

Возможный механизм стабилизации одной из двух форм двуспирального поли(А)

М. И. Зарудная

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
Ул. Академика Заболотного, 150, Киев, 03680, Украина

m.i.zarudna@imbg.org.ua

Предложена и обоснована гипотеза о том, что в стабилизацию одной из двух форм двуспирального поли(А) вносят вклад вертикальные водородные связи ...N6H...N6H..., образующиеся между атомами водорода и азота экзоциклических аминогрупп соседних оснований. Приведены литературные доказательства, свидетельствующие в ее пользу.

Ключевые слова: поли(А), поли(dА), одно- и двуспиральные формы, вертикальные водородные связи.

Введение. Гомополимеры канонических рибонуклеотидов являются составными элементами природных РНК и выполняют вполне определенные биологические функции [1]. Среди них наиболее известна полиадениловая кислота, входящая в состав мРНК всех живых организмов в виде 3'-концевой последовательности [2, 3]. Поли(А)-последовательности в комплексе с различными поли(А)-связывающими белками участвуют в ряде биологических процессов, в частности, в инициации трансляции мРНК эукариотов [4]. Ранее сделано предположение о том, что в некоторых из этих процессов, например, в терминации реакции полиаденилирования поли(А)-тракты функционируют не в одноцепочечной форме, а в форме двойной спирали [5]. Для более глубокого понимания механизмов биологических процессов, в которых участвуют поли- и олиго(А)-последовательности природных РНК, необходимо дальнейшее исследование физико-химических свойств синтетического гомополимера поли(А).

Согласно литературным данным [6–15], включающим и исследования проведенные в нашей лаборатории, при подкислении раствора поли(А) претерпевает ряд конформационных превращений (рис. 1). При слабощелочных и нейтральных значениях рН он находится в виде одноцепочечной спирали с частичным стэкингом оснований ([16] и ссылки в этой работе). Эта форма обозначена на рис. 1 символом SS (single stranded). Протонирование поли(А) по атому N1 аденина [6] вызывает кооперативный переход одноцепочечной спирали в две различные двухцепочечные спирали с параллельной ориентацией цепей – DS (double stranded) и DS_p (P-phosphate) [8–15]. Одновременно образуется и так называемая «замороженная» форма F (frozen) [10, 13]. Двуспиральные формы поли(А) DS и DS_p различаются тем, что во второй из них, в отличие от первой, основания образуют водородные связи не только между собой, но и с фосфатными группами противоположной цепи [6, 11]. «Замороженная» форма поли(А) представляет собой агрегаты, состоящие из двухцепочечных и одноцепочечных участков. Считается, что они возникают всле-

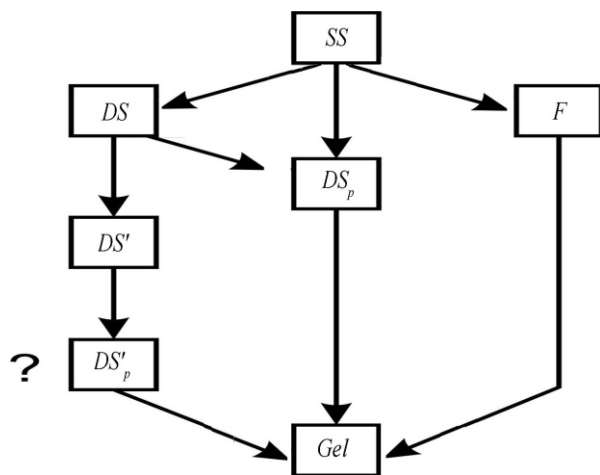


Рис. 1. Схема конформационных переходов в поли(А) при его протонировании (50–100 мМ NaCl). *SS* – одноцепочечная форма; *DS* и *DS_p* – двухцепочечные формы; *F* – «замороженная» форма. Подробнее см. текст

дствие одновременного образования как межмолекулярных, так и внутримолекулярных двойных цепей при подкислении раствора поли(А) [17]. Образование формы *F* можно предотвратить, используя различные физико-химические приемы [10,13].

