотидов) могут образовывать кресты при реально наблюдающихся значениях плотности сверхвитков. Статистико-термодинамическая теория этого явления позволила получить количественные предсказания о зависимости вероятности образования креста от размеров палиндroma, плотности сверхвитков и температуры [5, 7, 8]. Эти предсказания были подтверждены на опыте [9, 10]. Кресты были обнаружены в фаговых и плазмидных ДНК с помощью эндонуклеазы S1, специфичной к одонитевым участкам ДНК. Гидролиз происходил в цент-

ре палиндрома, где должны были находиться петли креста, причем это наблюдалось лишь при достаточно высокой плотности сверхвитков, когда в соответствии с теорией должны были образовываться крестообразные структуры. Использование белка-фермента могло, однако, облегчать образование креста, смещая равновесие в его сторону [11]. Поэтому потребовалось применение независимого метода для доказательства того, что крестообразная структура образуется спонтанно, при тех же степенях сверхспирализации. Это и было сделано в работе [12].

Поскольку обычно область, где образуется та или иная неканоническая структура, мала по размерам в сравнении со всей молекулой, такие методы исследования, как электронная микроскопия или метод кругового дихроизма, оказываются непригодными, и одним из основных здесь стал метод двумерного электрофореза; он и был использован в [12]. Образец ДНК разделяли сначала в первом направлении (в агарозном или смешанном полиакриламид-агарозном геле) на

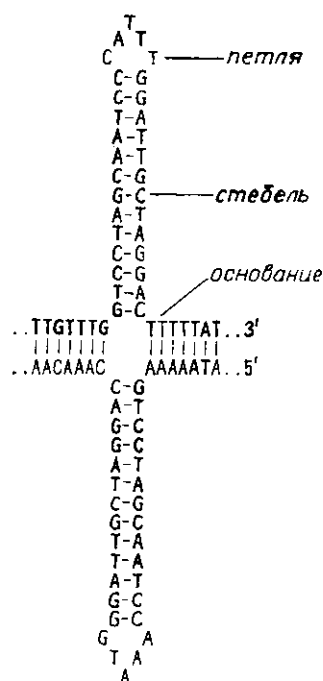
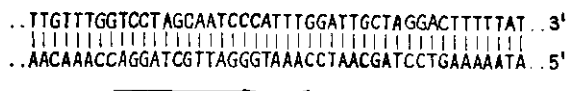


Рис. 1. Главный палиндром плазмиды *pAO3* в линейной (внизу) и крестообразной формах.

Fig. 1. Alternative structure of the palindrome of *pAO3* plasmid.



полосы, содержащие отдельные топоизомеры. Чем выше число сверхвитков топоизомера, тем быстрее он движется в электрическом поле. Если, начиная с какого-то топоизомера с достаточно большим числом сверхвитков, в молекулах образовался крест (или иная неканоническая структура), подвижность таких топоизомеров уменьшается скачком, и соответствующие им полосы оказываются в области полос более низких топоизомеров. Затем проводили электрофорез во втором, перпендикулярном первому, направлении, но уже с добавлением в раствор интеркалятора (бромистого этидия или хлорокина), уменьшающего степень отрицательной сверхспирализации настолько, что кресты (или другие неканонические структуры) исчезали. Поэтому во втором направлении полосы топоизомеров располагаются строго в соответствии с числом сверхвитков. Это разрешает всю картину и позволяет установить, при какой плотности сверхвитков (или в каком интервале плотностей сверхвитков) произошло образование неканонической структуры и какова величина сброса числа сверхвитков, который при этом произошел. Такие сведения дают информацию относительно термодинамики соответствующего перехода, а также помогают (в сочетании с другими методами) установить природу образовавшейся структуры. Характерная картина двумерного электрофореза приведена на рис. 2 [13]. Величина сброса числа сверхвитков в данном случае около 4, поскольку топоизомер с 10 сверхвитками, содержащий крест, обладает примерно такой же подвижностью, что и топоизомер с 6 сверхвитками. С другой стороны, если при образовании креста из

двойной спирали уходят  $m$  пар оснований, то сброс числа сверхвитков должен составлять величину  $\approx m/10$ ; в рассматриваемом примере эта величина немного превышает 3; возможные причины расхождения анализируются в [12, 14].

