



УДК 575.16:547.962.2

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГИСТОНА H1 С ДНК

С. Н. Храунов, А. В. Сиволоб, Н. Е. Кучеренко

Введение. Гистон H1 играет роль важнейшего фактора компактизации хроматина [1, 2], взаимодействуя как с линкерной [3], так и с нуклеосомной ДНК [4, 5], а также с коровыми гистонами [6]. Механизм наднуклеосомной укладки хроматина не ясен в настоящее время. В связи с этим большой интерес представляют исследования взаимодействия гистона H1 с ДНК. При физиологической ионной силе гистон H1 индуцирует образование компактной ψ -формы ДНК [7], имеющей вид тора [8]. Этот процесс сопровождается агрегацией [8, 9]. Молекула гистона H1, как известно, имеет три участка: неструктурированный N-концевой (примерно 40 аминокислотных остатков), структурированный глобулярный (примерно от 40 до 120 остатков) и неструктурированный C-концевой участок, занимающий почти половину аминокислотной цепи и содержащий большую часть лизиновых аминокислотных остатков [10]. При этом формирование структуры в глобулярном участке молекулы происходит при увеличении ионной силы раствора [10—12]. По данным ЯМР-спектроскопии имеются отличия во взаимодействии различных частей молекулы гистона H1 с ДНК [13].

Роль глобулярного участка гистона H1 во взаимодействии с ДНК не ясна, не изучен вопрос об идентичности или различии пространственной структуры этого участка в комплексе с ДНК и в растворе с высокой ионной силой.

Флюоресценция единственного остатка тирозина молекулы гистона H1 (Tyr-72), входящего в состав его глобулярного участка, чувствительна как к формированию структуры гистона H1 [11], так и, как показано нами ранее, к связыванию его с ДНК [14]. В настоящей работе методом флюоресцентной спектроскопии исследовано взаимодействие гистона H1 с высокомолекулярной ДНК и структура его молекулы в составе ДНК-гистонового комплекса.

Материалы и методы. Гистон H1 выделяли из тимуса теленка по методу [15] с дополнительной очисткой на биогеле Акрилекс П-60 («Reanal», ВНР).

Использовали высокомолекулярную ДНК из тимуса теленка фирмы «Worthington» (США) с молекулярной массой $1,5 \div 2 \cdot 10^6$.

Концентрацию определяли спектрофотометрически, используя коэффициенты экстинкции $E_{275} = 1300 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$ для белка и $E_{260} = 6500 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$ для ДНК [6].

Комплексы гистона H1 с ДНК готовили прямым смешиванием, постепенно добавляя раствор белка в 5 мМ трис-НСl буферный раствор, рН 7,4, к раствору ДНК в том же буфере, после чего смесь выдерживали 12 ч при 4 °С.

Флюоресцентные измерения проводили в термостатируемой кювете объемом 0,5 мл при 20 °С на спектрофлюориметре, описанном ранее [17].

Экранирующий эффект ДНК учитывали по различной интенсивности флюоресценции гистона H1 в 0,8 М NaCl в присутствии и отсутствии ДНК, поскольку в этих условиях гистон H1 и ДНК диссоциируют полностью [9].

Светорассеяние раствора измеряли по кажущейся оптической плотности при 360 нм в кювете объемом 0,5 мл на спектрофотометре СФ-26. Учет влияния светорассеяния на интенсивность флюоресценции проводили, как описано ранее [14].

Результаты и обсуждение. Связывание гистона Н1 с ДНК в отсутствие соли. Эффективность тушения тирозиновой флюоресценции гистона Н1 в комплексе с ДНК зависит от длины волны возбуждающего света. Флюоресценция Туг-72 гистона Н1 при $\lambda_{\text{возб.}} = 265$ нм наиболее чувствительна к образованию комплекса. На рис. 1 представлена зависимость эффективности тушения флюоресценции Туг-72 при $\lambda_{\text{возб.}} = 265$ нм от молярного соотношения ДНК/Н1. При

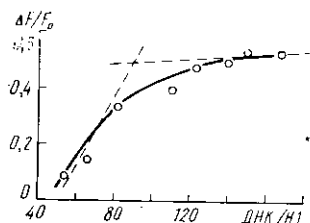


Рис. 1. Зависимость эффективности тушения флюоресценции гистона Н1 от соотношения ДНК/Н1 (моль фосфатов/моль белка) при $\lambda_{\text{возб.}} = 265$ нм, $\lambda_{\text{изл.}} = 309$ нм. Концентрация белка $4,6 \cdot 10^{-6}$ М; $\Delta F = F_0 - F$; F_0 , F — интенсивность флюоресценции в отсутствие и присутствии ДНК соответственно.