Двуспиральные формы поли(А) *DS* и *DS_p* существуют в относительно широком интервале значений pH (более 1 [14]), их относительное содержание зависит от pH, ионной силы раствора (*I*) и температуры [15]. С уменьшением pH форма *DS* постепенно превращается в *DS_p*. Однако в интервале pH ~ 5,0–5,5 она претерпевает небольшое конформационное изменение, переходя в форму *DS'* [11, 15]. Возможно, что при дальнейшем протонировании *DS'* превращается в *DS'_p* (рис. 1). При высокой степени протонирования и относительно высоких концентрациях полимера раствор поли(А) переходит в прозрачный гель. Так, например, 2,5 мМ раствор поли(А) в 50 мМ NaCl образует гель при pH ~ 4,1 [15].

Способность поли(А) к переходу в две двуспиральные формы, основания которых участвуют в образовании отличающихся водородных связей, является уникальной среди нуклеиновых кислот. Ее физико-химическая природа до сих пор не установлена. Структурная модель формы *DS* поли(А) в литературе отсутствует. В настоящей работе проанализирован вопрос о том, какие внутримолеку-

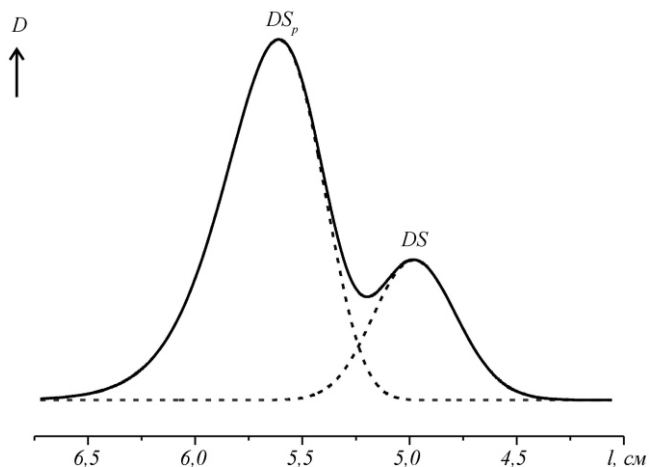


Рис. 2. Денситограмма поли(А) («Reanal», Венгрия) при pH 5,5 в растворе 5 мМ триса, 1 мМ ЭДТА, pH доведен уксусной кислотой (*t* = 19 °C; 1 %-я агароза). Условия электрофореза, как в работе [18]

лярные взаимодействия могут вносить вклад в ее стабилизацию.

Форма *DS* поли(А). Вывод о существовании двух конформаций двуспирального поли(А) сделан в литературе на основании различных физико-химических методов: кристаллографии [8], КД- и ДОВ-спектроскопии [9], полярографии [10], ЯМР [11] и др. Наиболее наглядным подтверждением того, что *DS* и *DS_p* являются различными формами, а частично протонированный полимер не представляет собой промежуточной структуры с двумя сосуществующими конформациями сахаро-фосфатного остова [11], по-видимому, служат результаты исследования поли(А) методом электрофореза [13, 14]. В качестве примера на рис. 2 показана денситограмма поли(А) при pH 5,5 и ионной силе 6,7 мМ. Форма *DS* имеет меньшую электрофоретическую подвижность по сравнению с *DS_p*.

По данным рентгеноструктурного анализа [8], спираль *DS_p* более «вытянута», чем *DS*. Форма *DS* имеет 10 нуклеотидных пар на виток спирали и расстояние между нуклеотидными остатками вдоль оси спирали составляет 0,36 нм, а у формы *DS_p* эти параметры равны соответственно 8,4 п. н. и 0,38 нм. Однако детальная структура поли(А) в форме *DS* не известна. Определено только, что основания в обеих формах связаны между собой водородными связями одинаковым образом [11] (модель, предло-