Регулярные альтернирующие пурин-пиримидиновые последовательности  $d(G-C)_n \cdot d(G-C)_n$  и  $d(A-T)_n \cdot d(A-T)_n$  также представляют собой совершенные палиндромы и, следовательно, в принципе могут образовывать крестообразные структуры. Однако первая из них явля-

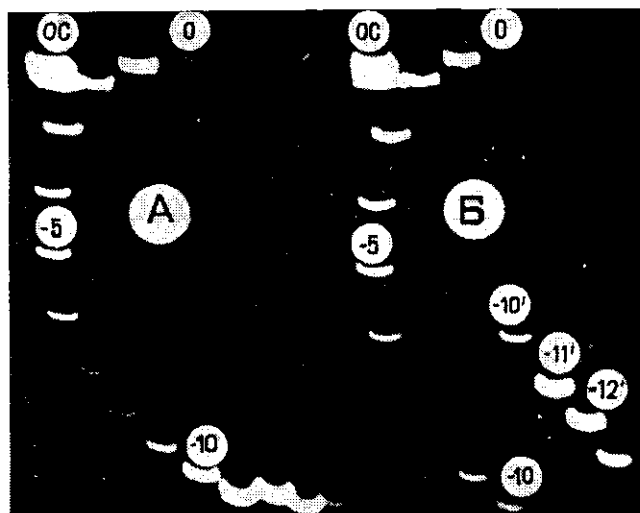


Рис. 2. Картина двухмерного гель-электрофореза ДНК плазмиды *pAO3* при температуре около  $6^\circ\text{C}$  [13]: *A* — электрофореграмма препарата, не содержащего крестообразных структур; *B* — топоизомеры с числом сверхвитков  $-10$ ,  $-11$ ,  $-12$  и т. д. при форе-резе в первом направлении (сверху вниз) содержали кресты (полосы  $-10'$ ,  $-11'$ ,  $-12'$ ...). Второе направление форе-реза — слева направо. Цифры у полос — номера топоизомеров. *OC* — открытые кольцевые молекулы.

Fig. 2. The two-dimensional gel electrophoresis picture for *pAO3* DNA at temperature about  $6^\circ\text{C}$  [13]: *A* — a sample without cruciforms; *B* — topoisomers without cruciforms and with cruciforms (starting from  $-10$ ) while separated in the first direction (from top to bottom). While separated in the second direction (from left to right), the sample did not contain any cruciforms due to relaxation of superhelical stress by intercalating drug chloroquine. Figures mean the order numbers of topoisomers. *OC* means nicked molecules.

ется классическим примером последовательности, переходящей при повышении сверхспиральной плотности в *Z*-форму [11]. Относительно второй недавно было показано, что, будучи включенной в сверхспиральную плазмиду, она легче переходит в крестообразную форму, причем при сравнительно низких абсолютных значениях сверхспиральной плотности [14—16]. Поведение таких последовательностей представляет существенный интерес, поскольку они встречаются и в природных ДНК, например в функционально важных местах хроматина *Xenopus'a* [15].

Образование и разрушение крестообразных структур характеризуется своеобразной, очень медленной кинетикой [12, 13]. Времена релаксации здесь могут достигать очень больших значений, составляя при комнатной температуре десятки часов для крестов с длиной стебля 13 пар нуклеотидов, как в рассмотренном примере. Кинетическая теория этого явления [17] позволила понять природу такой медленной релаксации крестов, предсказала количественную зависимость времени релаксации  $\tau$  от сверхспиральной плотности для крестов разной величины. Опыт [13] находится в удовлетворительном согласии с теорией. Теория рассматривает кинетику процессов возникновения и исчезновения крестов в сверхспиральной ДНК. Медленность исчезновения креста объясняется тем, что каждый элементарный шаг этого процес-

са заключается в переходе двух нуклеотидных пар из стеблей креста в основную спираль, а это сопряжено с возрастанием энергии сверхспирализации без изменения энергии креста. Более вероятен обратный переход. Такое случайное блуждание продолжается очень долго, пока в какой-то момент крест не достигнет столь малых размеров (длина шпильки  $\sim 5$  пар нуклеотидов), что быстро разрушится, и образуется гладкая двойная спираль. Медленной стадией процесса образования креста является, вероятно, флуктуация, при которой возникает довольно обширная расплавленная область, достаточная для формирования петель креста и устойчивых стеблей, которые потом быстро вырастают до конечной своей длины. Время релаксации для каждого креста проходит через максимум при значении  $\sigma$ , отвечающем середине перехода гладкая спираль—крест.

