

## 2',5'-олиго(А)синтетазная активность на ранних этапах регенерационного процесса в печени крыс

М. Ю. Оболенская, М. Кельве<sup>1</sup>, Л. Я. Сазонова

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины  
252143, Киев, ул. Академика Заболотного, 150

<sup>1</sup> Институт химической биофизики АН Эстонии  
200026, Таллин, Академия тез, 15

*Работа посвящена проверке предположения о возможном участии системы 2',5'-олиго(А)синтетаза — РНКазы I в переориентировке клеточного метаболизма в процессе перехода печени от покоя к делению, вызванного частичной гепатэктомией (ЧГЭ). Исследовали активность 2',5'-олиго(А)синтетазы и состав образуемых олигоаденилатов в ядерной и цитоплазматической фракциях, изолированных из регенерирующей печени в течение первых 12 ч после операции. Обнаружено, что изменения активности происходят в интервале 0,5—3 ч после ЧГЭ, охватывающем период переориентировки клеточного метаболизма. Изменения проявляются в снижении ферментативной активности и в повышении соотношения ди- и тримеров 2',5'-олигоаденилатов в ядерной фракции и в увеличении ферментативной активности в цитоплазматической фракции, что исходя из свойств олигоаденилатов может приводить соответственно к снижению и повышению активности РНКазы I. Согласно ранее полученным данным, описанные изменения совпадают по времени с задержкой новообразованной РНК в ядре и с перераспределением рибосом на эндоплазматическом ретикулуме. Это поддерживает нашу гипотезу о потенциальной роли системы 2',5'-олиго(А)синтетаза — РНКазы I в переориентировке клеточного метаболизма на уровне РНК.*

**Введение.** Классическая операция частичной гепатэктомии (ЧГЭ) [1] вызывает восстановление массы и функции печени, в основе которого лежат строго организованные во времени и в пространстве изменения метаболизма этого органа. Условно можно выделить следующие составляющие регенерационного процесса: реакцию органа на местное повреждение и на стресс; срочную адаптивную реакцию поддержания жизненно важных функций печени в период, предшествующий восстановлению ее массы; пролиферативный ответ и реакции переориентировки клеточного метаболизма, сопровождающие этот развивающийся во времени процесс.

Наиболее надежным временным маркером процесса является синтез ДНК. Он начинается у половозрелых крыс примерно через 14 ч после операции и отличается значительной синхронностью [2]. Первыми в синтез ДНК вступают гепатоциты и процессы, происходящие в них, положены

в основу временной шкалы восстановительного процесса в течение первых суток. За гепатоцитами синтез ДНК наступает в Купферовских и эндотелиальных клетках в указанном порядке и служит временным маркером более отдаленных событий регенерационного процесса [3]. Период, предшествующий первой волне ДНК-синтетической активности, рассматривается как пререпликативный. В нем выделяют моментальную реакцию проверки ситуации (0—0,5 ч после ЧГЭ), фазу переориентировки клеточного метаболизма с приобретением клетками компетентности, т. е. способности к ответной реакции на ростовые факторы (0,5—3 ч после ЧГЭ), и фазу, идентичную предсинтетическому периоду клеточного цикла ( $\approx$  3—14 ч после ЧГЭ) [4].

На основании исследований, проведенных нами ранее, было сформулировано положение о временном частичном ограничении экспрессии генома как составном элементе переориентировки клеточного метаболизма при переходе клеток от покоя к делению [4]. Этот процесс реализуется за счет

снижения разнообразия РНК, транскрибируемых с белок-кодирующих последовательностей ДНК, временной задержки новообразованной РНК в ядре и снижения числа рибосом, связанных с шероховатым эндоплазматическим ретикулумом [5, 6]

Нами высказано предположение об участии 2',5'-олиго(А) — РНКазы L-системы в частичном ограничении экспрессии генома. Компонентами 2',5'-олиго(А)-системы являются олигоаденилаты с 2',5'-фосфодиэфирной связью (2',5'-(А), 2',5'-олиго(А)синтетаза и 2',5'-фосфодиэстераза) — ферменты, катализирующие соответственно синтез и распад 2',5'-А [7, 8]. Единственной идентифицированной мишенью для 2',5'-А является РНКазы L. Этот фермент расщепляет вирусные и клеточные РНК с 3'-конца от UpUp и UpAp последовательностей [9, 10]. Активность РНКазы L и белок с характерной молекулярной массой обнаруживаются в цитоплазме и ядрах эукариотических клеток [11]. По структуре РНКазы L отлична от всех РНКаз эукариот, за исключением НО-эндонуклеазы дрожжей [12]. Последняя регулирует события клеточного цикла у дрожжей [13]. 2',5'-олиго(А)-система играет существенную роль в антивирусном ответе и в метаболизме клеточной РНК [14]. Индивидуальные РНК как мишени для активности 2',5'-олиго(А) — РНКазы L-системы пока не идентифицированы. По некоторым данным, *c-myc* РНК является одной из них [15].