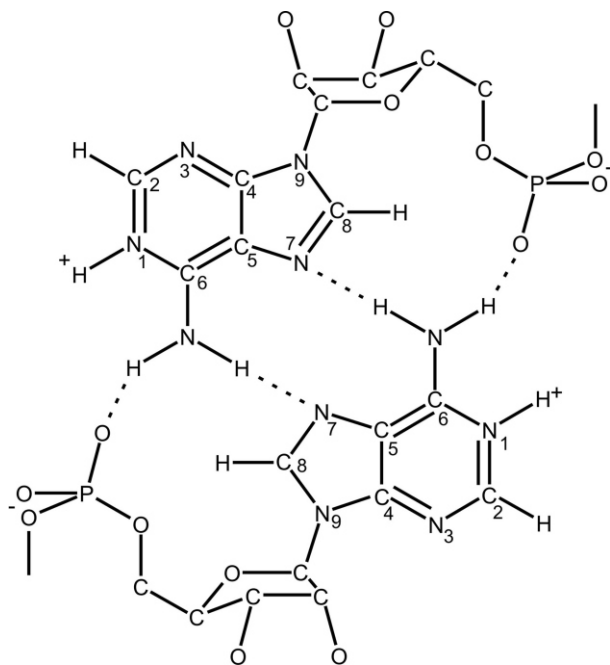


Рис. 3. Схема классических водородных связей между основаниями, поддерживающих форму DS_p поли(А) [6]

женная Ричем для формы DS_p (рис. 3)) с примерно равным стэкингом оснований, и конформация фосфатов в форме DS такая же, как в одноцепочечном поли(А). Водородные связи образуются между атомом азота N7 каждого основания одной цепи и одним из атомов водорода аминогруппы N6H2 противоположной цепи.

Возникает вопрос, действительно ли стабильность формы DS обеспечивается только стэкинг-взаимодействиями и двумя водородными связями между основаниями или существуют еще какие-то дополнительные стабилизирующие силы? Здесь интересно отметить, что аналог поли(А), в котором один из атомов водорода аминогруппы аденина замещен на метильную группу, не образует двойной спирали [19]. В результате такого замещения поли(6-МеА) не способен принимать форму DS_p , в которой каждое основание участвует в формировании трех водородных связей, но форма с двумя водородными связями, DS , в принципе, могла бы быть этим аналогом образована. Хотя отсутствие такой формы может быть в общем связано со стерическими ограничениями, вносимыми метильной группой, не исключена и другая, более вероятная интерпретация, а именно – что второй атом водоро-

да аминогруппы играет определенную роль в стабилизации формы DS .

Стерические ограничения в поли(6-МеА) в действительности не являются критическими при образовании двойной спирали, поскольку при дальнейшей модификации этого полимера, т. е. замене атома водорода при атоме углерода C2 на аминогруппу, двойная спираль при соответствующих условиях образуется [20]. Причем, как показали авторы этой работы, она образуется с теми же N6H...N7 H-связями, что и в двойных спиралях поли(А). Из этих данных следует, что в данном случае какую-то стабилизирующую роль играет аминогруппа в положении 2.

Рассмотрим вопрос о структуре формы DS поли(А) с другой стороны. Не обладает ли эта форма какими-нибудь специфическими особенностями, характерными для одной из форм одноцепочечного поли(А)? Дело в том, что односпиральный поли(А), подобно двуспиральному, существует в двух разных формах [21–23]. Изучая динамику конформационных переходов «спираль–клубок» в одноцепочечном поли(А) с помощью так называемой кабельной техники температурного скачка, Першке впервые обнаружил, что временные константы релаксации полимера, регистрируемые в интервале длин волн 240–270 нм (), отличаются от констант, наблюдаемых при 285 нм (), в 2–3 раза: так, например, в 0,1 М NaCl $\tau = 0,27$, а $\tau = 0,53$ мкс [21]. Он сделал вывод о том, что упорядоченный поли(А) существует не менее чем в двух конформационных состояниях.

Два времени релаксации отмечены не только для поли(А), но и для олигомеров – вплоть до динуклеотида, а также для поли(dA) [22], причем отношение τ для поли(dA) превышает в несколько раз таковое для поли(А). Показано также, что τ , измеренные в D₂O, увеличиваются как в случае поли(А) (на 87 %), так и для поли(dA) (на 53 %), однако при изотопном обмене H₂O D₂O остаются неизменными. В отличие от поли(А), два разных релаксационных процесса не наблюдаются для поли(C) [22].

