



Структура и функция биополимеров

УДК 577.214.6

\bar{B} — \bar{A} -ПЕРЕХОД В ДНК И ТРАНСКРИПЦИЯ

В. И. Иванов

Введение. А- и В-формы ДНК являются представителями двух обширных семейств форм двойной спирали: \bar{A} - и \bar{B} -семейств. Формы \bar{A} -семейства устойчивы при низкой относительной влажности, а \bar{B} -семейства — при высокой [1, 2]. Геометрические параметры двойной спирали в пределах каждого семейства меняются некооперативно при изменении внешних условий (например, концентрации соли, температуры). В противоположность этому при межсемейственных переходах геометрия спирали меняется резко (кооперативно) [3]. Важным свойством всех форм \bar{A} -семейства является большое расстояние пар оснований от оси спирали: $D \sim 4,5 \text{ \AA}$. В то же время пары оснований форм \bar{B} -семейства как бы «нанизаны» на ось спирали: $D = 0 \div 2 \text{ \AA}$ [3].

Гипотеза о роли А-формы ДНК в транскрипции впервые была высказана Арноттом и др. в 1968 г. [1] вскоре после того, как стало известно, что комплементарные РНК и синтетические полирибонуклеотиды находятся в конформации \bar{A} -семейства независимо от относительной влажности. Это объясняется «лишним» 2'-гидроксилом рибозы, который испытывает стерические препятствия в тесном пространстве, отводимом для него в В-форме [1].

Основываясь на этих фактах и представлениях, мы при помощи молекулярных моделей построили детальную трехмерную схему функционирования РНК-полимеразы на стадии роста цепи РНК — элонгации. Одним из главных элементов этой модели был переход участка ДНК из \bar{B} - в \bar{A} -форму в некоторой области, захватывающей точку синтеза РНК [4].

Данный обзор посвящен современному состоянию вопроса о роли \bar{A} -конформации в транскрипции и ее регуляции. При этом будут рассмотрены три аспекта: попытки непосредственного обнаружения \bar{B} — \bar{A} -перехода при работе РНК-полимеразы; исследования по физике \bar{B} — \bar{A} -перехода с целью получения энергетических характеристик и других свойств этого превращения (например, влияние нуклеотидной последовательности), которые могли бы служить указанием на возможность активной роли \bar{B} — \bar{A} -перехода в процессах регуляции транскрипции; конформационная гипотеза о механизме работы активатора бактериальных оперонов — CAP-белка.

Присутствие \bar{A} -формы на стадии элонгации

Если \bar{A} -форма появляется на какой-либо стадии транскрипции, то она может быть зарегистрирована методом кругового дихроизма (КД), который для данной задачи в настоящее время является весьма удобным: спектры КД для \bar{B} - и \bar{A} -форм различаются весьма сильно (рис. 1)

[3, 5]. Основная трудность в подобных экспериментах состоит в том, что места специфического связывания РНК-полимеразы — промоторы — расположены редко, и на фоне КД-спектра свободной ДНК не легко заметить изменение на небольшом участке ДНК, где присутст-

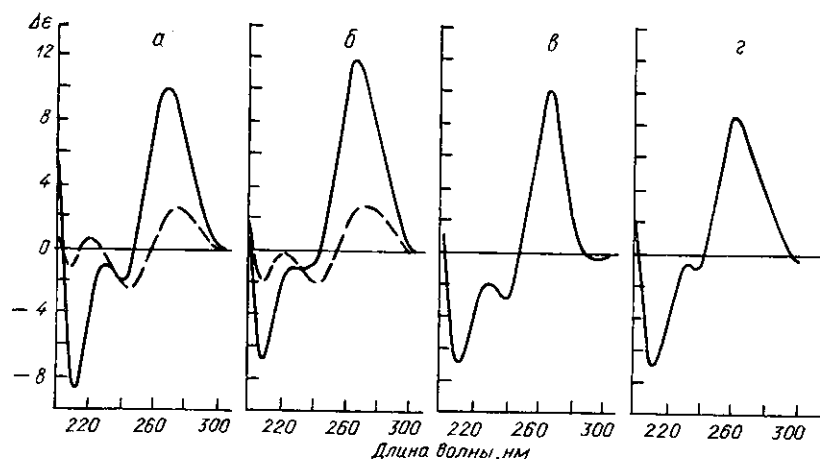


Рис. 1. Спектры кругового дихроизма ДНК тимуса (а) и *M. luteus* (б) в 78%-ном этанольном растворе, содержащем $2 \cdot 10^{-4}$ М NaCl; рибо (Г—Ц)-сополимера в 0,1 М трис-буфере (в); комплементарной РНК вируса карликовости риса (RDV) в 0,01 М NaCl растворе (г). Пунктиром показаны спектры соответствующих Б-форм в 0,1 М водном растворе NaCl.