Fig. 1. The dependence of the efficiency of histone Н1 fluorescence quenching on the DNA/H1 ratio.

соотношениях меньших, чем представленные на рис. 1, и много меньших таковых в хроматине [3] наблюдается возрастание интенсивности флюоресценции, связанное с неспецифической агрегацией (данные не приведены).

По данным рис. 1 мы вычислили константу связывания по формуле из [18]

$$K_{\text{св.}} = \frac{\theta}{(1 - \theta)^2 C_{p_0}} \quad (1)$$

при условии $C_{p_0} = C_{N_0}$, где $K_{\text{св.}}$ — константа связывания белка с одним сайтом в ДНК; C_{p_0} — общее количество молекул белка, C_{N_0} — общее количество сайтов связывания на ДНК; $\theta = \Delta F / \Delta F_{\infty}$ — доля связанных молекул белка в точке $C_{p_0} = C_{N_0}$; ΔF — разность интенсивностей флюоресценции белка в присутствии (с учетом экранирующего эффекта) и в отсутствие ДНК. Величину ΔF_{∞} дает экстраполяция кривой на рис. 1 к бесконечности. Значение θ вычисляется в точке пересечения прямых, аппроксимирующих начальный и конечный наклон этой кривой (в этой точке $C_{p_0} = C_{N_0}$) [18]. В случае взаимодействия с ДНК гистона Н1, имеющего единственный остаток тирозина, входящий в состав глобулярного участка, вычисленная по флюоресцентным данным константа связывания отражает взаимодействие глобулярной области гистона Н1 с ДНК. Для нулевой ионной силы вычисленная по данным рис. 1 кажущаяся константа связывания глобулярного участка гистона Н1 с ДНК $K_{\text{св.}} = (7,0 \pm 1,0) \cdot 10^5 \text{ М}^{-1}$.

Влияние ионной силы на комплексы Н1 — ДНК. Зависимость от ионной силы оптических параметров комплексов Н1 — ДНК представлена на рис. 2, а, б. С ростом концентрации NaCl происходит образование компактных агрегатов Н1 — ДНК, что регистрируют по возрастанию светорассеяния раствора. При этом возрастает также интенсивность флюоресценции. Просветление раствора в 0,5—0,6 М NaCl свидетельствует о диссоциации комплексов в этих условиях, что подтверждается данными других авторов [9].

Общий рост интенсивности флюоресценции в 0,8 М NaCl по отношению к нулевой ионной силе весьма значителен в случае $\lambda_{\text{возб.}} = 265$ и 280 нм (рис. 2, а). По-видимому, возрастание интенсивности флюоресценции гистона Н1 в комплексе с ДНК при увеличении концентрации NaCl (рис. 2, а) обусловлено двумя процессами: 1) образованием упорядоченной структуры молекулы белка [9]; 2) ослаблением его

связывания с ДНК, приводящим к снижению интенсивности флюоресценции при нулевой ионной силе. Судя по изменению светорассеяния раствора (рис. 2, б), при этом происходит образование крупных компактных агрегатов; оптимальные условия этой агрегации — 0,2—0,4 М NaCl. Наличие промежуточного плато при этих концентрациях NaCl на кривых изменения интенсивности флюоресценции (рис. 2, а), которого нет на рис. 2, в, говорит об особом структурном состоянии моле-