В отличие от исследованных природных крестов, кинетика образования и распада крестов из последовательности  $d(A-T)_n \cdot d(A-T)_n$  является сравнительно быстрой [14, 15].

**Z-форма.** Переход последовательностей  $d(G-C)_n \cdot d(G-C)_n$  разной длины в Z-форму наблюдался под влиянием сверхспирализации методом двухмерного гель-электрофореза [11], а также с помощью анти-Z антител [18]. В линейной ДНК в физиологических условиях Z-форма никогда не возникает (подробнее о Z-форме см. [19]).

Сброс числа сверхвитков при образовании Z-формы в области альтернирующей GC-последовательности должен составлять величину  $\approx 1,8 m/10$ , (где  $m=2n$ ), поскольку здесь происходит не только выключение из двойной спирали  $m$  пар оснований, но и их переход в левоспиральную форму с 12 парами нуклеотидов на виток. Хорошее совпадение сброса, наблюдавшегося на опыте, с этой величиной [11] послужило добавочным доказательством перехода вставки именно в Z-форму. В этом случае в отличие от крестообразной структуры разрывы под влиянием эндонуклеазы S1 возникали не в центре вставки, а по ее краям, на границах между B- и Z-структурами [20].

Второй из альтернирующих пурин-пиримидиновых последовательностей, изученных с помощью двухмерного электрофореза, стала последовательность  $d(G-T)_n \cdot d(A-C)_n$ , в которой также был обнаружен переход в Z-форму под действием сверхспирализации. При этом было обнаружено, что во вставках значительной длины (в [21] длина вставки составляла 60 пар нуклеотидов) B—Z-переход происходит в две стадии. Сначала в Z-форму переходит кооперативно часть вставки; это вызывает такой спад напряжений сверхспирализации, что процесс B—Z-перехода прекращается. Остальная часть последовательности переходит в Z-форму постепенно, некооперативно, только по мере увеличения плотности сверхвитков в плазмиде.

В теоретической работе по термодинамике B—Z-перехода в сверхспиральных ДНК [22] было получено количественное объяснение этого явления, и из опытов с обеими изученными альтернирующими пурин-пиримидиновыми последовательностями получены оценки энергетических параметров B—Z-перехода. Энергия B—Z-границы оказалась равной  $F_j=4-5$  ккал/моль, причем точность определения не позволяет пока установить различны ли ее значения для разных последовательностей. Уточненные значения величины  $\Delta F_{BZ}$  — разности энергий одной пары оснований в Z- и B-формах оказались равными: для  $d(G-C)_n \cdot d(G-C)_n$ -последовательности  $\sim 0,3$  ккал/моль, для  $d(G-T)_n \cdot d(A-C)_n$  —  $\sim 0,5 \div 0,6$  ккал/моль. Предварительная оценка этой величины для последовательности  $d(A-T)_n \cdot d(A-T)_n$  приближается к 1 ккал/моль, что объясняет, в частности, тот факт, что эта последовательность легче переходит в крестообразную, чем в Z-форму. Большая энергия B—Z-границы делает переход из B- в Z-форму наиболее кооперативным из всех до сих пор изученных конформационных переходов в ДНК. Два вида исследованных регулярных альтернирующих пурин-пиримидиновых последовательностей часто встречаются в природных ДНК: последовательность  $d(G-C)_n \cdot d(G-C)_n$  — в клетках прокариот, а последова-

тельность  $d(G-T)_n \cdot d(A-C)_n$  — в эукариотических клетках. Она найдена практически во всех исследованных геномах эукариот [19].