В настоящее время неизвестно, почему релаксационные свойства одноцепочечных поли(А) и поли(dA) по-разному проявляются в УФ-спектрах по-

глощения. Першке полагает, что электронные переходы, вносящие вклад в поглощение при 285 нм и 240–270 нм, чувствительны к конформационным изменениям полимеров в разной степени. Здесь интересно отметить, что положительная полоса в спектре КД формы DS поли(А) ($\lambda_{\max} \sim 280$ нм) смещена в длинноволновую область по сравнению с полосой в спектре формы DS_p ($\lambda_{\max} \sim 260$ нм), а в случае одноцепочечного поли(А) положительная полоса с $\lambda_{\max} = 264$ нм имеет плечо при 280 нм [9, 24]. УФ-спектры поглощения обеих двухцепочечных форм поли(А) (DS и DS_p) одинаковы [9].

Одноцепочечный поли(dA) по сравнению с другими полинуклеотидами имеет необычный спектр КД с небольшими положительными полосами при 282 и 264 нм, первая из этих полос более интенсивная [9]. По данным ЯМР, основания в поли(dA) сильнее взаимодействуют между собой, чем в поли(А) [25]. По мнению авторов работы [26], вероятно, именно вследствие того, что одноцепочечный поли(dA) уже в значительной степени структурирован, он не переходит в двухцепочечные формы при значениях рН выше рК мономера в отличие от поли(А). В 0,1 М NaCl рК переходов поли(dA) и поли(А) в двухцепочечное состояние составляют соответственно 4,4 и 5,9 [26].

Таким образом, более структурированный одноцепочечный поли(dA) характеризуется по сравнению с одноцепочечным поли(А) значительно более высоким отношением временных констант релаксации τ_1 и более высокой интенсивностью полос спектра КД при 280 нм, чем при 260 нм, а спектр КД двуспиральной формы поли(А) DS имеет положительную полосу с $\lambda_{\max} \sim 280$ нм в отличие от спектров одноцепочечной формы поли(А) и формы DS_p , имеющих полосы с $\lambda_{\max} \sim 260$ нм. Отсюда можно сделать вывод о том, что внутримолекулярные взаимодействия, стабилизирующие форму DS поли(А), могут быть подобны тем, которые стабилизируют одноцепочечный поли(dA).

В пользу существования двух форм одноцепочечного поли(А) свидетельствуют не только описанные выше результаты, полученные с помощью техники температурного скачка [21–23], но и данные изучения этого полимера методом флуоресцентной спектроскопии [27]. Согласно модели,

предложенной авторами работы [27], одноцепочечный поли(А) существует в двух формах с разным стэкингом оснований. Основная и минорная формы поли(А) имеют в спектре люминесценции полосы с $\lambda_{\max} = 400$ нм (возбуждение светом с $\lambda_{\text{ex}} = 260$ нм) и 420 нм ($\lambda_{\text{ex}} = 310$ нм) соответственно. Характерной особенностью минорной формы является плечо при 320 нм в спектре возбуждения люминесценции. Авторами показано, что электронное взаимодействие между основаниями в минорной форме сильнее, чем в основной.

Вероятнее всего, в работах [21–23] и [27], выполненных разными методами, регистрируются одни и те же две формы одноцепочечного поли(А).

Гипотеза о структуре формы DS поли(А). В ранней работе Говоруна и соавт. [28], исходя из структурной модели одноцепочечной спирали поли(А) [16], предположено, что она может быть стабилизирована не только стэкинг-взаимодействиями, но и так называемыми вертикальными водородными связями ...N6H...N6H... (рис. 4). Они образуются (вследствие структурной нежесткости аминного фрагмента молекулы аденина [29]) при выходе одного из атомов водорода аминогруппы из плоскости кольца основания и сближении его со свободной парой электронов атома азота аминогруппы соседней молекулы. В принципе такие связи могут формироваться в любых гомополи- и олигомерах, содержащих соответствующим образом расположенные адениновые основания, в частности в поли(dA).

