

54
А 81



Химический факультет

И.Н.ШАТСКИЙ

ИЗУЧЕНИЕ РНК - БЕЛКОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В
РИБОСОМАХ

Специальность - химия природных и физиологических
активных веществ 02,079

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

ИЗДАТЕЛЬСТВО МОСКОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА • 1971

СК

Работа выполнена на кафедре химии природных соединений химического факультета МГУ и в отделе химии нуклеопротеидов Межка-
культетской лаборатории биоорганической химии МГУ.

Научный руководитель - доцент А.А.Богданов.

Официальные оппоненты: доктор химических наук Э.И.Будовский,
кандидат биологических наук Л.Л.Кисельев.

Ведущее предприятие - Институт Атомной энергии
им. И.В.Курчатова, биологический отдел

Автореферат разослан " " 1971 г.

Защита диссертации состоится в апреле 1971 г., на заседании
Специализированного Ученого Совета № 3 отделения Органической хи-
мии химического факультета МГУ, Москва, В-234, Ленинские горы,
Лабораторный корпус "А".

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке химического
факультета МГУ.

Ученый секретарь
кандидат химических наук

(Г.И.Лавреньева)

54
А81

В настоящее время перед биоорганической химией стоит важней-
шая неразрешенная проблема - проблема химической природы специфиче-
ского взаимодействия белков и нуклеиновых кислот. Подавляющее
большинство процессов в клетке, протекающих с участием нуклеино-
вых кислот, требует их взаимодействия с различными белками и это
взаимодействие носит специфический, недвусмысленный характер. Ины-
ми словами, в клетке это взаимодействие происходит, как правило,
через узнавание белком специфической последовательности нуклеоти-
дов в нуклеиновой кислоте. В различных лабораториях сейчас ведутся
исследования механизма такого узнавания на различных объектах:
ДНК-РНК-полимераза, ДНК-репрессор, м-РНК-аминоацил-т-РНК-синтетаза
и т.д. Однако механизм узнавания ни в одном случае не установлен
пока даже в самых общих чертах. В нашей лаборатории в последнее
время начали исследования механизма взаимодействия рибосомных бел-
ков и рибосомных РНК (р РНК). Поскольку доказана специфичность само-
сборки рибосом из р РНК и белков, рибосомы являются удобным объек-
том для исследования РНК-белковых взаимодействий.

Настоящая работа является начальной частью этого исследования,
в которой прежде всего необходимо ответить на три вопроса: а) что
собой представляют те участки РНК, с которыми связаны белки в рибо-
сомах; б) каков характер сил, вовлеченных в это взаимодействие; в)
изменяется ли вторичная структура РНК в результате такого вза-
имодействия.

Мы попытались ответить на эти вопросы, используя оптические
методы исследования: спектрофотометрию и спектрополяризметрию.
Объектами исследования служили 70S рибосомы E.coli, 30S суб-
частицы рибосом и их компоненты - рРНК и белки. Основным и единст-
венно приемлемым в этом случае оказался метод сравнения физико-
химических свойств свободной РНК и РНК в составе рибосомных час-
тиц.

1-2184

Центральная научная
БИБЛИОТЕКА
Академии наук Кыргызской ССР

ПОЛУЧЕНИЕ И ОЧИСТКА ПРЕПАРАТОВ

Рибосомы получали по методу Тиссиера-Уотсона в модификации Смирнова и сотр. 30 μ субчастицы выделяли по методу Мура, Траута и сотр. путем центрифугирования смеси 30 μ и 50 μ субчастиц в градиенте концентрации сахаразы. Для дополнительной очистки рибосом от примеси нуклеаз и белковых компонентов к суспензии рибосом в Трис-НСI-буфере, содержащем 0,02 м ацетат магния (ТМ-буфер), добавляли раствор Cs μ CI до конечной концентрации 4,5 м. После низкоскоростного центрифугирования и удаления пленки белковых компонентов, суспензию разбавляли в 7 раз ТМ-буфером и рибосомы осаждали в течение 4-х часов при 150 000 $\times g$. Такие рибосомы ("чистые") содержали 34% белка и имели плазучую плотность 1,64 г/см 3 .