Как показывают эксперименты [23, 24], нерегулярные последовательности оснований также могут переходить при определенных условиях в Z-форму. Так, в работе [24] было показано, что олигонуклеотид с последовательностью GCTAGC, где цитозины бромированы или метилированы по C-5, кристаллизуется в виде левоспирального комплекса. Экспериментальное изучение влияния последовательности оснований на энергетику В—Z-перехода было начато недавно [25]. В работе [26] была построена статистико-механическая теория В—Z-перехода в ДНК с произвольной последовательностью. После экспериментального определения параметров теории, которое еще не завершено к настоящему времени, мы получим возможность предсказывать, какие участки ДНК могут переходить в Z-форму под действием отрицательной сверхспирализации.

**Структура гомопурин-гомопиримидиновых последовательностей.** Такие сравнительно протяженные участки, где в одной нити находятся только пуриновые (А и G), а в другой — только пиримидиновые (Т и С) основания широко распространены в эукариотических ДНК. Они распределены в ДНК не случайно, а обычно фланкируют гены, располагаясь перед 5'-концом. Эти последовательности вызывают в последнее время особый интерес, так как при пониженных значениях рН и в сверхспиральных ДНК они оказываются гиперчувствительны к гидролизу нуклеазой S1 [30] и некоторыми другими ДНКазами. Структура таких областей в сверхспиральных ДНК до сих пор не установлена, хотя этому вопросу был посвящен ряд исследований [27—29]. Недавно одна из таких последовательностей —  $d(G-A)_{16} \cdot d(T-C)_{16}$ , выделенная из генома морского ежа в составе более длинного фрагмента, была клонирована в сверхспирализованной плазмиде и детально исследована методом двухмерного гель-электрофореза [30—32]. При этом был обнаружен структурный переход, происходивший при повышении сверхспиральной плотности. В отличие от случаев образования крестообразной или Z-формы значение сверхспиральной плотности, при котором наблюдался переход, зависело от рН среды. Чем ниже рН, тем легче происходит этот конформационный переход. Так, при рН 7,0 переход происходил лишь при  $-\sigma=0,08$ , т. е. при сверхспирализации, превышающей обычно наблюдаемую в физиологических условиях. При рН 6,0 переход наблюдался уже при  $-\sigma=0,055$ , а при рН 4,3 — происходил и без участия сверхспирализации. В то же время сброс числа сверхвитков отвечал во всех случаях выключению из двойной спирали участка из 32 пар нуклеотидов, как при образовании креста. Сравнение этих данных с теорией, развитой в [30], позволило сделать определенные выводы относительно возможной структуры (названной авторами H-формой), возникающей в изученной последовательности  $d(G-A)_n \times \times d(T-C)_n$  при высоких плотностях сверхспирализации и/или низких рН. Она должна содержать одно протонированное основание на четыре пары нуклеотидов. Этому условию могут соответствовать разные модели. Наиболее вероятная структура [31] представлена на рис. 3. Она содержит трехнитевую шпильку, образованную двумя гомопиримидиновыми и одной гомопуриновой нитями. Одна часть пуриновой нити не входит в спираль и должна быть доступна действию S1, обеспечивая гиперчувствительность этой структуры. Эта структурная модель взята из данных работы [33] с синтетическими полинуклеотидами и нуждается в дальнейшей проверке. Особый интерес представляет исследование структурного перехода в других гомопурин-гомопиримидиновых трактах.

В настоящем обзоре мы продемонстрировали богатые и разнообразие конформационные возможности ДНК, проявляющиеся *in vitro* под влиянием сверхспирализации. Вопрос о неканонических структурах *in vivo* и их биологических функциях изучен в значительно меньшей степени. Он находится в стадии интенсивных исследований. Здесь мы приведем лишь некоторые факты, говорящие о перспективности этого на-