Вероятно, что две конформации одноцепочечного поли(А) отличаются друг от друга как раз наличием или отсутствием вертикальных водородных связей. Поскольку при наличии этих связей процесс релаксации является более сложным (происходит восстановление не только стэкинга, но и разрушенных водородных связей), то можно предположить, что вертикальные связи образуются в той конформации поли(А), которая характеризуется большей временной константой релаксации τ_1 , наблюдаемой при 285 нм. Она соответствует минорной конформации поли(А) в работе [27].

Вертикальные водородные связи, кооперативно усиливая взаимодействие между адениновыми основаниями в одиночной цепи, могут усиливать и

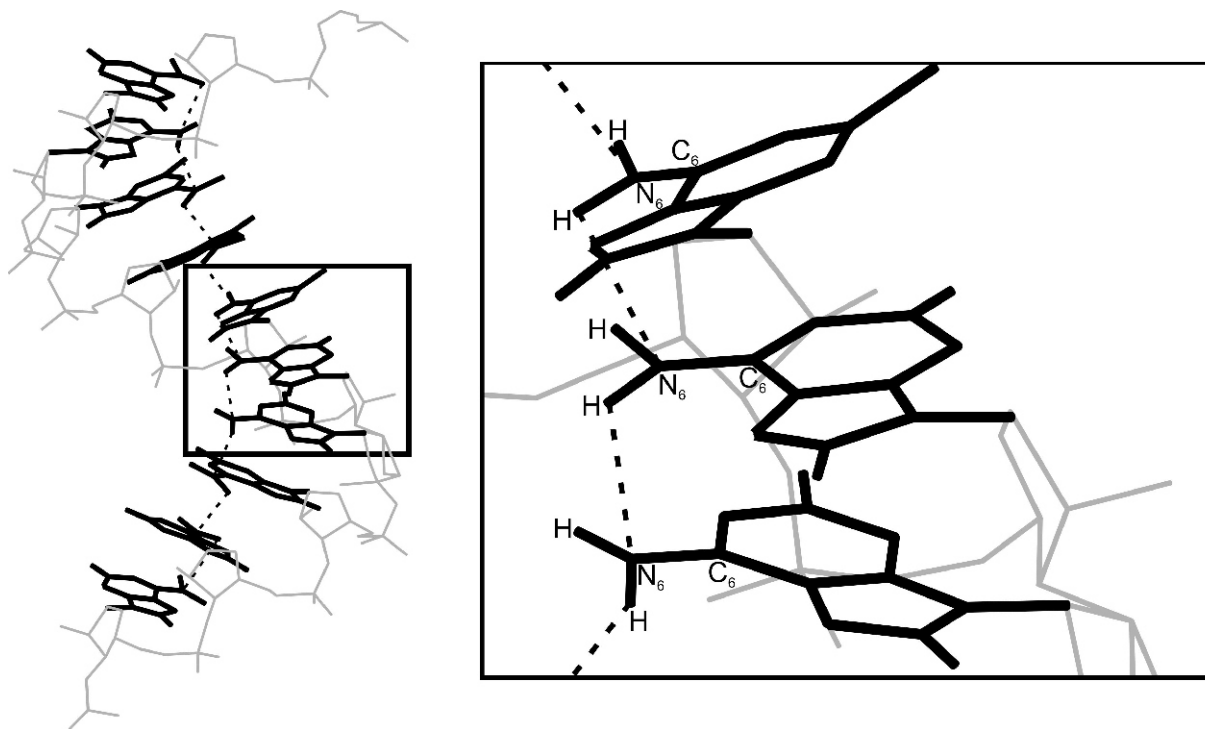


Рис. 4. Модель одноцепочечного поли(А), стабилизированного вертикальными водородными связями между аминогруппами соседних оснований (обозначены пунктиром). За основу взята модель поли(А) из работы [16]

взаимодействие между парами адениновых оснований в двойной спирали. Скорее всего, что именно образование таких кооперативных (взаимоусиливающихся) связей стабилизирует форму *DS* поли(А), основания в которой связаны между собой только двумя горизонтальными водородными связями. Эта кооперативность обусловлена, вероятно, тем, что втягивание аминного азота как акцептора в Н-связь, как известно [30, 31], усиливает протондонорные свойства аминогруппы и наоборот.