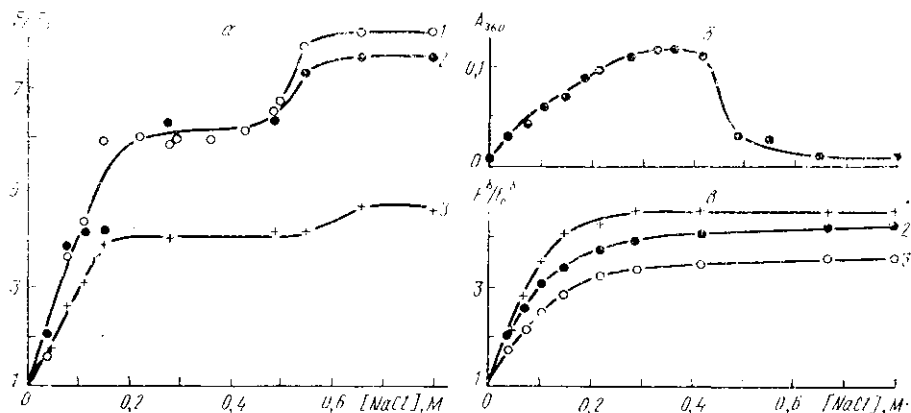


Рис. 2. Зависимость интенсивности флюоресценции (а) и светорассеяния раствора (б) комплексов Н1 — ДНК от ионной силы (в — то же, что (а) для свободного белка): $\lambda_{\text{изл.}} = 309$ нм; $\lambda_{\text{возб.}} = 265$ (3); 280 (2); 233 нм (1). Молярное соотношение ДНК/Н1 = 160; концентрация белка $4,6 \cdot 10^{-6}$ М; A_{360} — кажущаяся оптическая плотность раствора в кювете объемом 0,5 мл; F_0 , F — интенсивность флюоресценции комплекса Н1 — ДНК в отсутствие и в присутствии соли соответственно; F_0^0 , F^0 — то же для свободного белка.

Fig. 2. The dependence of the fluorescence intensity (а) and turbidity (б) of the H1-DNA complex solution on the ionic strength.

кулы гистона Н1 в составе агрегатов. Просветление раствора, свидетельствующее о диссоциации комплекса Н1 — ДНК, в области 0,5—0,6 М NaCl сопровождается некоторым возрастанием интенсивности флюоресценции гистона Н1 (рис. 2, а) до уровня, соответствующего таковому для свободного белка в тех же условиях [14].

Интенсивность флюоресценции гистона Н1 при $\lambda_{\text{возб.}} = 233$ нм (F_{233}) при нулевой ионной силе равна таковой для свободного белка и ее возрастание с ростом ионной силы аналогично таковому для белка в отсутствие ДНК (рис. 2, а, в). Поэтому можно считать, что F_{233} на рис. 2, а отражает в основном структурные изменения в гистоне Н1. Следовательно, судя по изменению F_{265} (рис. 2, а), можно выделить компоненту, обусловленную только ослаблением тушения флюоресценции Туг-72 гистона Н1 в комплексе с ДНК. При этом необходимо учесть следующее: F_{233} , как и F_{280} , зависят как от изменения квантового выхода флюоресценции, так и от изменения экстинкции вследствие сдвига спектра поглощения; в то же время экстинкция при 265 нм не изменяется [19]. Чтобы выделить те изменения F_{233} , которые обусловлены возрастанием коэффициента экстинкции при образовании упорядоченной структуры белка, необходимо вычислить отношение F_{233}^0/F_{265}^0 (рис. 2, в, деление кривой 3 на 1) для свободного белка. Затем, разделив F_{233} для комплекса Н1 — ДНК (рис. 2, а, кривая 3) на этот поправочный коэффициент, получаем значение F_{233}^* , которое позволяет учесть вклад процессов, связанных со структурированием белка, в изменение интенсивности флюоресценции при 265 нм (рис. 2, а, кривая 1). То есть величина $K_f = F_{265}/F_{233}^*$ (F_{265} — точки кривой 1 на рис. 2, а) отражает только изменения интенсивности флюоресценции гистона Н1 при $\lambda_{\text{возб.}} = 265$ нм, связанные с влиянием ДНК. На рис. 3 представлена зависимость эффективности тушения флюоресценции Туг-72

($\Delta F^*/F_0$) в комплексе Н1 — ДНК от ионной силы. Видно, что эффективность тушения флуоресценции резко снижается при концентрации NaCl ниже 0,1 М, не изменяется от 0,1 до 0,4 М NaCl и падает до нуля в 0,5 М NaCl. По формуле (1) с использованием данных рис. 3 и вычисленному из данных рис. 1 значению ΔF_∞ могут быть рассчитаны константы взаимодействия глобулярного участка гистона Н1 с ДНК при различных концентрациях NaCl. На рис. 4 представлена зависимость $K_{св.}$ от ионной силы в логарифмической шкале. В соответ-