Fig. 1. Circular dichroism spectra of calf thymus DNA (a), *M. luteus* DNA (б) in 78% ethanol with $2 \cdot 10^{-4}$ M NaCl, r(G-C) copolymer in 0.1 M tris buffer (в) and complementary RNA of the RDV virus (г) in 0.01 M NaCl solution. Broken lines are for the corresponding B-form spectra in 0.1 M NaCl water solutions.

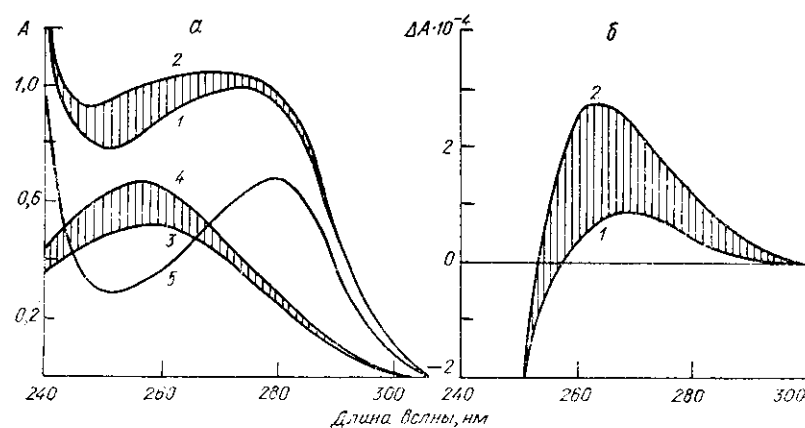


Рис. 2. Поглощение (а) и круговой дихроизм (б) комплексов РНК-полимеразы с короткими кусками ДНК, остающимися после действия ДНКазы («кубышки»). 1 — «Кубышка» (РНК-полимераза + ДНК); 2 — «кубышка» после синтеза РНК (~15 звеньев); 3 — ДНК; 4 — ДНК + РНК; 5 — РНК-полимераза. Заштрихованные области показывают прирост поглощения и кругового дихроизма в результате синтеза РНК.

Fig. 2. Absorption (a) and circular dichroism (б) of RNA polymerase complexes with short pieces of DNA («the kegs»). The keg (DNA + RNA polymerase) (1); the keg after RNA synthesis (~15 links) (2); DNA (3); DNA + RNA (4); RNA-polymerase (5). Shaded areas show an increase in absorption and CD due to the synthesis of RNA chain.

вует РНК-полимераза. Нам удалось преодолеть эту трудность, приготовив образец, содержащий РНК-полимеразу в комплексе с небольшим участком ДНК, остающимся после обработки ДНКазой. Такие комплексы (мы назвали их «кубышками») обладают способностью синтезировать короткую цепь РНК длиной около 15 звеньев, причем кинетику работы РНК-полимеразы можно наблюдать непосредственно

на самописце дихрографа. Образующийся КД-спектр свидетельствует о появлении \bar{A} -конформации (сравните рис. 1 и 2) [6]. Количество синтезированной РНК, определенное по радиоактивной метке, а также по возрастанию поглощения в «кубышке», как показывает расчет, явно недостаточно, чтобы объяснить наблюдаемое изменение КД. Остается допустить, что какая-то часть матричной ДНК тоже переходит в \bar{A} -форму. Это может произойти либо в результате образования гибрида ДНК—РНК, либо из-за перехода в \bar{A} -форму участка двунитевой ДНК.

Недавно Ваксман и Энтони [7] тоже применили КД-метод для регистрации \bar{A} -формы в ходе работы РНК-полимеразы, воспользовавшись тем, что РНК-полимераза в ходе синтеза РНК сдвигается со своего места, освобождая его для связывания следующей молекулы фермента. Таким образом вся длинная ДНК может быть насыщена РНК-полимеразами. Авторы продемонстрировали, что в спектре КД препарата, обработанного РНКазой, остается значительная компонента в \bar{A} -конформации. Эти данные, наряду с нашими, свидетельствуют о наличии \bar{B} — \bar{A} -перехода в ходе синтеза РНК. Однако как в нашей работе, так и в цитируемой отмечено, что в бинарном комплексе РНК-полимераза — ДНК до стадии инициации \bar{A} -конформация не регистрировалась. Для ее появления, как минимум, необходимо образование первой межнуклеотидной связи [7].