Предлагаемая гипотеза о стабилизации гомополимеров с адениновыми остатками кооперативными вертикальными водородными связями позволяет объяснить ряд экспериментальных фактов, изложенных и проанализированных выше.

По-видимому, одноцепочечный поли(dA) более структурирован, чем поли(А), по той причине, что конформация, характеризующаяся временной константой релаксации τ_2 , является преобладающей в случае этого полимера в сравнении с поли(А). Двух времен релаксации не наблюдается в случае одноцепочечного поли(С), поскольку аминогруппы цитозина в этом полимере не расположены благоприятным образом для устойчивого образования меж-

ду основаниями вертикальных водородных связей. Изотопный эффект растворителя при обмене H_2O

D_2O отсутствует при конформации, характеризующейся временной константой релаксации τ_2 , в отличие от конформации, определяемой τ_1 , из-за наличия вертикальных водородных связей. Поли(6-МеА) не образует двойной спирали, на взгляд автора, из-за отсутствия как водородных связей с фосфатами, так и вертикальных водородных связей. Дальнейшая модификация этого аналога за счет присоединения аминогруппы к атому С2 может приводить к формированию вертикальных связей между этими аминогруппами (не участвующими в образовании классических горизонтальных водородных связей) и, как следствие, – к стабилизации двойной спирали.

Еще одно доказательство, свидетельствующее в пользу образования вертикальных водородных связей, можно найти в работе [32], посвященной изучению рамановского спектра (КР) одноцепочечного поли(А). Авторы показали, что интенсивность ряда полос, относящихся к плоскостным колебаниям аденинового кольца, по-разному изменяется с увеличением температуры раствора. По мнению

Сковэла [33], комментирующего эти результаты, различные профили плавления поли(А) при разных частотах спектра КР должны отражать разные конформационные характеристики полимера. Он обратил внимание на необычную температурную зависимость полосы при 725 см^{-1} , поскольку кооперативный характер этой кривой, выходящей на плато при $t = 40\text{--}50\text{ }^\circ\text{C}$, противоречит литературным данным, согласно которым разрушение одноцепочечной спирали поли(А) при нагреве не является кооперативным процессом (см. например [34]).

В связи с вышеизложенным можно сделать вывод о том, что температурная зависимость интенсивности рамановской полосы при 725 см^{-1} [32] отражает «плавление» вертикальных водородных связей в минорной конформации поли(А), которые, согласно модели [28], должны разрушаться кооперативно. Следует отметить, что в рамановских спектрах поли(С) и поли(У) отсутствует полоса на частоте вблизи 725 см^{-1} [35].

Таким образом, ряд экспериментальных фактов, приведенных в литературе, свидетельствует в пользу представленной гипотезы о стабилизации олиго- и гомополимеров, содержащих адениновые основания, вертикальными водородными связями ...N6H...N6H... между экзоциклическими аминогруппами.

Эта гипотеза нуждается в дополнительной экспериментальной проверке. Вероятнее всего, вертикальные водородные связи можно обнаружить методом ЯМР на аминных атомах азота ^{15}N . Насколько нам известно, исследования поли(А) этим методом проводили лишь на протонах ^1H и атомах фосфора ^{31}P .

В заключение выражаю искреннюю благодарность проф. Д. Н. Говоруну за внимание к работе и плодотворную дискуссию.

M. I. Zarudnaya

Possible mechanism of stabilization of one out of two poly(A) double helical forms

Summary

Hypothesis on contribution of vertical hydrogen bonds ...N6H...N6H..., which are formed by hydrogen atoms and nitrogen atoms of aminogroups of the neighboring bases, to stabilization of one of two forms of double stranded poly(A) is proposed and substantiated. Literature proofs in favor of it are given.