Липидные частицы получали обработкой рибосом 2 м хлористым литием. Они содержали 22% белка.

Препараты РНК получали фенольно-детергентным методом.

Фрагменты 16 μ РНК выделяли путем переваривания 100 мг 30 μ субчастиц в течение 4-5-и часов при 39 $^{\circ}$ C 250 мкг панкреатической РНК-азы в Трис-НСI буфере, содержащем 0,005 м версен. Из осадка белка, содержащего от 10 до 15% РНК от общего количества РНК в 30 μ субчастицах, выделяли фрагменты РНК фенольно-детергентной обработкой.

Рибосомный белок получали депротеинизацией рибосом 3 м Li CI в присутствии 4 м мочевины. Белок затем фракционировали хроматографией на карбоксиметилцеллюлозе (КМЦ) ступенчатой элюцией ацетатом натрия в 6 м мочевины по методу Валера.

При получении комплексов фрагменты 16 μ РНК - белок использовали буферы ФМК, содержащие 0,02 м ацетата магния и 0,006 м меркаптоэтанол в 0,005 м фосфатном буфере, pH 7,8 и отличающиеся содержанием KCl: ФМК I - 1,0 м KCl, ФМК II - 0,25 м и ФМК - "стандартный" - 0,27 м. Перед проведением физико-химических исследований все препараты тщательно дилизуют против необходимого буфера. Гомогенность всех препаратов подтверждена седиментационным анализом в аналитической ультрацентрифуге. Препараты были свободны от РНК-азы и во время проведения всех физико-химических измерений не

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Седиментационный анализ препаратов проводили в ультрацентрифуге Спинко Е с фазовой пластинкой. Для определения D_{20w} препараты центрифугировали в ультрацентрифуге Спинко Е с УФ-оптической и автоматической регистрацией оптического поглощения.

Для исследования температурной зависимости оптического поглощения РНК, РНП-частиц и рибосом использовали автоматический регистрирующий спектрофотометр Уникам SP 700 с термостатируемыми кюветодержателями. Использовали 1-см кюветы. Температуру в кювете повышали со скоростью 0,8-0,9 $^{\circ}$ C в мин. с помощью ультратермостата. Температуру измеряли непосредственно в кювете с помощью термодары, заключенной в кварцевый чехол. Кривые плавления фрагментов 16 μ РНК измеряли на дифференциальном автоматическом спектрофотометре Хитачи 356 в диапазоне чувствительности прибора 0-0,8. Исходная оптическая плотность образцов составляла, как правило, 0,7-0,8 ад. Все измерения проводили при 260 нм. Результаты выражали как отношение оптической плотности при температуре T $^{\circ}$ C к оптической плотности при 20 $^{\circ}$ C.

Спектры КД снимали в основном на дихрографе Жуан-Руселья I. Окончательные результаты были получены на приборе Кари-60 с приставкой для измерения кругового дихроизма 6001. Оптическое поглощение образцов при 260 нм составляло 0,7-0,9 для первого прибора и 0,2-0,4 - для второго. Соотношение сигнал:шум в наиболее ответственных опытах составляло 100:1 в области 320-230 нм. Результаты выражали в единицах эллиптичности на 1 моль мономерных звеньев. Размерность (θ) град \cdot см 2 \cdot моль $^{-1}$. Молекулярный вес мономерного звена принимали равным для РНК 342, для белка II5 и для рибосом 255. Содержание РНК определяли по методу Спирина, содержание белка - по методу Лоури.