Эти результаты убедительно свидетельствуют о появлении \bar{A} -формы на стадии элонгации. Очень интересно было бы обнаружить \bar{A} -форму на предшествующих стадиях, так как это открывало бы возможность думать о регуляции транскрипции посредством индуцируемого белком-активатором \bar{B} — \bar{A} -перехода. Хотя данные КД не подтверждают наличия \bar{A} -формы в бинарном комплексе, но и не отвергают такой возможности, поскольку \bar{A} -форма могла бы возникать флуктуационно, фиксируясь лишь на стадии образования первой межнуклеотидной связи. В пользу более раннего, чем на стадии элонгации, появления \bar{A} -формы говорят следующие факты.

1. Раскручивание ДНК молекулой РНК-полимеразы, измеренное на суперспиральных ДНК, равно $580 \pm 30^\circ$ и одинаково на стадиях связывания, инициации и элонгации [8]. Хотя большую часть этой величины составляет раскручивание из-за раскрытия двойной спирали, на стадии элонгации в соответствии с данными КД должен быть вклад и от \bar{B} — \bar{A} -перехода (\bar{A} -форма имеет меньшее спиральное вращение, чем \bar{B} -форма). Одинаковое раскручивание независимо от стадии — довод, что \bar{A} -форма существует на всех стадиях. Возможно, что она стабилизируется суперспирализацией. Поэтому было бы очень важно повторить такие же опыты по измерению КД, как в работе [7], но на суперспиральной ДНК.

2. Та же РНК-полимераза *E. coli* может работать в присутствии Mn^{2+} на двунитевой РНК, т. е. на матрице в \bar{A} -форме [9]. При этом оказалось, что σ -фактор, ответственный за специфическое связывание РНК-полимеразы с промоторами, столь же необходим для двунитевой РНК вируса CPV [9]. Поскольку РНК не может перейти в \bar{B} -форму, а структуры \bar{A} - и \bar{B} -форм очень различаются, то эти данные — сильный довод за появление (пусть мимолетное) \bar{A} -формы в обычной ДНК и на стадиях, предшествующих элонгации.

3. Свободная σ -субъединица РНК-полимеразы *E. coli* и *B. subtilis* взаимодействует с суперспиральной ДНК [10, 11], причем в случае разомкнутой ДНК связывание гораздо слабее (*B. subtilis*) или отсутствует совсем (*E. coli*). В обоих случаях средство к однонитевой ДНК — наименьшее.

σ -Субъединица контактирует с промотором на участках «—35» и «—10» (бокс Прибнова) [12]. Увеличение сродства к суперспиральной ДНК при отсутствии связывания с одонитевой ДНК можно было бы понять, допустив, что σ индуцирует $\bar{B}-\bar{A}$ -переход.

Конечно, все эти результаты указывают лишь на возможность $\bar{B}-\bar{A}$ -перехода на стадиях, предшествующих элонгации. Получение прямых данных, доказывающих такую точку зрения или опровергающих ее, было бы крайне существенно для понимания молекулярного механизма транскрипции. Положительный ответ несомненно стимулировал бы исследования по $\bar{B}-\bar{A}$ - и другим переходам в пределах двухтяжевого состояния ДНК.

Свойства $\bar{B}-\bar{A}$ -перехода в ДНК

$\bar{B}-\bar{A}$ -переход в ДНК известен с 1953 г., когда Франклин и Гослинг [13] обнаружили, что при относительной влажности волокон ДНК, большей 75 %, А-форма ДНК, открытая ранее, переходит в другую структуру, названную \bar{B} -формой. В 1964 г. Брамс и Моммертс обнаружили значительное изменение спектра КД ДНК при переходе от водного раствора к раствору 80 %-ного этанола [5]. В дальнейшем было доказано, что это изменение связано с $\bar{B}-\bar{A}$ -переходом [3, 14], причем роль этанола неспецифична и подобно изменению относительной влажности заключается в снижении активности воды в системе [15, 16].