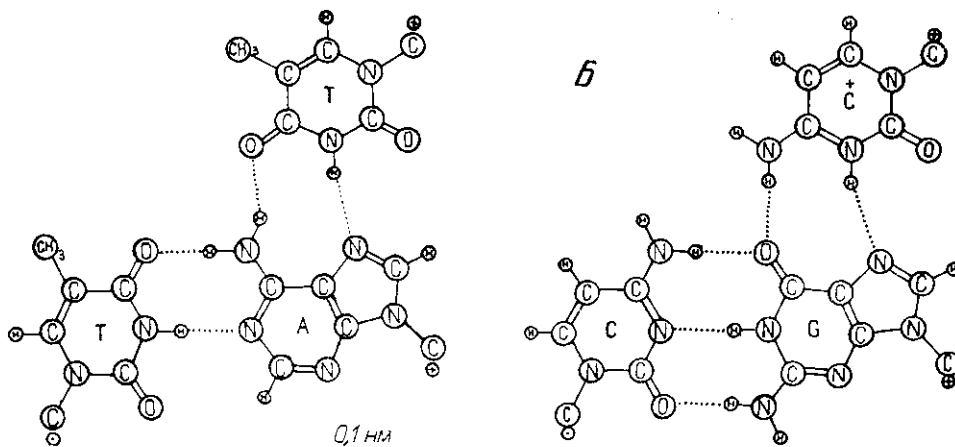
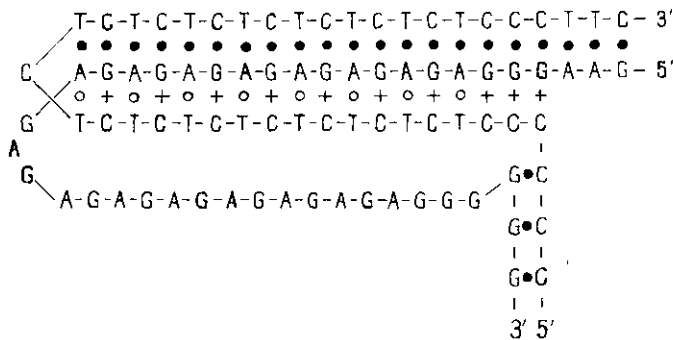


Рис. 3. Вероятная структура Н-формы, образующейся в гомопурин-гомопиримидиновом участке ДНК  $d(G-A)_{16} \cdot d(T-C)_{16}$  [31, 32] (A) и триады оснований, образующиеся в тройном комплексе, состоящем из двух нитей  $d(T-C)_n$  и одной нити  $d(G-A)_n$  [33] (B). Наряду с Уотсон-Криковскими парами (●) в шпильке образуются хугстиновские АТ-пары (○); часть цитозинов протонирована ( $C^+$ ) и тоже образует с гуанином хугстиновские пары. Изображены две изомерные формы шпильки, в которых Уотсон-Криковский дуплекс простирается до центра гомопурин-гомопиримидинового участка либо с одной, либо с другой стороны.

Fig. 3. The probable structure of the H form [31, 32] (A). The major element of the structure is the triple helix. In it, along with the normal Watson-Crick pairs (●) the Hoogsteen AT pairs (○) are formed. Protonated cytosines form Hoogsteen pairs with guanines (+). Two isomer forms of the structure are shown. Base triads which form the triple helix [33] (B). Note that two homopyrimidine chains are antiparallel as it should be in the case of the hair-pin structure in A.

правления. Как уже отмечалось, все последовательности, способные образовывать неканонические структуры, имеются в природных ДНК. Первые попытки обнаружить крестообразные структуры *in vivo* дали отрицательный результат [34]. Однако было вскоре показано, что последовательность  $d(A-T)_n \cdot d(A-T)_n$ , включенная в сверхспирализован-

ную плазмиду, образует внутри бактериальной клетки крестообразную структуру при условии подавления белкового синтеза [35]. Ранее было показано, что и Z-форма может возникать *in vivo* при подавлении синтеза белка [36]. Участки левоспиральной Z-формы наблюдались с помощью анти-Z антител в процессе гомологичной рекомбинации в присутствии *rec1*-белка [37]. Важным свидетельством в пользу биологической роли неканонических форм является обнаружение белков, специфически связывающихся с Z-формой [19, 38], и белковых факторов, также специфически связывающихся с гиперчувствительными к нуклеазам областями в транскрипционно активных генах  $\beta$ -глобина цыпленка, содержащими гомопурин-гомопиримидиновые последовательности, а также несовершенный палиндром [39].