ИЗУЧЕНИЕ ХАРАКТЕРА ТЕПЛОВОЙ ДЕНАТУРАЦИИ РИБОСОМ

Прежде всего необходимо было выяснить, какова структура тех участков рРНК, с которыми связаны рибосомные белки и какие типы взаимодействий могут существовать между рНК и белками внутри рибосом. Для этого нами была изучена температурная зависимость оптического поглощения препаратов "цезиевых" рибосом, рНК и "литиевых частиц" при различных концентрациях ионов Mg^{++} . На рис.1 представлены кривые плавления "цезиевых" рибосом, "литиевых частиц" и рРНК в буфере, содержащем 10^{-4} м Mg^{++} . Основное различие между кривыми плавления свободной рНК и рНК в составе рибосом лежит при температурах ниже $50^{\circ}C$. В то время как оптическое поглощение раст-вора рНК начинает возрастать с $30^{\circ}C$, разрушение вторичной структуры рНК в составе рибосом начинается с $45^{\circ}C$. Далее кривые обближаются и различие между ними в точке, соответствующей Тпл., становится незначительным (3-4 $^{\circ}C$). Гиперхромный эффект для рНК составляет 27%, в случае рибосом он несколько ниже - 25%. Важно отметить, что при охлаждении препаратов до $20^{\circ}C$ их оптическое поглощение при 260 нм падает до исходной величины, т.е. эффект полностью обратим. По данным электрофореза в ПАГ целостность рНК в процессе плавления препаратов полностью сохраняется. При плавлении рибосом не происходит отщепление белка от рНК, что было доказано с помощью хроматографии рибосом на Сефадексе Г-200 при $60^{\circ}C$.

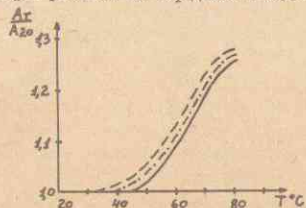


Рис.1. Кривые плавления рибосом (—) "Li-частиц" (---) и рРНК (-·-·-) в 0,01 м Трис-НСI-буфере, содержащем 0,0001 м ацетат магния.

При повышении концентрации Mg^{++} в буфере до 10^{-3} м "задержка" в плавлении рНК в составе рибосом и рНП по сравнению со свободной рНК становится еще более заметной. (рис.2). Однако дальнейший ход кривых, их сближение и пересечение в районе $78^{\circ}C$ обусловлен скорее

всего деградацией рНК (катализируемой ионами магния), а также диссоциацией рибосом на рНК и белок. При охлаждении препаратов исходное поглощение не восстанавливается и поэтому величину гиперхромных эффектов, обусловленных разрушением только вторичной структуры рНК, оценить не удается.

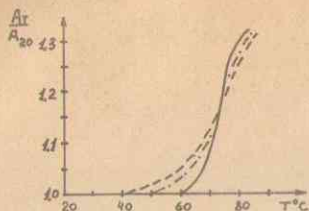


Рис.2 Кривые плавления рибосом (—), "Li-частиц" (---) и рРНК (-·-·-) в 0,01 м Трис-НСI-буфере, содержащем 0,001 м ацетат магния.

Поскольку кривые плавления отражают, главным образом, нарушение структуры двутяжных участков рНК, существование "задержки" в начале плавления рибосом и рНП-частиц говорит о дополнительной стабилизации этих участков внутри рибосом по сравнению со свободной рНК. Эта стабилизация как-то связана с наличием внутри рибосом ионов магния. Однако обращает на себя внимание малое различие Тпл. рибосомной рНК в свободном состоянии и в составе рибосом (3-4 $^{\circ}C$). Чтобы выяснить причину задержки в начале плавления рибосом, мы получили препараты рибосом и рНК свободные от ионов Mg^{++} , путем длительного диализа против буфера, содержащего версен, с последующим диализом против 0,1 м Трис-НСI-буфера.