$\bar{B}-\bar{A}$ -переход — кооперативен. Это означает, что в интервале перехода длинная молекула ДНК разбивается на чередующиеся отрезки \bar{A} - и \bar{B} -конформаций. Длина такого отрезка в точке полуперехода a_0 называется длиной кооперативности ν_0 . Длина кооперативности определяется энергией границы между \bar{A} - и \bar{B} -сегментами, F_{AB} , т. е. той дополнительной энергией, которую нужно затратить для того, чтобы внутри отрезка из \bar{B} -формы создать отрезок из \bar{A} -формы или наоборот:

$$\nu_0 = \exp(F_{AB}/2RT) \quad [14]. \quad (1)$$

Теоретическая модель для $\bar{B}-\bar{A}$ -перехода строится подобно модели для перехода спираль — клубок на основе схемы Изинга [14]. Из теории следует, что ν_0 — обратно пропорциональна ширине перехода Δa :

$$\nu_0 = 4Q/\Delta a, \quad (2)$$

где Q — коэффициент, характеризующий крутизну изменения свободной энергии $F_A - F_B$ в интервале перехода:

$$F_A - F_B = (a_0 - a) RT/Q. \quad (3)$$

Здесь a — меняющийся процент этанола или связанная с ним величина активности воды в системе. Заметим, что Q в $\bar{B}-\bar{A}$ -переходе играет ту же роль, что и энтальпия в переходе спираль — клубок. Величину Q можно было бы назвать «спиртальпией».

Длина кооперативности ν_0 (и соответствующая ей энергия границы F_{AB}), а также «спиртальпия» Q могут быть получены из эксперимента по сдвигу кривой $\bar{B}-\bar{A}$ -перехода в присутствии «скрепок», т. е. соединений, комплексирующихся предпочтительно с одной из двух конформаций. Разработанная для перехода спираль—клубок теория перехода со скрепками [17] была применена и к случаю $\bar{B}-\bar{A}$ -перехода [14, 18, 19].

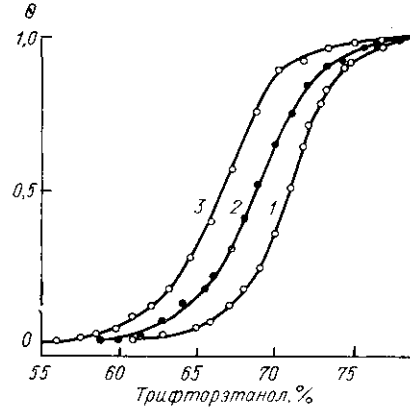
Интересным с биологической точки зрения примером такой скрепки, стабилизирующей \bar{A} -форму, является природный полиамин спермин (или спермидин). Используя данные по сдвигу кривой $\bar{B}-\bar{A}$ -перехода в присутствии спермина, мы получили [18] значение $\nu_0 \sim 10^1$ пар

оснований ДНК. Полученные с другими скрепками значения ν_0 лежат в пределах 10—20 пар оснований [14, 19], что соответствует $F_{AB}=3—4$ ккал/моль. Недавно был найден более прямой способ определения длины кооперативности \bar{B} — \bar{A} -перехода. В нем используются наклоны ветвей в районе тройной точки экспериментально полученной фазовой диаграммы (\bar{A} , \bar{B} , клубок). Метод фазовой диаграммы дал то же значение $\nu_0=10—20$ пар оснований [20—22].

С биологической точки зрения знание длины кооперативности интересно по следующей причине. Если, например, какой-нибудь белок, связываясь с ДНК, переводит участок связывания в \bar{A} -форму, то дли-

Рис. 3. Влияние ГЦ-содержания ДНК на \bar{B} — \bar{A} -переход в трифторэтаноловодных растворах: 1—ДНК из *S. perfringens*, 30 % ГЦ; 2—ДНК тимуса телянка, 42 % ГЦ; 3—ДНК из *M. lysodeikticus*, 72 % ГЦ; θ —доля звеньев в \bar{A} -форме, полученная по данным кругового дихроизма. Концентрация NaCl $5 \cdot 10^{-4}$ М.

Fig. 3. Influence of DNA GC-content on the \bar{B} - \bar{A} transition in water/trifluoroethanol (TFE) solutions. *S. perfringens* DNA, 30 % GC (1); calf thymus DNA, 42 % GC (2); *M. lysodeikticus* DNA, 72 % GC (3). θ is the \bar{A} form fraction. NaCl concentration is $5 \cdot 10^{-4}$ M.



на кооперативности определяет максимальное расстояние, на которое \bar{A} -конформация может распространиться за пределы участка связывания при условии, что $F_A - F_B \approx 0$ для свободной ДНК.