Настоящая работа по изучению 2',5'-олиго(А)синтетазной активности регенерирующей печени в динамике пререпликативного периода восстановительного процесса предпринята для оценки справедливости высказанного ранее предположения. Учитывая существование нескольких форм 2',5'-олиго(А)синтетазы, отличных по своим физико-химическим свойствам и по локализации в клетке, исследования проводили отдельно в ядерной и цитоплазматической фракциях печени.

**Материалы и методы.** В опытах использовали 4—5-месячных самцов крыс линии Вистар массой 150—200 г. ЧГЭ проводили по методу [1]. В качестве контроля использовали интактных и ложноперитонизированных (лапаротомизированных) животных. Крыс декапитировали в указанные сроки после операций, печень перфузировали *in situ* холодным физиологическим раствором, извлекали, замораживали в жидком азоте и хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведения экспериментов. 2',5'-Олиго(А)синтетазную активность определяли в цитоплазматической фракции S15 и в этой же фракции нуклеоплазмы по методу [16]. Цитоплазматическую фракцию S15 получали гомогенизацией ткани в 10-кратном объеме раствора А (20 мМ HEPES,

pH 7,6, 50 мМ KCl, 5 мМ Mg-ацетат, 5 %-й глицерин, 0,1 мМ PMSF, 5 мМ DTT) и центрифугированием гомогената в течение 1 ч при 15000 g. Для получения ядер ткань гомогенизировали в 25 объемах раствора Б (0,32 М сахароза, 10 мМ трис, pH 7,6, 3,0 мМ Mg-ацетат, 0,1 мМ PMSF и 5 мМ DTT). Гомогенат фильтровали, инкубировали в течение 4 мин с 0,03 %-м раствором тритона X-100 и центрифугировали в течение 10 мин при 1600 g. Осадок суспендировали в растворе Б, наслаивали на раствор Б с 1,5 М сахарозой и центрифугировали при 15000 g (1 ч). Последнюю процедуру повторяли еще раз. Чистоту ядерной фракции, находящейся в осадке, контролировали микроскопированием, а ее выход — подсчетом ядер в камере Горяева. Ядра, полученные из 200 мг ткани, лизировали в 400 мкл раствора В (10 мМ трис, pH 8,9, 1 мМ EDTA, 5 мМ DTT и 0,1 мМ PMSF). Смесь центрифугировали в течение 15 мин при 15000 g. Супернатант S15 использовали для определения 2',5'-олиго(А)синтетазной активности.

Все процедуры для получения цито- и нуклеоплазматических фракций проводили при  $4^{\circ}\text{C}$ .

Для определения 2',5'-олиго(А)синтетазной активности аликвоты фракций, содержащие около 0,4 мг суммарного белка, инкубировали с кусочками бумаги полиИ-полиС в течение 1 ч при  $20^{\circ}\text{C}$ . Бумагу готовили согласно [17]. Затем кусочки бумаги последовательно промывали раствором Г (20 мМ HEPES, pH 7,6, 50 мМ KCl, 1,5 мМ Mg-ацетат, 7 мМ 2-меркаптоэтанол и 20 %-й глицерин), раствором Г с 8,5 мМ Na-ацетатом и повторно раствором Г. Кусочки бумаги полиИ-полиС после промывания инкубировали в течение суток при  $20^{\circ}\text{C}$  в 12—15 мкл раствора Г с 3 мМ АТФ и  $(3-4,5) \cdot 10^5$  имп·мин $^{-1}$   $^{14}\text{C}$ -АТФ (удельная активность 1,89 Бк/ммоль или 51 Ки/ммоль) («Amersham, Англия»). Реакционную смесь наносили на пластинки для тонкослойной хроматографии, покрытые полиэтиленминоцеллюлозой («Schleicher & Schull», ФРГ). 2',5'-А и аденозинфосфаты разделяли хроматографией в системе 0,4 М трис-HCl, pH 8,0, 30 мМ MgCl $_2$ . Пластинки экспонировали с рентгеновской пленкой РМ-1 («Свема», Украина) в кассетах с усиливающим экраном в течение 1—2 сут. О характере и количестве образованных олигоаденилатов судили по  $R_f$  и по радиоактивности соответствующих продуктов. На пластинках отмечали места, отвечающие пятнам на радиоавтографах, соскабливали с них полиэтиленминоцеллюлозу и радиоактивность порошка подсчитывали в толуольнодиоксановом сцинтилляторе с нафталином. Количество АМР, включающееся в олигоаденилаты, относили к единице сум-