Keywords: poly(A), poly(dA), single and doublehelical vertical hydrogen bonds.

M. I. Zarudna

Можливий механізм стабілізацію однієї з двох форм двохспірального полі(А)

Резюме

Запропоновано і обґрунтовано гіпотезу, що в стабілізацію однієї з двох форм двохспірального полі(А) роблять свій внесок вертикальні водневі зв'язки ...N6H...N6H..., які утворюються атомами водню та азоту екзоциклических аміногруп сусідніх основ. Наведено літературні докази на її підтвердження.

Ключові слова: полі(А), полі(dА), одно- і двохспіральні форми, вертикальні водневі зв'язки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Zarudnaya M. I., Govorun D. N.* Самоассоциаты гомополимерных трактов клеточных РНК: физические механизмы образования и функционирования // *Фізика живо-го.*—1999.—7, № 2.—С. 38—52.
2. *Zarudnaya M. I.* Полиаденилирование про-мРНК. 1. Образование 3'-концов мРНК позвоночных // *Біополімери і клітина.*—2001.—17, № 2.—Р. 93—108.
3. *Zarudnaya M. I.* Полиаденилирование про-мРНК. 2. Образование 3'-концевых последовательностей мРНК дрожжей, растений, прокариотов и вирусов // *Біополімери і клітина.*—2001.—17, № 3.—Р. 185—202.
4. *Kuhn U., Wahle E.* Structure and function of poly(A) binding proteins // *Biochim. et Biophys. Acta.*—2004.—1678.—Р. 67—84.
5. *Zarudnaya M. I., Govorun D. M.* Hypothetical double-helical poly(A) formation in a cell and its possible biological significance // *IUBMB Life.*—1999.—48.—Р. 581—584.
6. *Rich A., Davies D. R., Crick F. H. C., Watson J. D.* The molecular structure of polyadenylic acid // *J. Mol. Biol.*—1961.—3.—Р. 71—86.
7. *Holcomb D. N., Timasheff S. N.* Temperature dependence of the hydrogen ion equilibria in poly(riboadenylic acid) // *Biopolymers.*—1968.—6.—Р. 513—529.
8. *Finch J. T., Klug A.* Two double helical forms of polyriboadenylic acid and the pH-dependent transition between them // *J. Mol. Biol.*—1969.—46.—Р. 597—598.
9. *Adler A. J., Grossman L., Fasman G. D.* Polyriboadenylic and polydeoxyriboadenylic acids. Optical rotatory studies of pH-dependent conformations and their relative stability // *Biochemistry.*—1969.—8.—Р. 3846—3859.
10. *Janik B., Sommer R., Bobst A. M.* Polarography of polynucleotides II. Conformations of poly(adenylic acid) at acidic pH // *Biochim. et Biophys. Acta.*—1972.—281.—Р. 152—168.
11. *Lerner D. B., Kearns D. R.* Proton and phosphorus NMR investigation of the conformational states of acid polyadenylic double helix // *Biopolymers.*—1981.—20.—Р. 803—816.
12. *Кузнецов И. А., Воронцова О. В.* Демонстрация трех протонированных форм поли(А): потенциометрическое и кондуктометрическое исследование изононных раство-