Оценка величины $F_A - F_B$, экстраполированной к активности воды, равной 1 (т. е. к бесспиртовому раствору), дает для ДНК значение ~ 1 ккал/моль на пару оснований [14]. Как показано в работах [14, 23], точка полуперехода из \bar{B} - в \bar{A} -форму слабо зависит от ГЦ-содержания ДНК, пока оно остается в пределах 42—72 %. Тем не менее специальное исследование, проведенное нами, показало, что небольшая, но четкая зависимость существует [24, 25]. Рис. 3 свидетельствует, что \bar{B} — \bar{A} -переход облегчается с увеличением ГЦ-содержания. Это было объяснено тем, что среди 10 типов контактов в комплементарной ДНК два гомополимерных контакта — AA/TT и ГГ/ЦЦ, заметно отличаются от остальных величиной $F_A - F_B$, причем в первом случае имеется явная предпочтительность к \bar{B} -форме, а во втором — предпочтительность к \bar{A} -форме. \bar{A} -фильность ГГ/ЦЦ-контактов подтверждается кристаллографическими данными: структура двуспиральных олигонуклеотидов, содержащих ГГ/ЦЦ-«включения», соответствует \bar{A} -подобной форме [26]. Недавно мы получили прямое доказательство их \bar{A} -фильности при помощи синтетических дуплексов длиной 10 пар оснований, содержащих различное число ГГ/ЦЦ-контактов. Переход из \bar{B} - в \bar{A} -форму в водно-трифторэтанольном растворе в этих дуплексах (регистрировали методом кругового дихроизма) существенно облегчался с ростом числа ГГ/ЦЦ-контактов [20]. Несомненно, нужны дальнейшие исследования олигонуклеотидов, чтобы получить точные значения $F_A - F_B$ для различных последовательностей. Пока лишь можно полагать, что при физиологических условиях для большинства контактов $F_A - F_B \approx 1$ ккал/моль, для ГГ/ЦЦ — заметно меньше этой величины, а для AA/TT — заметно больше.

Существование \bar{A} -фильных и \bar{B} -фильных последовательностей ставит интересный вопрос о биологической роли участков ДНК с такими последовательностями [25].

САР-белок и активация транскрипции

САР-белок служит активатором ряда бактериальных оперонов: *lac*, *aga*, *mal*, *gal* и др. [27]. Комплексируясь с индуктором — цикло-АМФ, САР приобретает способность связываться со специфическим участком ДНК длиной около 26 пар оснований с левого конца промоторов, активируя соответствующий ген. В большинстве САР-активируемых оперонов (например, *gal*, *cat*) [27] участок для САР перекрывается с локусом «—35» промотора, нуклеотидная последовательность которого в данных случаях специфична для САР [27]. Поскольку участок «—35»

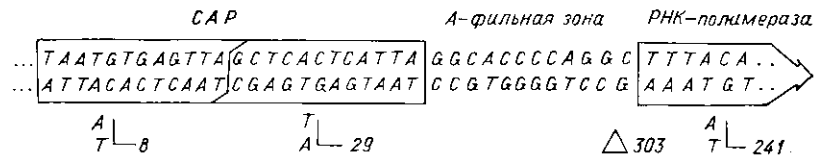


Рис. 4. Часть нуклеотидной последовательности лактозного оперона, включающая участок связывания САР-белка (маркирован мутациями L8 и L29) и прилегающий участок промотора (участок «—35», маркирован мутациями Δ 303 и L241).

Fig. 4. Part of lactose operon sequence which includes the CAP-binding site (marked by the L8 and L29 mutations) and the nearest part of promoter («—35 site», marked by Δ 303 and L241 mutations).

используется σ -субъединицей РНК-полимеразы [12], то, вероятно, САР-белок частично берет на себя ее роль в инициации транскрипции. В случае *lac* и *mal* промоторов место САР расположено дальше и, видимо, не перекрывается с участком связывания РНК-полимеразы [28, 29]. Одна из гипотез механизма активации с помощью САР-белка предполагает его контакт с РНК-полимеразой [30]. Однако это не доказано, и в качестве альтернативы можно предположить передачу воздействия по ДНК [24, 25]. Рис. 4 демонстрирует, что между САР-белком и левым краем *lac*-промотора имеется сегмент из 12 пар оснований, 8 из которых образуют \bar{A} -фильные контакты ГГ/ЦЦ. Поскольку длина этого сегмента совпадает с длиной кооперативности \bar{B} — \bar{A} -перехода, то индуцируемая в участке связывания САР \bar{A} -форма могла бы распространиться до места связывания РНК-полимеразы. Если для РНК-полимеразы на какой-нибудь стадии требуется \bar{A} -форма (см. обсуждение в первом разделе данного обзора), то САР-белок мог бы увеличить энергию связи РНК-полимеразы на такой стадии на величину энергии границы, т. е. ~ 3 ккал/моль [24]. Этого достаточно, чтобы объяснить 50—100-кратную активацию транскрипции, известную для *lac*-оперона [24, 25].