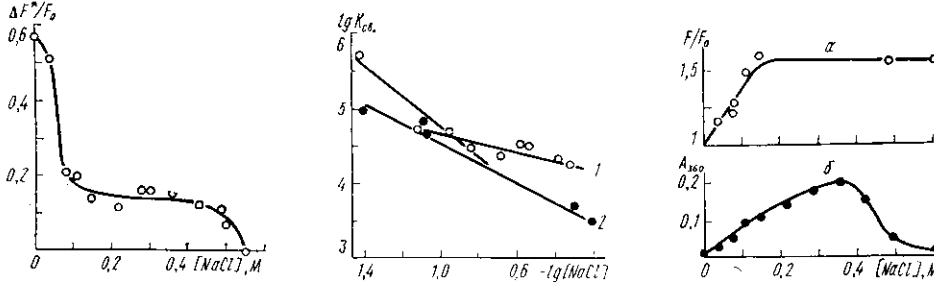


Рис. 3. Зависимость эффективности тушения флуоресценции гистона Н1 в комплексе с ДНК от ионной силы по данным рис. 2: $\Delta F^* = F_0 - K_f F$; F_0 , F — интенсивность флуоресценции гистона Н1 в отсутствие и в присутствии ДНК соответственно без NaCl и $\lambda_{возб.} = 265$ нм; K_f — см. текст.

Fig. 3. The dependence of the fluorescence quenching of the H1-DNA complexes on the ionic strength.

Рис. 4. Зависимость кажущейся константы связывания $K_{св.}$ глобулярного участка гистона Н1 с ДНК от ионной силы в отсутствие (1) и в присутствии 6 М мочевины (2).

Fig. 4. The dependence of the apparent constant of association of the globular part of H1 histone with DNA on the ionic strength.

Рис. 5. Зависимость интенсивности флуоресценции (а) и светорассеяния раствора (б) комплексов Н1 — ДНК от ионной силы в присутствии 6 М мочевины: $\lambda_{изл.} = 309$ нм; $\lambda_{возб.} = 265$ нм; молярное соотношение ДНК/Н1 = 140, концентрация белка $5,6 \cdot 10^{-6}$ М. Обозначения, как на рис. 2.

Fig. 5. The dependence of the fluorescence intensity (a) and solution turbidity (б) of the H1-DNA complexes on the ionic strength in the presence of 6 M urea.

ствии с теорией Рекорда и сотр. [20], наклон такого графика, представляющего собой прямую линию, должен быть равен в простейшем случае без учета связывания анионов

$$-\frac{\partial (\lg K_{св.})}{\partial (\lg [NaCl])} = \psi Z,$$

где $\psi = 0,88$ — степень нейтрализации фосфатов ДНК одновалентными катионами; Z — валентность положительно заряженного лиганда, связывающегося с ДНК. График 1 на рис. 4 имеет два прямолинейных участка. Для первого из них (ниже 0,1 М NaCl) $Z \cong 2$, для второго — (выше 0,1 М NaCl) $Z \cong 0,4$. Разумеется, эти значения весьма приближительны, так как на определяемые нами значения кажущейся константы связывания глобулярного участка гистона Н1 с ДНК оказывает влияние то обстоятельство, что этот участок находится в составе нативной молекулы белка, в целом более эффективно взаимодействующей с ДНК [13]. Однако значения Z могут быть приняты в качестве количественного критерия эффективности связывания. Тогда очевидно следующее: глобулярный участок гистона Н1 (40—120) формируется при повышении ионной силы до 0,1 М NaCl, после чего существенно снижается как константа его взаимодействия с ДНК, так и эффективная положительная валентность глобулы. Низкое сродство участка (1—106) полипептидной цепи гистона Н1 к ДНК показано также в работе [13].