марного белка исследуемой фракции. Полученную величину выражали в единицах ферментативной активности на 1 мг суммарного белка фракций. За единицу ферментативной активности принимали активность, которая в данных экспериментальных условиях катализирует включение 1 пмоль АМР в 2',5'-олигоаденилаты.

**Результаты и обсуждение.** Среднеарифметические значения 2',5'-олиго(А)синтеазной активности нуклео- и цитоплазмы для интактных и частично гепатэктомированных животных представлены в таблице. Для всех исследованных животных 2',5'-олиго(А)синтеазная активность в ядерной фракции в 12—30 раз выше, чем в цитоплазматической, что согласуется с результатами, полученными другими авторами на печени интактных крыс [16], на клетках линии L [18], лимфомы Дауди и на диплоидных фибробластах FS 11 [19]. Используя данные о количестве клеток и содержании белка в единицах массы ядер печени и печеночной ткани в целом ( $10^8$  гепатоцитов на 1 г ткани; 35—45 пг белка на 1 ядро гепатоцита [20]; 150 мг суммарного белка на 1 г ткани [16]), мы определили вклад нуклео- и цитоплазмы в общую ферментативную активность клетки. Они сравнимы для обеих фракций и в наших экспериментальных условиях составляют соответственно 17,3 и 18,6 нмоль АМР, включенных в 2',5'-А на 1 г интактной ткани.

По набору синтезируемых олигоаденилатов нуклеоплазма отлична от цитоплазмы. Ферменты нуклеоплазмы образуют близкое к эквимолярному количество ди- и тримеров, тогда как ферменты

цитоплазмы — в 3,3—5,2 раза больше ди-, чем тримеров (см. таблицу). Известно, что тримеры обладают выраженным стимулирующим действием на РНКазу L. Роль димеров как активаторов РНКазы L сомнительна [21].

ЧГЭ вызывает закономерные изменения активности 2',5'-олиго(А)синтеазы и соотношения синтезируемых ди- и тримеров. В ядерной фракции в течение первых трех часов после операции снижается активность фермента и повышается соотношение ди- и тримеров (рисунок). Оба параметра возвращаются к исходным значениям через 6 и 12 ч после операции. Активность цитоплазматической фракции, напротив, повышена в течение первых 3 ч с максимумом через 0,5 ч после ЧГЭ. Соотношение ди- и тримеров не отличается от исходного в интервале 0—0,5 ч после ЧГЭ, возрастает через 1 ч и постепенно снижается до исходного уровня одновременно с падением ферментативной активности фракции (см. рисунок).

Ответная реакция на ложную операцию характеризуется кратковременным повышением ферментативной активности цитоплазматической фракции через 0,25 ч после ЧГЭ с последующим постепенным ее снижением на фоне несущественных изменений в соотношении ди- и тримеров.

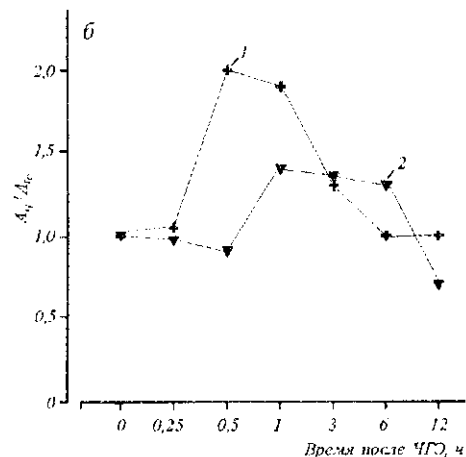
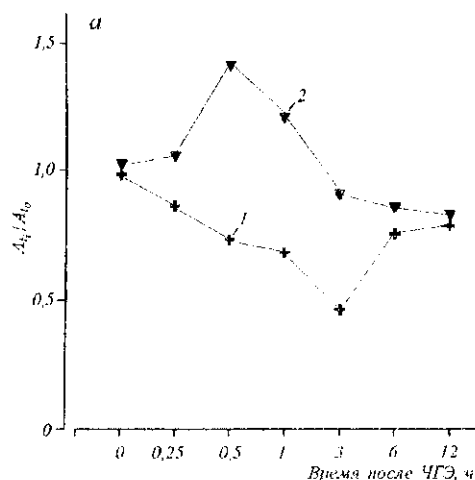
Наши данные не противоречат результатам, полученным в работах [16, 22], свидетельствующим о снижении 2',5'-олиго(А)синтеазной активности нефракционированного гомогената регенерирующей печени в период, соответствующий G1, S и G2 фазам первого клеточного цикла гепатоцитов.