Данные о структуре САР-белка [31] могут иметь отношение к нашей гипотезе. Действительно, наиболее удивительным структурным свойством САР, отличающим его от репрессоров *sgo* и *s(I)*, является такое расположение узнающих ДНК α -спиралей, которое заставило авторов [31] вписывать их в неизвестную левую В-форму ДНК (рис. 5, б). Положение стало совсем острым, когда прямыми опытами на суперспиральной плазмиде pBR322, содержащей либо *lac*-, либо *gal*-оперон, было доказано отсутствие раскручивания требуемого моделью левой ДНК. Авторы сообщают, что наблюдаемое раскручивание, по крайней мере, в 20 раз меньше соответствующего модели с левой спиралью, что совместимо разве лишь с \bar{B} — \bar{A} -переходом [32]. В попытке разрешить возникший парадокс Салемме предложил другую модель, согласно которой каждая узнающая α -спираль взаимодействует с правой ДНК, но по участкам, удаленным далеко друг от друга, сводя их таким образом вместе [33]. Уязвимым пунктом такой модели является требование двух молекул САР, чтобы заполнить оба желобка ДНК в

специфическом участке. И действительно, скоро было показано в прямом противоречии с такой гипотезой, что единственная димерная молекула CAP достаточна для активации *lac*-промотора [34].

Принимая во внимание сказанное выше, можно предложить следующую модель, объясняющую все противоречия: каждая из узнающих α -спиралей единственной димерной молекулы CAP-белка может быть встроена в обычную правозакрученную ДНК, если допустить возникновение двух изломов (кинков) по краям центральной части в противоположные стороны (рис. 5, в). Такие кинки не приводят к разрушению стэкинга оснований, если в местах контакта с α -спиралью-

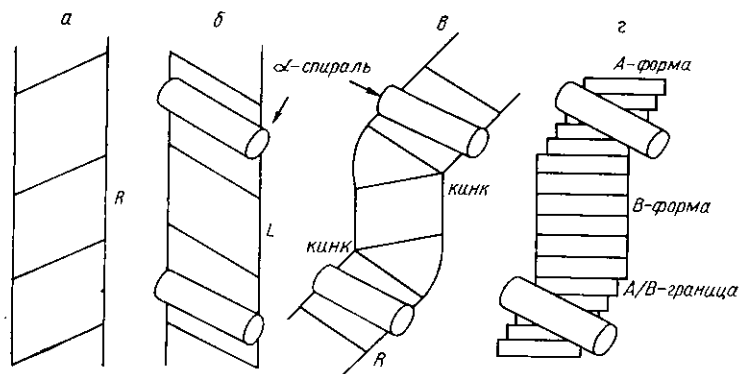


Рис. 5. Три модели взаимодействия CAP-белка с ДНК: а — свободная ДНК в \bar{B} -форме, показана ориентация спиральных желобков в правой спирали; б — модель МакКей и Стейца с левой В-ДНК, ориентация α -спиралей совпадает с ориентацией желобков левой ДНК; в — модель комплекса правой ДНК с изломами — «кинками»; г — модель, предполагающая индуцируемый CAP-белком \bar{B} — \bar{A} -переход по краям участка связывания.

Fig. 5. Three models for CAP interaction with DNA: (a) free DNA in the \bar{B} form; orientation of the helical grooves for the right-handed helix is shown; (b) the model of McKay and Steitz with left-hand B-DNA; (c) a model of right-handed B-DNA with two kinks; (d) a model with the CAP-induced \bar{B} — \bar{A} transition at the edges of the binding site.

ми образуется, \bar{A} -форма, как показано на рис. 5, г. Появление такого рода \bar{B}/\bar{A} -границ в комплексе с белком недавно было установлено группой Розенберга [35] при рентгеноструктурном анализе комплекса рестриктазы EcoRI со своим сайтом рестрикции. С другой стороны, методом электрофореза доказано появление излома в рестрикционном фрагменте при комплексовании CAP-белка со своим участком [36]. Все это подтверждает гипотезу индуцируемого CAP-белком перехода в \bar{A} -форму и, тем самым, возможную роль \bar{B} — \bar{A} -перехода в активации транскрипции. Однако окончательное решение могут дать только будущие эксперименты.

Заключение. Цель этого обзора — привлечь внимание молекулярных и клеточных биологов к бурно развивающемуся направлению, которое можно назвать конформационной механикой ДНК. В последнее время новый импульс этому направлению дали открытие левой формы ДНК — Z-формы [37], установление сильно анизотропного характера гибкости двойной спирали [38], а также исследования суперспиральных ДНК [39]. В настоящее время накапливаются данные о биологической роли разного рода конформационных перестроек ДНК. Например, самое яркое последнее событие в этой области — доказательство образования Z-формы в ходе важнейшего биологического явления — кроссинговера [40].