Влияние мочевины на комплексы Н1 — ДНК. Как известно, 6 М мочевина, разрушая водородные связи и гидрофобные

взаимодействия, препятствует образованию упорядоченной структуры в гистоне H1, но не влияет на электростатические взаимодействия. Как показывают наши опыты (рис. 5), изменение компактизации ДНК от ионной силы, судя по изменению светорассеяния раствора, не зависит от присутствия мочевины в нем (рис. 2, б и 5, б). Этот результат, согласующийся с данными других авторов [9], указывает на то, что процесс компактизации ДНК зависит только от степени нейтрализации фосфатов ДНК совместным действием лизиновых остатков гистона H1 и одновалентных катионов и не зависит от структурного состояния глобулярного участка гистона H1.

Поскольку молекула гистона H1 не образует упорядоченной структуры в присутствии 6 М мочевины, ясно, что изменение F_{265} на рис. 5, а в зависимости от ионной силы отражает только изменение в связывании глобулярного участка гистона H1 с ДНК. Значения F_{265} были использованы для расчета константы связывания глобулярного участка с ДНК при различных концентрациях NaCl в присутствии 6 М мочевины, как описано выше. График зависимости $\lg K_{св.}$ от $\lg [NaCl]$ в этом случае (рис. 4) представляет собой прямую линию при всех исследованных значениях ионной силы, из наклона этой прямой получено $Z \cong 1,5$, что близко к значению Z для прямолинейного участка в области до 0,1 М NaCl в случае отсутствия мочевины в растворе (рис. 4, 1). Это подтверждает приведенный выше вывод о том, что изменение Z при концентрации NaCl выше 0,1 М связано с образованием упорядоченной структуры в глобулярном участке гистона H1.

Таким образом, наши результаты в совокупности с данными других авторов указывают на следующую схему взаимодействия гистона H1 с ДНК и его значения для структуры хроматина. Взаимодействие гистона H1 с ДНК при нулевой ионной силе и соотношении ДНК/H1, близком к таковому в хроматине, не вызывает компактизации ДНК; молекула гистона при этом не имеет упорядоченной структуры. Физиологическая ионная сила оказывает двоякое воздействие на комплекс. С одной стороны, происходит увеличение степени нейтрализации отрицательного заряда на фосфатах ДНК, что приводит, возможно, к снижению персистентной длины ДНК (увеличению гибкости молекулы) [21, 22]. С другой стороны, происходит формирование ψ -формы ДНК и ее агрегация становится самопроизвольным процессом [23, 24]. Более вероятно формирование поликатионных мостиков за счет положительно заряженных участков полипептидной цепи гистона H1 [25], тогда как физиологическая ионная сила вызывает появление глобулярной структуры в области (40—120) полипептидной цепи гистона H1, что снижает эффективность ее взаимодействия с ДНК. По-видимому, это сопровождается возрастанием сродства глобулярного домена гистона H1 к пространственно сближенным участкам двойной спирали ДНК — в нуклеосоме [26] и в суперспиральной ДНК [27, 28]. Иными словами, в хроматине глобула «высвобождается» для специфических взаимодействий с нуклеосомой в области входа — выхода нуклеосомной ДНК, в то время как С-концевая половина молекулы обеспечивает общую компактизацию хроматиновой структуры за счет электростатических взаимодействий, нейтрализующих отрицательные заряды на фосфатных остатках ДНК.

THE PECULIARITIES OF THE H1 HISTONE-DNA INTERACTION

S. N. Khrapunov, A. V. Sivolob, N. E. Kucherenko
T. G. Shevchenko University, Kiev

Summary

The complexes of H1 histone from the calf thymus with DNA are studied. Structural changes within a molecule of H1 histone and its binding with DNA are registered by the fluorescence of the single tyrosine residue in H1 whereas the changes in compacti-

zation of DNA are registered turbidimetrically. Association constants of the H1 histone globular part with DNA were found on the basis of fluorescence measurements at the different concentration of salt and urea. It is shown that physiological ionic strength induces compactization of DNA, folding of the globular part of H1 histone and a sharp decrease of its binding with DNA. The DNA compactization does not depend on the urea presence in the solution. It is possible to conclude that the globular part of H1 histone is not involved in DNA compactization in chromatin. The role of various structural regions of histone H1 in chromatin structure stabilization is discussed.