Кривые плавления рНК и рибосом в 0,01 м Трис-НСI-буфере представлены на рис.3. При таких условиях плавления кривые практически совпадают друг с другом и только в интервале $40-50^{\circ}C$ разрушение вторичной структуры свободной рНК происходит несколько быстрее, чем в случае рНК в составе рибосом. Деградация рНК или диссоциация рибосом на рНК и белок при этом не происходит. рНК в составе рибосом и свободная рНК в таком "безмагниево"м буфере имеют близкие гиперхромные эффекты (измеренные при $80^{\circ}C$) - 23% для свободных рНК и 22% для рНК в рибосомах. Во всех трех случаях не удалось обнаружить каких-либо различий между кривыми плавления суммарной рНК и 16,5 рНК, с одной стороны, и суммарных рибосом и их 30,5 субчастиц, с другой стороны.

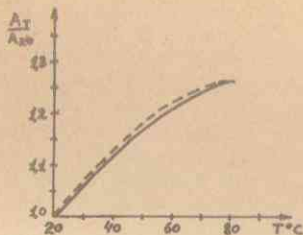


Рис.3. Кривые плавления рибосом (—) и рРНК (---) в 0,01 М Трис-НСI-буфере.

На основании изложенных данных был сделан вывод, что стабилизация дуплетных участков РНК рибосомными белками не может быть объяснена ионными взаимодействиями между основными группами белков и фосфатными группами РНК, т.к. такие взаимодействия должны были только усиливаться в условиях низкой ионной силы. На самом деле дуплетные участки РНК в растворе с низкой ионной силой (0,01 Трис-буфер) ведут себя как бы независимо от наличия или отсутствия связанных с РНК рибосомных белков. В пользу такого вывода свидетельствует также незначительное различие в температурах плавления свободной РНК и РНК в рибосомах при плавлениях в обычных буферах, содержащих Mg^{++} . Стабилизация спиральных участков РНК может объясняться существованием в начальной фазе плавления белок-белковых взаимодействий, которые обуславливают компактную третичную структуру рибосом. Интересно, что "скрепляющее" действие белка достаточно отчетливо проявляется не только в компактно свернутых рибосомах, но в существенно разрыхленных РНК-частицах.

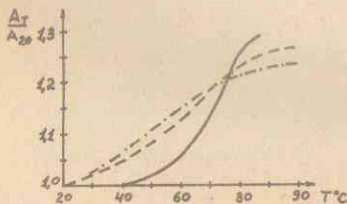
Седиментационный анализ "дезехных" рибосом в 0,0001 М ацетате магния обнаружил наличие двух компонентов для большой субчастицы рибосом с константами седиментации 29 и 27 ед. Сведберга и одного для малой субчастицы с константой 21 ед. Сведберга.

Основным же местом присоединения рибосомных белков к РНК является, по-видимому, её односторонний район. Чтобы получить дополнительные данные о структуре участков рибосомных РНК, связанных с белками, из 30 S субчастиц рибосом были получены фрагменты 16 S рибосомной РНК, защищенные в рибосомах от действия нуклеаз рибосомными белками.

ИЗУЧЕНИЕ ФРАГМЕНТОВ 16 S РНК.

Для получения фрагментов 16 S РНК 30 S рибосомами гидролизовали панкреатической РНК-азой в Трис-НСI-буфере, содержащем версен. В таком буфере рибосомы находятся в разрыхленном состоянии и рибосомная РНК достаточно полно переваривается ферментом. Выпадавший по окончании инкубации осадок белка содержал от 10 до 15% 16 S РНК в виде фрагментов. Эти фрагменты, по-видимому, защищены от полного гидролиза связанными с ними рибосомными белками. Были получены кривые плавления фрагментов в 0,01 М Трис-буфере, содержащим 0,1 М NaCl (кривая I) и в "стандартном" ФМК-буфере (кривая 2 рис.4). Фрагменты характеризуются высокими гиперхромными эффектами (24%). Однако Т.пл. фрагментов даже в "стандартном" ФМК-буфере ниже Т.пл. 16 S РНК, хотя последняя была определена для раствора с более низкой ионной силой) (рис.2).

Рис.4. Кривые плавления рРНК в 0,01 М Трис-НСI-буфере, содержащем 0,001 М ацетат магния (—) фрагментов 16 S РНК в ФМК-"стандартном" буфере (---) и в 0,1 М NaCl (----).