Все говорит о том, что на наших глазах рождается новое направление — конформационная биология ДНК.

$\overline{B-A}$ TRANSITION IN DNA AND TRANSCRIPTION

V. I. Ivanov

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

Summary

The paper deals with the current progress in elucidation of the significance of the \overline{A} form of DNA in transcription and its regulation. The three aspects are considered: (1) the $\overline{B-A}$ transition during RNA polymerase operation, (2) the studies on the physics of the $\overline{B-A}$ transition with the aim to obtain thermodynamic parameters of this transformation and such properties as sequence effect which might be indicative of the possibility for an active role of the $\overline{B-A}$ transition in gene regulation, (3) a conformational hypothesis on the operation mechanism for the activator of bacterial operons, the CAP protein.

1. *Molecular conformations and structure transitions of RNA complementary helices and their possible biological significance*/S. Arnott, W. Fuller, A. Hodgson, I. Prutton. — *Nature*, 1968, **220**, N 5167, p. 561—564.
2. *Arnott S.* The geometry of nucleic acids. — *Progr. Biophys. and Mol. Biol.*, 1970, **21**, p. 267—290.
3. *Different conformations of double-stranded nucleic acid in solution as revealed by circular dichroism*/V. I. Ivanov, L. E. Minchenkova, A. K. Schyolkina, A. I. Poleyev. — *Biopolymers*, 1973, **12**, N 1, p. 89—110.
4. *Florentiev V. L., Ivanov V. I.* RNA polymerase: two-step mechanism with overlapping steps. — *Nature*, 1970, **228**, N 5271, p. 519—522.
5. *Brahms J., Mommaerts W. E. H. M.* A study of conformation of nucleic acids in solution by means of circular dichroism. — *J. Mol. Biol.*, 1964, **10**, N 1, p. 73—88.
6. *RNA polymerase — DNA complexes. 1. The study of the conformation of nucleic acids at the growing point of RNA in an RNA polymerase — DNA system*/R. S. Beabealashvily, V. I. Ivanov, L. E. Minchenkova, L. P. Savotchikina. — *Biochim. et biophys. acta*, 1972, **259**, N 1, p. 35—40.
7. *Wachsman W., Anthony D. D.* Conformational changes in DNA during transcription. — *Biochemistry*, 1980, **19**, N 26, p. 5981—5986.
8. *Gamper H. B., Hearst J. E.* Unwinding of DNA by RNA polymerase. — *Cell*, 1982, **29**, N 1, p. 81—93.
9. *Sugiura M., Miura K.* Transcription of double-stranded RNA by Escherichia coli RNA polymerase. — *Eur. J. Biochem.*, 1977, **73**, N 1, p. 179—184.
10. *Kudo T., Doi R. H.* Free σ factor of Escherichia coli RNA polymerase can bind to DNA. — *J. Biol. Chem.*, 1981, **256**, N 19, p. 9778—9781.
11. *Kudo T., Jaffe D., Doi R. H.* Free σ subunit of Bacillus subtilis RNA polymerase binds to DNA. — *Mol. and Gen. Genet.*, 1981, **181**, N 2, p. 63—68.
12. *Losick R., Pero J.* Cascades of sigma factors. — *Cell*, 1981, **25**, N 3, p. 582—584.
13. *Franklin R. F., Gosling R. G.* The structure of sodium thymonucleate fibers. — *Acta crystallogr.*, 1953, **6**, N 5, p. 673—683.
14. *The B to A transition of DNA in solution*/V. I. Ivanov, L. E. Minchenkova, E. E. Minyat et al. — *J. Mol. Biol.*, 1974, **87**, N 4, p. 817—833.
15. *The nature of the B-A transition of DNA in solution*/G. Malenkov, L. Minchenkova, E. Minyat et al. — *FEBS Lett.*, 1975, **51**, N 1, p. 38—42.
16. *Маленков Г. Г., Минасян К. А.* В — А-переход ДНК в водных растворах неэлектролитов. — *Молекуляр. биология*, 1977, **11**, № 2, с. 352—360.
17. *Франк-Каменецкий М. Д., Карапетян А. Т.* К теории плавления комплексов ДНК с низкомолекулярными веществами. — *Молекуляр. биология*, 1972, **6**, № 4, с. 624—635.
18. *Spermine and spermine-induced B-A transition of DNA in solution*/E. E. Minyat, V. I. Ivanov, A. M. Kritzyn et al. — *J. Mol. Biol.*, 1978, **128**, N 3, p. 397—409.
19. *Minchenkova L. E., Zimmer Ch.* Reversion of the B to A transition induced by specific interaction with the oligopeptide distamycin A. — *Biopolymers*, 1980, **19**, N 4, p. 823—831.
20. *B-A transition in DNA*/V. I. Ivanov, D. Yu. Krylov, E. E. Minyat, L. E. Minchenkova. — *J. Biomol. Struct. Dyn.* 1983, **1**, N 2, p. 453—460.
21. *Чоговадзе Г. И., Франк-Каменецкий М. Д.* Теория плавления ДНК в интервале В — А-перехода. — *Биофизика*, 1983, **28**, № 5, с. 880—882.
22. *Иванов В. И., Крылов Д. Ю., Минят Э. Е.* Изучение кооперативных переходов в ДНК при помощи фазовых диаграмм. — *Молекуляр. биология*, 1985, **19**, № 1, с.
23. *Pilet J., Brahms J.* Dependence of B-A conformational change in DNA on base composition. — *Nature New Biol.*, 1972, **236**, N 5341, p. 99—100.
24. *Conformational possibilities of double-helical nucleic acids: theory and experiment*/V. I. Ivanov, U. B. Zhurkin, S. K. Zavriev et al. — *Int. J. Quant. Chem.*, 1979, **16**, N 1, p. 189—201.