1. *Thoma F., Koller Th., Klug A.* Involvement of histone H1 in the organization of the nucleosome and of the salt-dependent superstructures of chromatin.— *J. Cell Biol.*, 1979, **83**, N 2, p. 403—427.
2. *Thoma F., Koller Th.* Unravelling nucleosomes, nucleosome beads and higher order structures of chromatin: influence of non-histone components and histone H1.— *J. Mol. Biol.*, 1981, **149**, N 4, p. 709—733.
3. *Varshavsky A., Bakaev V., Georgiev G. P.* Heterogeneity of chromatin subunits *in vitro* and location of histone H1.— *Nucl. Acids Res.*, 1976, **3**, N 2, p. 477—492.
4. *Cowman M. K., Fasman G. D.* Dependence of mononucleosome deoxyribonucleic acid conformation on the deoxyribonucleic acid length and H1/H5 content. Circular dichroism and thermal denaturation studies.— *Biochemistry*, 1980, **19**, N 2, p. 532—541.
5. *Primary organization of nucleosomes containing all five histones and DNA 175 and 165 basepairs long / A. V. Belyavsky, S. G. Bavykin, E. G. Gogvadze, A. D. Mirzabekov.*— *J. Mol. Biol.*, 1980, **139**, N 3, p. 519—536.
6. *Ring D., Cole R. D.* Chemical cross-linking of H1 histone to the nucleosomal histones.— *J. Biol. Chem.*, 1979, **254**, N 22, p. 11688—11695.
7. *Conformational changes associated with β 1 histone deoxyribonucleic acid complexes. Circular dichroism studies / G. D. Fasman, B. Schaffhausen, L. Goldsmith, A. Adler.*— *Biochemistry*, 1970, **9**, N 14, p. 2814—2822.
8. *Hsiang M. W., Cole R. D.* Structure of histone H1 — DNA complex: effect of histone H1 on DNA condensation.— *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1977, **74**, N 11, p. 4852—4856.
9. *Studies on the role and mode of operation of the very-lysine-rich histone H1 (F1) in eukaryote chromatin. Histone H1 in chromatin and in H1—DNA complexes / E. M. Bradbury, S. E. Danby, H. W. E. Rattle, V. Giancotti.*— *Eur. J. Biochem.*, 1975, **57**, N 1, p. 97—105.
10. *Studies on the role and mode of operation of the very-lysine-rich histone H1 in eukaryote chromatin. The three structural regions of the histone H1 molecule / P. G. Hartman, G. E. Chapman, T. Moss, E. M. Bradbury.*— *Ibid.*, 1977, **77**, N 1, p. 45—51.
11. *Smerdon M. J., Isenberg I.* Conformational changes in subfractions of calf thymus histone H1.— *Biochemistry*, 1976, **15**, N 19, p. 4233—4241.
12. *A nuclear-magnetic-resonance study of the globular structure of the H1 histone / G. E. Chapman, P. G. Hartman, P. D. Cary et al.*— *Eur. J. Biochem.*, 1978, **86**, N 1, p. 35—44.
13. *Studies on the role and mode of operation of the very-lysine-rich histone H1 (F1) in eukaryote chromatin. The properties on the N-terminal and C-terminal halves of histone H1 / E. M. Bradbury, G. E. Chapman, S. E. Danby et al.*— *Ibid.*, 1975, **57**, N 2, p. 521—528.
14. *Особенности аминокислотного состава, пространственной организации и взаимодействия с ДНК гистонов H1 из тимуса телят и спермиев карпа / С. Н. Храпунов, А. И. Драган, А. В. Сиволоб и др.*— *Биохимия*, 1983, **48**, № 7, с. 1085—1093.
15. *Johns E. W.* Studies on histones.— *Biochem. J.*, 1964, **92**, N 1, p. 55—64.
16. *Felsenfeld G., Hirschman S. Z.* A Neighbor-interaction analysis of the hypochromism and spectra of DNA.— *J. Mol. Biol.*, 1965, **13**, N 3, p. 407—427.
17. *Пространственная организация димера гистонов H2A—H2B в растворах с различной ионной силой / С. Н. Храпунов, А. И. Драган, А. Ф. Протас, Г. Д. Бердышев.*— *Молекуляр. биология*, 1983, **17**, № 5, с. 992—1000.
18. *Kelly D. C., Jensen D. E., von Hippel P. H.* DNA «melting» proteins. IV. Fluorescence measurements of binding parameters for bacteriophage T4 gene 32 protein to mono-, oligo-, and polynucleotides.— *J. Biol. Chem.*, 1976, **251**, N 22, p. 7240—7250.
19. *Особенности третичной структуры молекулы гистона H1 из тимуса телят / С. Н. Храпунов, А. Ф. Протас, А. В. Сиволоб и др.*— *Молекуляр. биология*, 1984, **18**, № 4, с. 979—987.
20. *Record M. T., Anderson C. F., Lohman T. M.* Thermodynamic analysis of ion effects on the binding and conformational equilibria of proteins and nucleic acids: the roles of ion association or release, screening and ion effects on water activity.— *Quart. Revs Biophys.*, 1978, **11**, N 2, p. 103—178.
21. *Manning G. S.* The molecular theory of polyelectrolyte solution with application to the electrostatic properties of polynucleotides.— *Ibid.*, p. 179—246.