Перечисленные данные свидетельствуют о важной роли белков при образовании неканонических структур ДНК в клетке: белки в одних случаях могут стимулировать образование таких структур, а в других — затруднять или предотвращать его. Последнее, вероятно, происходит вследствие снятия сверхспиральных напряжений за счет замыкания сверхвитков на белковые молекулы подобно тому, как это имеет место в нуклеосомах. Но в настоящее время стало очевидно, что транскрипционно активный хроматин, впервые обнаруженный в [40] и подробно исследованный в работах [41, 42], содержит сверхспирализованную ДНК в напряженном состоянии, когда она способна образовывать неканонические структуры. Более того, из недавней работы [2] следует, что специфические белковые положительные факторы транскрипции в комплексе с топоизомеразой II способны осуществлять избирательную сверхспирализацию отдельных генов или групп генов в одном домене (петле) в эукариотических клетках. При этом в ДНК возникают напряжения сверхспирализации и одновременно резко усиливается транскрипция. Вполне возможно, что в таком механизме регуляции экспрессии генов существенную роль играют возникающие при сверхспирализации неканонические структуры. Выяснение роли неканонических структур ДНК в регуляции генетических процессов — одна из важных задач дальнейших исследований.

Автор благодарен А. В. Вологодскому, С. М. Миркину и М. Д. Франк-Каменецкому за обсуждение статьи и полезные замечания.

#### DNA: SUPERCOILING AND ALTERNATIVE STRUCTURES

*Yu. S. Lazurkin*

Institute of Molecular Genetics, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

#### Summary

The effect of superhelicity of DNA on its structure and properties is reviewed. The superhelicity is shown to induce in the DNA double helix three alternative structures: cruciform, the Z form and the H form (a novel structure formed in homopurine-homopyrimidine tracts). Convincing evidence of these structures *in vitro* is obtained in recent years by the method of two-dimensional gel electrophoresis. Their occurrence *in vivo* is closely related to specific proteins which stabilize them. These proteins are believed to play an important role in regulation of the gene activity.

1. Грагеров А. И., Миркин С. М. Влияние сверхспирализации на основные генетические процессы у прокариот // Молекуляр. биология.—1980.—14, № 1.— С. 8—34.
2. Ktiac E. B., Worcel A. The positive transcription factor of the 5S RNA gene induced a 5S DNA-specific gyration in *Xenopus* oocyte extracts // Cell.—1985.—41, N 3.— P. 945—953.
3. Франк-Каменецкий М. Д., Вологодский А. В. Топологические аспекты физики полимеров: теория и ее биофизические приложения // Успехи физ. наук.—1981.—134, № 4.— С. 641—673.
4. Веденов А. А., Дыхне А. М., Франк-Каменецкий М. Д. Переход спираль—клубок в ДНК // Там же.—1971.—105, № 3.— С. 479—519.