Обсуждение полученных результатов основыв-

2', 5'-Олиго(А)синтеазная активность (2', 5'-ОАС) и молярные соотношения ди- и тримеров (2А/3А) в печени интактных и частично гепатэктомированных крыс

| Время после операции, ч | Нуклеоплазма         |         | Цитоплазма           |         |
|-------------------------|----------------------|---------|----------------------|---------|
|                         | Активность 2',5'-ОАС | 2А/3А   | Активность 2',5'-ОАС | 2А/3А   |
| 0                       | 3930±100             | 1,2±0,3 | 124,2±21,9           | 3,3±0,5 |
| 0,25                    | 3400±540             | 1,2±0,3 | 138,9±53,6           | 3,5±0,7 |
| 0,5                     | 2900±400             | 1,7±0,4 | 249,4±47,6           | 3,3±0,5 |
| 1                       | 2700±560             | 1,4±0,4 | 198,0±50,9           | 5,6±1,3 |
| 3                       | 1800±100             | 1,0±0,2 | 150,1±65,4           | 5,8±0,9 |
| 6                       | 4100±300             | 1,0±0,2 | 107,6±32,0           | 5,1±0,9 |
| 12                      | 3600±240             | 0,9±0,2 | 104,5±19,1           | 2,8±0,7 |

**Примечание.** 2',5'-олиго(А)синтеазная активность фракций представлена в единицах ферментативной активности на 1 мг суммарного белка исследуемой фракции (определение см. в «Материалах и методах»).



Изменения активности 2',5'-олиго(А)синтетазы (кривая 1) и соотношения ди- и тримеров (2А/3А) (кривая 2) в пререпликативном периоде регенерационного процесса в печени: а — ядерная фракция; б — цитоплазматическая фракция

ваются на трех положениях, а именно: изменения 2',5'-олиго(А)синтетазной активности клеточных фракций отражают изменения активности 2',5'-олиго(А)системы в целом, включая активности РНКазы L; 2',5'-олиго(А) — РНКазы L-система участвует в процессинге/регуляции стабильности ядерной РНК и в регуляции стабильности/трансляции цитоплазматической РНК; димеры олигоаденилатов обладают меньшим стимулирующим действием на активность РНКазы L, чем тримеры. В таком случае образование меньшего количества 2',5'-А с большим соотношением ди- и тримеров весьма вероятно должно приводить к снижению стимулирующего действия 2',5'-А на РНКазу L ядра и может соответственно замедлять процессинг и, следовательно, переход ядерной РНК в цитоплазму. Действительно, ранее нами отмечена задержка новообразованной РНК в ядре, по времени совпадающая с описанными событиями [6]. В то же время в цитоплазме наблюдается кратковременное повышение активности 2',5'-олиго(А)синтетазы, вследствие чего может активироваться РНКазы L. Как показали исследования, проведенные на лизате ретикулоцитов кролика [23], 2',5'-олигоаденилаты, активируя цитоплазматическую РНКазу L, вызывают диссоциацию полисом. В основе ее ле-

жит расщепление информационной РНК при сохранении целостности рибосомных 18S, 28S, 5S и 5,8S РНК и транспортных РНК [23]. Ранее нами отмечалось, что через 0,5 ч после ЧГЭ значительная часть эндоплазматического ретикулаума освобождается от рибосом, которые в виде свободных рибосом, а затем в виде их полей обнаруживаются в цитоплазме. Начиная с 3 ч после операции рибосомы снова покрывают эндоплазматический ретикулум и плотность их расположения возрастает по крайней мере до 12 ч после операции [4].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в регенерирующей печени во время переориентировки клеточного метаболизма изменения 2',5'-олиго(А)синтетазной активности фракций происходят и имеют разную направленность в ядре и цитоплазме. Характер этих изменений и их совпадение по времени с частичной задержкой новообразованной РНК в ядре и перераспределением рибосом на эндоплазматическом ретикулуме свидетельствуют в пользу нашего предположения. Система 2',5'-олиго(А) синтетаза — РНКазы L является потенциальным участником частичного ограничения экспрессии генома во время переориентировки клеточного метаболизма при переходе печени от покоя к делению.