Более того, интервал плавления фрагментов значительно шире интервала плавления 16 S РНК. В "стандартном" ФМК-буфере плавление фрагментов начинается еще до 20°C. Тем не менее, степень спирализации фрагментов близка к степени спирализации самой 16 S РНК, что было подтверждено исследованием кругового дихроизма фрагментов в области 260-280 нм. Спирализация фрагментов носит явный внутримолекулярный характер и не может объясняться межмолекулярным взаимодействием двух или более олигонуклеотидов, т.к. при охлаждении даже очень разбавленных растворов фрагментов (3-5 мкг/мл) их опти-

хотя и становится несколько меньше. При растворении препаратов после удаления ионов Mg^{++} в деионизованной воде это различие исчезает вовсе (рис. 7). Естественно при этом происходит красное смещение максимума первой положительной полосы и уменьшение ее амплитуды, благодаря исчезновению дуплетных участков и несовершенству вторичной структуры односторонних участков.

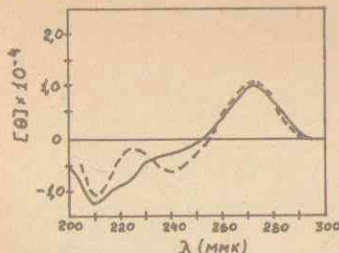


Рис. 7. Спектры КД 30S рибосом (—) и 16S РНК (---) в деионизованной воде.

Уменьшение амплитуды первой положительной полосы КД РНК в составе рибосом могло объясняться отрицательным вкладом белка в области 260–275 нм. Чтобы подтвердить или опровергнуть это предположение был получен препарат рибосомного белка путем депротеинизации рибосом раствором 3 м $LiCl$ в присутствии 4 м мочевины. Одну порцию раствора белка диализовали против буфера ФМК-I, другую – против 0,05 м натрий – ацетатного буфера (рН 4,0). Последний растворитель был выбран в связи с тем, что ИК-спектры свободного белка в нем практически неотличимы от ИК-спектров белка в составе рибосом (по данным Граттера). Кривые КД мало отличались друг от друга и в обоих случаях белок не проявлял дихроизма в области 260–275 нм. Типичная кривая КД рибосомного белка представлена на рис. 6.

На основании изложенных фактов было выдвинуто предположение о том, что структурные изменения в РНК вносятся рибосомными белками. Однако нельзя было исключить, что структурные изменения в РНК происходят вследствие укладки рибонуклеопротеидного тая в компактную РНК-частицу – рибосому. Это предположение было проверено с помощью модельных экспериментов с фрагментами 16S РНК, свойства которых уже были описаны ранее. Для этого проводилось сравнение спектров КД фрагментов в свободном состоянии и в смеси с рибосомными белками.

При этом использовали как суммарные белки, так и частично расфракционированные. Фракционирование достигалось ступенчатой элюцией рибосомных белков с колонки, заполненной КМЦ-целлюлозой, растворами уксуснокислого натрия повышающейся концентрации при рН 5,6. Была выбрана фракция белков IV а, которая элюируется с колонки 0,2 м ацетатом натрия в виде первого пика. Электрофореграмма этой фракции, а также суммарного рибосомного белка 30S субчастицы в 15% ПАГ при рН 4,5 схематически представлены на рис. 8.

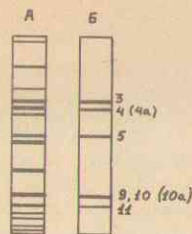


Рис. 8. Схема электрофореграммы рибосомных белков в 15% ПАГ, рН 4,5. А – суммарный белок 30S субчастицы, Б – фракция IV^а. Зоны 3, 4, 5, 9 и 10 (номенклатура Номуры) – компоненты основного структурного белка 30S субчастицы.