25. *Cooperative transitions in DNA with no separation of strands* / V. I. Ivanov, L. E. Minichenkova, E. E. Minyat, A. K. Schyolkina. — Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1983, **47**, p. 243—250.
26. *Dickerson R. E.* Base sequence and helix structure variation in B and A DNA. — J. Mol. Biol., 1983, **166**, N 3, p. 419—441.
27. *Adhya S., Garges S.* How cyclic AMP and its receptor protein act in *Escherichia coli*. — Cell, 1982, **29**, N 2, p. 287—296.
28. *Genetic regulation: the lac control region* / R. E. Dickerson, J. Abelson, W. M. Barnes, W. S. Resnikoff. — Science, 1975, **187**, N 4171, p. 27—35.
29. *Promoters of the mal EFG and mal K-lam B operons in Escherichia coli K-12* / H. Bedouille, U. Schwessner, M. Hofnung, M. Rosenberg. — J. Mol. Biol., 1982, **161**, N 4, p. 514—531.
30. *Gilbert W.* RNA polymerase. — In: RNA polymerase / Eds. M. Chamberlain, R. Losick. New York: Cold Spring Harbor, 1976, p. 193—203.
31. *McKay D. B., Steitz T. A.* Structure of CAP protein at 2.9 Å resolution suggest binding to the left-handed B-DNA. — Nature, 1981, **290**, N 5805, p. 744—749.
32. *Kolb A., Buc H.* Is DNA unwind by the CAP? — Nucl. Acids Res., 1982, **10**, N 2, p. 473—485.
33. *Salemme F. R.* A model for CAP binding to supercoiled DNA. — Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1982, **79**, N 17, p. 5263—5267.
34. *Garner M. M., Revzin A.* Stoichiometry of CAP/cAMP interactions at the lac promoter of *Escherichia coli*. — Biochemistry, 1982, **21**, N 24, p. 6032—6036.
35. *Kinked DNA in crystalline complex with EcoRI endonuclease* / Ch. A. Frederick, J. Grable, M. Melia et al. — Nature, 1984, **309**, N 5966, p. 327—331.
36. *Wu H., Crothers D. M.* The locus of sequence-directed and protein-induced DNA binding. — Nature, 1984, **308**, N 5959, p. 509—513.
37. *Molecular structure of a left-handed double helical DNA fragment at atomic resolution* / A. H. — J. Wang, G. J. Quigley, F. J. Kolpak. — Nature, 1979, **282**, N 5740, p. 680—686.
38. *Zhurkin U. B., Lysov Yu. P., Ivanov V. I.* Anisotropic flexibility of DNA and the nucleosomal structure. — Nucl. Acids Res., 1979, **6**, N 3, p. 1081—1096.
39. *Wang J. C.* Superhelical DNA. — Trends Biochem. Sci., 1980, **5**, p. 219—221.
40. *Kmiec E. B., Holtoman W. K.* Synapsis promoted by *ustilago* RecI protein. — Cell, 1984, **36**, N 3, p. 593—598.

Ин-т молекулярной биологии АН СССР, Москва

Получено 20.08.84