5. *Fluctuations in superhelical DNA* / A. V. Vologodskii, A. V. Lukashin, V. V. Anshelevich, M. D. Frank-Kamenetskii // Nucl. Acids Res.—1979.—6, N 3.—P. 967—982.
6. *Hsieh T.-S., Wang J. C.* Thermodynamic properties of superhelical DNAs // Biochemistry.—1975.—14, N 3.—P. 527—535.
7. *Statistical-mechanical treatment of violations of the double helix in supercoiled DNA* / V. V. Anshelevich, A. V. Vologodskii, A. V. Lukashin, M. D. Frank-Kamenetskii // Biopolymers.—1979.—18, N 11.—P. 2733—2744.
8. *Vologodskii A. V., Frank-Kamenetskii M. D.* Theoretical study of cruciform states in superhelical DNAs // FEBS Letters.—1982.—143, N 2.—P. 257—260.
9. *Lilley D. M.* The inverted repeat as a recognizable structural feature in supercoiled DNA molecules // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1980.—77, N 1.—P. 6468—6472.
10. *Panayiotatos N., Wells R. D.* Cruciform structures in supercoiled DNA // Nature.—1981.—289, N 5797.—P. 466—470.
11. *Wang J. C., Peck L. J., Becherer K.* DNA supercoiling and its effects on DNA structure and function // Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.—1983.—47, pt 1.—P. 85—91.
12. *Lyamichev V. I., Panyutin I. G., Frank-Kamenetskii M. D.* Evidence of cruciform structures in superhelical DNA provided by two-dimensional gel electrophoresis // FEBS Letters.—1983.—153, N 2.—P. 298—302.
13. *Panyutin I. G., Klisshko V., Lyamichev V. I.* Kinetics of cruciform formation and stability of cruciform structure in superhelical DNA // J. Biomol. Struct. Dyn.—1984.—1, N 4.—P. 1311—1324.
14. *Panyutin I., Lyamichev V., Mirkin S.* A structural transition in  $d(AT)_n \cdot d(AT)_n$  inserts within superhelical DNA // Ibid.—1985.—2, N 6.—P. 1221—1234.
15. *Greaves D. R., Patient R. K., Lilley D. M. J.* Facile cruciform formation by an  $(A-T)_{34}$  sequence from a *Xenopus* globin gene // J. Mol. Biol.—1985.—185, N 3.—P. 461—478.
16. *Haniford D. B., Pulleyblank D. E.* Transition of cloned  $d(AT)_n$  tract to a cruciform *in vivo* // Nucl. Acids Res.—1985.—13, N 12.—P. 4343—4363.
17. *Vologodskii A. V., Frank-Kamenetskii M. D.* The relaxation time for a cruciform structure in superhelical DNA // FEBS Letters.—1983.—160, N 1, 2.—P. 173—176.
18. *Negatively supercoiled plasmids contain left-handed Z-DNA segments as detected by specific antibody binding* / A. Nordheim, E. M., Lafer, L. J. Peck et al. // Cell.—1982.—31, N 1.—P. 309—318.
19. *Rich A., Nordheim A., Wang A. H.-J.* The chemistry and biology of left handed Z-DNA // Ann. Rev. Biochem.—1984.—53.—P. 791—846.
20. *Left-handed Z-DNA is induced by supercoiling in physiological ionic conditions* / C. K. Singleton, J. Klysik, S. M. Stirdivant, R. D. Wells // Nature.—1982.—299, N 5881.—P. 312—316.
21. *Haniford D. B., Pulleyblank D. E.* Facile transition of poly( $d(TG) \cdot d(CA)$ ) into a left-handed helix in physiological conditions // Ibid.—1983.—302, N 5909.—P. 632—634.
22. *Frank-Kamenetskii M. D., Vologodskii A. V.* Thermodynamics of the B—Z transition in superhelical DNA // Ibid.—1984.—307, N 5950.—P. 481—482.
23. *Singleton C. K., Klysik J., Wells R. D.* Conformational flexibility of junctions between contiguous B- and Z-DNAs in supercoiled plasmids // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1983.—80, N 9.—P. 2447—2451.
24. *Crystal structure of Z-DNA without an alternating purine-pyrimidine sequence* / A. H.-J. Wang, R. V. Gessner, G. A. van der Marel et al. // Ibid.—1985.—82, N 11.—P. 3611—3615.
25. *Sequence dependent energetics of the B-Z transition in supercoiled DNA containing non-alternating purine-pyrimidine sequences* / M. J. Ellison, R. J. Kellcher, A. H.-J. Wang et al. // Ibid.—N 24.—P. 8320—8324.
26. *Вологодский А. В.* Теоретическое описание В—Z-перехода в ДНК с произвольной последовательностью // Молекуляр. биология.—1985.—19, № 4.—С. 1062—1071.
27. *Cantor C. R., Efstratiadis A.* Possible structures of homopurine-homopyrimidine S-1 hypersensitive sites // Nucl. Acids Res.—1984.—12, N 21.—P. 8059—8072.
28. *Nickol J. M., Felsenfeld G.* DNA conformation at the 5' end of the chicken adult  $\beta$ -globin gene // Cell.—1983.—35, N 2.—P. 467—477.
29. *Pulleyblank D. E., Haniford D. B., Morgan A. R.* A structural basis for S1 nuclease sensitivity of double-stranded DNA // Cell.—1985.—42, N 1.—P. 271—280.
30. *Lyamichev V. I., Mirkin S. M., Frank-Kamenetskii M. D.* A pH-dependent structural transition in the homopurine-homopyrimidine tract in superhelical DNA // J. Biomol. Struct. Dyn.—1985.—3, N 2.—P. 327—338.
31. *Lyamichev V. I., Mirkin S. M., Frank-Kamenetskii M. D.* Structures of homopurine-homopyrimidine tract in superhelical DNA // Ibid.—1986.—3, N 4.—P. 667—699.
32. *Лямичев В. И., Миркин С. М., Франк-Каменецкий М. Д.* pH-зависимый структурный переход в гомопурин-гомопиримидиновом блоке в сверхспиральной ДНК // Биополимеры и клетка.—1986.—2, № 3.—С. 115—124.
33. *Lee J. S., Johnson D. A., Morgan A. R.* Complexes formed by  $(pyrimidine)_n \cdot (purine)_n$  DNAs on lowering the pH are three-stranded // Nucl. Acids Res.—1979.—6, N 9.—P. 3073—3091.
34. *Lyamichev V., Panyutin I., Mirkin S.* The absence of cruciform structures from  $pAO3$  plasmid DNA *in vivo* // J. Biomol. Struct. Dyn.—1984.—2, N 2.—P. 291—301.
35. *Обнаружение крестообразных структур в сверхспиральных плазмидных ДНК in vivo* / С. М. Миркин, Д. Е. Дужий, И. Г. Панютин, В. И. Лямичев // Физ.-хим.