Как видно из рисунка фракция IV^а содержит 5 основных белковых зон, 4 из которых относятся к основному структурному белку (т.е. белку, который остается связанным с рибосомной РНК даже после обработки рибосом концентрированными растворами солей $NaCl$, $LiCl$, KCl и т.д.). Более того эта фракция содержит 2 белка, которые как недавно было показано Номурой и сотр., в первую очередь и независимо от других белков присоединяются к рРНК.

Фрагменты 16S РНК в буфере ФМК-III объединяли с растворами белка в буфере ФМК-I в таком соотношении, чтобы конечная концентрация составляла 0,27–0,28 м (ФМК-стандартный буфер). Такой состав буфера предложен Номурой для опытов по реконструкции рибосом из белков и рРНК. На рис. 9 представлены кривые КД свободных фрагментов и фрагментов, смешанных с белком в ФМК-стандартном буфере.

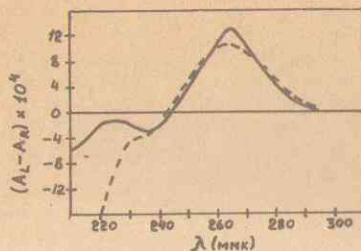


Рис. 9. Спектры КД фрагментов 16S РНК (—) и их смеси с фракцией IY^a белка 30S субчастиц (---) в "стандартном" — 0,05М-буфере.

Как видно из рисунка амплитуда первой положительной полосы КД для фрагментов, смешанных с белком, заметно меньше, чем для свободных фрагментов. Аналогичные результаты были получены для смеси фрагментов с суммарным рибосомным белком, но концентрация белка в этом случае должна быть существенно выше. Так, если для фракции IY^a соотношение фрагменты:белок составляло 1,5-2,0 по весу, то для суммарного белка тот же эффект достигался при соотношении 0,5.

Некоторые характеристики спектров КД различных препаратов приведены в табл. 2. Для сравнения дана характеристика первой положительной полосы КД целиком двуспиральной РНК — репликативной формы РНК вируса энцефаломиокардита.

Суммируя все факты можно сделать вывод, что рибосомные белки специфически взаимодействуют с некоторыми участками РНК, изменяют их вторичную структуру. После необратимой тепловой денатурации рибосом (напр. после прогрева препарата в течение 3-х минут при 70°C с последующим охлаждением до 20°C) амплитуды первой положительной полосы КД для такого РНК и для свободной РНК становятся неотличимы, что свидетельствует, возможно, о нарушении специфичности взаимодействия белка и РНК. Характер структурных изменений в РНК можно интерпретировать двояко: рибосомный белок может частично разрушать двукратные районы контактных участков РНК, превращая их в однократные и, рибосомный белок может нарушать "стекинг-взаимодействие" однократных участков. В пользу последнего предположения говорит отсутствие красного смещения первой положительной полосы КД РНК в составе рибосом при сравнении со спектром свободной РНК. Однократные участки РНК могут предоставлять для взаимодействия с белком

Таблица 2

Положение максимумов и амплитуды первой положительной полосы в спектрах КД 30S субчастиц рибосом, 16S РНК и их фрагментов

Образец	Растворитель	λ_{max} (нм)	$[\theta]_2 \cdot 10^{-3}$
Репликативная форма РНК вируса энцефаломиокардита	0,015 М NaCl в 0,0015 М натрий-цитратном буфере, pH 7,2	261	+ 18,5
30S рибосомы	ТМ-буфер ¹⁾	264	+ 16,1 ^{x)}
16S РНК	"—"	264	+ 20,5 ^{x)}
30S рибосомы прогреты 3 мин. 70°C	0МК ст.	264	+ 20,5 ^{x)}
30S рибосомы	Т-буфер ²⁾	265	+ 16,9
16S РНК	"—"	265	+ 20,0
30S рибосомы	Вода	272	+ 10,2
16S РНК	"—"	272	+ 10,2
Фрагменты 16S РНК	0МК ст.	264	+ 21,0 ^{x)}
Фрагменты 16S РНК + белок IY ^a	"—"	264	+ 15,8 ^{x)}
Фрагменты 16S РНК + суммарный белок	"—"	264	+ 17,6 ^{x)}

x) Ошибка измерений $\pm 0,5 \cdot 10^3$

1) ТМ-буфер: 0,01 м Трикс, 0,0001 м ацетат магния pH 7,8.