- ров // Молекуляр. биология.–1984.–**18**, № 4.–С. 1032–1041.
13. Зарудная М. И., Желтовский Н. В. Исследование взаимодействия гомополирибонуклеотидов с дикатионом эфира лизина методом аффинного электрофореза // Молекуляр. биология.–1992.–**26**, № 1.–С. 110–117.
 14. Зарудная М. И., Желтовский Н. В. Электрофоретическое исследование конформационных переходов в поли(А) при кислых рН // Молекуляр. биология.–1995.–**29**, № 5.–С. 1040–1047.
 15. Зарудная М. И. Исследование конформационных переходов в поли(А) методом буферной емкости // Молекуляр. биология.–1998.–**32**, № 3.–С. 508–514.
 16. Saenger W., Riecke J., Suck D. A structural model for the polyadenylic acid single helix // J. Mol. Biol.–1975.–**93**.–P. 529–534.
 17. Зарудна М. І., Говоруи Д. М. Структурні переходи в поліаденіловій кислоті. Можливі молекулярні механізми функціонування полі(А)-хвостів мРНК // Доповіді НАН України.–1998.–№ 12.–С. 155–160.
 18. Зарудная М. И., Степанюгин А. В., Потягайло А. Л., Говоруи Д. Н. Обнаружение двух различных форм протонированного поли(С) методом электрофореза // Биополимеры и клетка.–2008.–**24**, № 1.–С. 69–77.
 19. Griffin B. E., Haslam W. J., Reese C. B. Synthesis and properties of some methylated polyadenylic acids // J. Mol. Biol.–1964.–**10**.–P. 353–356.
 20. Ikeda K., Frazier J., Miles H. T. Poly 2-amino-6-N-methyladenylic acid: synthesis, characterization and interaction with polyuridylic acid // J. Mol. Biol.–1970.–**54**.–P. 59–84.
 21. Porschke D. The dynamics of nucleic-acid single-strand conformation changes oligo- and polyriboadenylic acids // Eur. J. Biochem.–1973.–**39**.–P. 117–126.
 22. Porschke D. Molecular states in single-stranded adenylate chains by relaxation analysis // Biopolymers.–1978.–**17**.–P. 315–323.
 23. Dewey T. G., Turner D. H. Laser temperature-jump study of stacking in adenylic acid polymers // Biochemistry.–1979.–**18**.–P. 5757–5762.
 24. Brahm J. Circular dichroism investigations of the two conformations of polyriboadenylic acid // Nature.–1964.–**202**.–P. 797–798.
 25. Alderfer J. L., Smith S. L. A proton magnetic resonance study of polydeoxyriboadenylic acid // J. Amer. Chem. Soc.–1971.–**93**.–P. 7305–7314.
 26. Antao V. P., Gray D. M. CD spectral comparisons of the acid-induced structures of poly[d(A)], poly [r(A)], poly [d(C)], and poly [r(C)] // J. Biomol. Struct. and Dyn.–1993.–**10**.–P. 819–839.
 27. Kononov A. I., Bukina M. N. Luminescence excitation spectra reveal low-lying excited states in stacked adenine bases // J. Biomol. Struct. and Dyn.–2002.–**20**.–P. 465–471.
 28. Hovorun D. M., Potyahaylo A. L., Zarudna M. I. The ...N6H...N6H... vertical hydrogen bonds contribute to the helical structure of single-stranded poly(A) // XIV Int. School-Seminar «Spectroscopy of molecules and crystals»: Book of abstracts.–Odessa, 1999.–P. 146.
 29. Говоруи Д. М. Фізико-хімічні механізми біомолекулярного впізнання: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук / Інститут молекулярної біології і генетики НАН України.–Київ, 1999.–34 с.
 30. Билобров В. М. Водородная связь. Внутримолекулярные взаимодействия.–Киев: Наук. думка, 1991.–320 с.
 31. Билобров В. М. Водородная связь. Межмолекулярные взаимодействия.–Киев: Наук. думка, 1993.–520 с.
 32. Small E. W., Peticolas W. L. Conformational dependence of the raman scattering intensities from polynucleotides // Biopolymers.–1971.–**10**.–P. 69–88.
 33. Scovell W. M. Structural and conformational studies of polyriboadenylic acid in neutral and acid solution // Biopolymers.–1978.–**17**.–P. 969–984.
 34. Leng M., Felsenfeld G. A study of polyadenylic at neutral pH // J. Mol. Biol.–1966.–**15**.–P. 455–466.
 35. Prescott B., Gamache R., Livramento J., Thomas G. J. Jr. Raman studies of nucleic acids. XII. Conformations of oligonucleotides and deuterated polynucleotides // Biopolymers.–1974.–**13**.–P. 1821–1845.

УДК 577.323.7

Надійшла до редакції 29.01.08