- свойства биополимеров в растворе и клетках: Тез. докл. междунар. симпоз.—Пушино, 1985.—С. 89.
36. Haniford B. D., Pulleyblank D. E. The *in vivo* occurrence of Z-DNA // J. Biomol. Struct. Dyn.—1984.—1, N 3.—P. 593—610.
  37. Kmiec E. B., Holloman W. K. Synapsis promoted by *ustilago rec1* protein // Cell.—1984.—36, N 3.—P. 593—598.
  38. Azorin F., Rich A. Isolation of Z-binding proteins from SV40 minichromosomes: evidence for binding to the viral control region // *Ibid.*—1985.—41, N 2.—P. 365—374.
  39. Emerson B. M., Lewis C. D., Felsenfeld G. Interaction of specific nuclear factors with the nuclease-hypersensitive region of the chicken adult  $\beta$ -globin gene; nature of the binding domain // *Ibid.*—N 1.—P. 21—30.
  40. Elastic torsional strain in DNA within a fraction of SV40 minichromosomes: relation to transcriptionally active chromatin / A. N. Luchnik, V. V. Bakayev, I. B. Zbarsky, G. P. Georgiev // EMBO J.—1982.—1, N 11.—P. 1353—1358.
  41. Worcel A., Ryoji M. Chromatin assembly in *Xenopus* oocytes: *in vitro* studies // Cell.—1984.—37, N 1.—P. 21—32.
  42. Glikin G. C., Ruberti I., Worcel A. Chromatin assembly in *Xenopus* oocytes: *in vivo* studies // *Ibid.*—P. 33—41.

Ин-т молекуляр. генетики АН СССР, Москва

Получено 10.03.86

---

НОВЫЕ КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА «НАУКОВА ДУМКА»

---

**Стародуб Н. Ф., Назаренко В. Н. ГЕТЕРОГЕННАЯ СИСТЕМА ГЕМОГЛОБИНА (структура, свойства, биосинтез, биологическая роль).**—18 л.—2 р. 90 к. План 1987 г. № 311 (I кв.).

Монография посвящена одному из специфических белков — гемоглобину, имеющему важное биологическое значение и обладающему уникальными свойствами, связанными с транспортом кислорода и углекислоты. Рассматриваются общие закономерности и особенности формирования множественных форм этого белка. Показан характер перестройки неоднородности гемоглобина в онтогенезе организма и при патологии. Обсуждается биологическая значимость синтеза множественных форм данного белка в процессе биохимической адаптации организма, клеточные и молекулярные основы этого процесса. Приведены доказательства тесной связи переключения синтеза типов гемоглобина с особенностями дифференцировки кровяных клеток на различных этапах их развития.

Для биохимиков, физиологов, медиков, а также преподавателей, аспирантов и студентов вузов.

Заказать это издание можно в магазине издательства «Наукова думка» (252001 Киев 1, ул. Кирова, 4), который высылает книги иногородним заказчикам наложенным платежом.

Индивидуальные покупатели должны оформлять заказы на почтовых открытках, где указывается автор и название книги, номер по плану, необходимое количество экземпляров и адрес, по которому должна быть отправлена заказанная литература. Организации и предприятия оформляют заказы гарантийными письмами.

Прием предварительных заказов в магазине издательства прекращается за три месяца до выхода издания в свет.