2) Т-буфер: 0,01 м Трикс-НСИ-буфер, pH 7,8.

свободные гетероциклические основания (а не спрятаные внутрь двойной спирали (в результате чего могут осуществляться гидрофобные взаимодействия между белком и РНК, стабилизирующие другие типы связей между ними: ионные, водородные и т.д.). Во всяком случае, независимо от правильности интерпретации наблюдаемого эффекта в спектрах КД этот эффект может быть использован как тест на образование специфического комплекса между РНК и рибосомным белком.

ВЫВОДЫ

1. На основании изучения кривых температурной зависимости оптического поглощения рибосом, РНК-частиц и рРНК в буферах с различной концентрацией ионов Mg^{++} показано, что: а) в рибосомах отсутствуют электростатические взаимодействия между основными группами структурных белков и фосфатными группами двуклеточных участков РНК; б) основным местом присоединения структурных белков в рибосомах являются одноклеточные сегменты полинуклеотидной цепи РНК.

2. Из 30S субчастиц рибосом выделены фрагменты 16S РНК, связанные внутри рибосом со структурными белками, и изучены их физико-химические свойства. На основании сравнения кривых плавления 16S РНК и её фрагментов сделан вывод, что последние имеют более короткие и несовершенные двуклеточные участки, чем в целой 16S РНК.

3. Проведен анализ спектров кругового дихроизма рибосом, их 30S субчастиц, рРНК, 16S РНК, а также фрагментов 16S РНК и их смеси с рибосомными белками. Отмечено существенное различие в интенсивности главной положительной полосы спектров КД у свободной рРНК и рРНК в комплексе с рибосомными белками. Сделан вывод о том, что структурные белки рибосом при присоединении к рРНК изменяют вторичную структуру контактных участков полинуклеотидной цепи.

Основные результаты изложены в следующих работах:

1. И.Н.Шатский, Н.В.Чичкова и А.А.Богданов. Изучение РНК-белковых взаимодействий в рибосомах. Тепловая денатурация РНК в рибосомах, Молекулярная биология 5, 149, 1971.
2. И.Н.Шатский, И.В.Бони, Н.В.Чичкова и А.А.Богданов. Изучение РНК-белковых взаимодействий в рибосомах. Круговой дихроизм 30S субчастиц рибосом из *E.coli* и их компонентов, Молекулярная биология 5, в печати, 1971.

3. I. N. Shatsky, I. U. Michailova, A. A. Bogdanov. Studies on RNA-protein Interaction in Bacterial Ribosomes, VI FEBS Meeting, Abstracts, 193, Madrid, 1969.

4. И.Н.Шатский, И.Ю.Михайлова, А.А.Богданов, М.А.Прокофьев. Изучение РНК-белковых взаимодействий в бактериальных рибосомах, Второй Всесоюзный биохимический съезд, Тезисы секционных сообщений, 4 секция, стр.15, Ташкент - 1969 г.

5. И.Н.Шатский, И.В.Бони, Н.В.Чичкова и А.А.Богданов. Изучение особенностей вторичной структуры РНК в рибосомах. Сборник трудов научной конференции Межфакультетской лаборатории биоорганической химии МГУ, декабрь 1970 г.

ПОДП. К ПЕЧАТИ 2/Ш-71 г. Л-113044. Ф. 80x90/18
ФНЗ. П.Л. 1.0. ЗАКАЗ 2194. ТИРАЖ 200 ЭКЗ.

ОТПЕЧАТАНО НА РОТАПРИНТАХ В ТИП. ИЗД. МГУ
МОСКВА, ЛЕНГОРЫ.

Центральная научная
БИБЛИОТЕКА
Академии наук Киргизской ССР