(Окончание см. на с. 55).

7. Nirenberg M., Leder P. RNA codewords and protein synthesis. The effect of trinucleotides upon the binding of sRNA to ribosomes.— *Science*, 1964, 145, N 3639, p. 1399—1407.
8. Первичная структура тРНК^{Leu} лактирующей молочной железы коров / И. Г. Васильева, М. А. Тукало, И. А. Крикливый, Г. Х. Мацука.— *Молекуляр. биология*, 1984, 48, вып. 5, с. 1321—1325.
9. Demonstration of G-U Wobble base pairs by raman and IR spectroscopy / H. Kluml, H. Ackermann, V. Gramlich et al.— In: *Ann. Meet. Deutsche Ges. Biophys. Abstr. Paster Present. Konstanz*, 1978, 11, p. 11.
10. Horsh D. Tryptophan tRNA as UGA suppressor.— *J. Mol. Biol.*, 1971, 58, N 4, p. 439—458.
11. Diamond A., Dudock B., Hatfield D. Structure and properties of bovine liver UGA suppressor tRNA with a tryptophan anticodon.— *Cell*, 1981, 25, N 2, p. 497—506.
12. Grosjean H., Chantrenne H. On codon-anticodon interaction.— In: *Mol. Biol., Biochem. and Biophys. Chemical Recognition in Biology* / Eds. F. Chapeville, A. Haenni. Berlin : Springer Verlag, 1980, v. 32, p. 347—367.

Ин-т молекуляр. биологии и генетики АН УССР,
Киев

Получено 10.07.85

Окончание. Начало см. на с. 39—44.

22. Manning G. S. Theory of H1-mediated control of higher orders of structure in chromatin.— *Biopolymers*, 1979, 18, N 12, p. 2929—2942.
23. Manning G. S. Thermodynamic stability theory for DNA doughnut shapes induced by charge neutralization.— *Ibid.*, 1980, 19, N 1, p. 37—39.
24. Bloomfield V. A., Wilson R. W., Rau D. C. Polyelectrolyte effects in DNA condensation by polyamines.— *Biophys. Chem.*, 1980, 11, N 3, p. 339—343.
25. Glotov B. O., Nikolaev L. G., Severin E. S. Histone H1—DNA interaction. On the mechanism of DNA strands cross-linking by H1.— *Nucl. Acids Res.*, 1978, 5, N 10, p. 2587—2605.
26. The structure of histone H1 and its location in chromatin / J. Allan, P. G. Hartman, C. Crane-Robinson, F. X. Aviles.— *Nature*, 1980, 288, N 5792, p. 675—679.
27. Singer D. S., Singer M. F. Studies on the interaction of H1 histone with superhelical DNA: characterization of the recognition and binding regions of H1 histone.— *Nucl. Acids Res.*, 1976, 3, N 10, p. 2531—2547.
28. Исследование комплексов гистона H1 с суперспиральной ДНК / И. М. Ундрицов, В. И. Нактинис, Ю. Ю. Венгеров и др.— *Молекуляр. биология*, 1982, 16, № 4, с. 720—729.

Киевский госуниверситет

Получено 10.10.84