Известно еще несколько примеров, когда при смене функционального состояния клеток, вызванной естественными или искусственными факторами, активируются 2',5'-олиго(А)синтетаза (лейкемические клетки человека HL60 [24], клетки феохромоцитомы PC12 [12], стимулированные к дифференцировке соответственно диметилсульфоксидом и фактором роста нервов) и РНКазы L (эмбриональные клетки мышинной карциномы, стимулированные к дифференцировке [26], и клетки лейкоза мыши во время остановки роста [27]). Учитывая полученные нами и приведенные выше данные других авторов, а также широкую распространенность системы 2',5'-олиго(А)синтетаза — РНКазы L в природе (у рептилий, птиц и млекопитающих [28]), кажется естественным предположить, что в процессе нормальной жизнедеятельности клеток и в отсутствие вирусного поражения система обеспечивает оперативную смену функционального состояния клеток на уровне РНК.

М. Ю. Оболенська, М. Кельве, Л. Я. Сазонова

2',5'-олиго(А)синтетазна активність на ранніх етапах регенераційного процесу у печінці щурів

#### Резюме

Роботу присвячено перевірці припущення про можливу участь системи 2',5'-олиго(А)синтетази — РНКазы L у переорієнтуванні клітинного метаболізму в процесі переходу печінки від спокою до ділення, викликаного частковою гепатектомією (ЧГЕ). Досліджено активність лімітуючого ферменту системи, 2',5'-олиго(А)синтетази, та склад утворюваних олигоаденілатів в ядерній і цитоплазматичній фракціях, ізольованих із регенеруючої печінки протягом перших 12 год після операції. Знайдено, що зміни активності відбуваються в інтервалі 0,5—3 год після ЧГЕ, який охоплює період перерорієнтування клітинного метаболізму. Зміни виявляються у зниженні ферментативної активності і в зростанні співвідношення ди-/тримери 2',5'-олигоаденілатів у ядерній фракції та в збільшенні ферментативної активності у цитоплазматичній, що виходячи із властивостей олигоаденілатів, повинно призводити відповідно до зниження та зростання активності РНКазы L. Згідно з отриманими раніше даними, описані зміни збігаються в часі з затримкою новоутвореної РНК у ядрі та з перерозподілом рибосом на ендоплазматичному ретикулумі. Це підтримує нашу гіпотезу стосовно потенційної ролі системи 2',5'-олиго(А)синтетази — РНКазы L у переорієнтуванні клітинного метаболізму на рівні РНК.

М. Оболенская, М. Кельве, Л. Сазонова

2',5'-oligo(A)synthetase activity during early metabolism reorientation in regenerating rat liver

#### Summary

This paper addresses the verification of our hypothesis about the possible participation of 2',5'-oligo(A)synthetase — RNase L system in the metabolic reorientation of regenerating rat liver during

the transit from the quiescence to the proliferation induced by partial hepatectomy (PHE). We analyzed the activity of 2',5'-oligo(A)synthetase, and the dimers/trimers ratios of newly synthesized oligoadenylates. The changes occur in the interval 0.5—3 h after PHE, corresponding to the early period of metabolic reorientation. They reveal the down-regulation of enzymatic activity and the up-regulation of dimers/trimers ratio in nucleoplasm and up-regulation of enzymatic activity in cytoplasm. The temporal correlation of these changes with those previously obtained i. e. with the retain of newly synthesized RNA in the nucleus and with the reorganization of ribosomes on endoplasmatic reticulum supports our hypothesis though does not yet prove it.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Higgins G. V., Andersen R. M. Experimental pathology of the liver // Arch. Pathol.—1931.—12, N 2.—P. 186—202.
- Оболенская М. Ю. Возрастные изменения синтеза ДНК в регенерирующей печени белых крыс // Цитология.—1976.—18, N 7.—P. 857—861.
- Widmann J. J., Fahimi H. D. Proliferation of mononuclear phagocytes (Kupffer cells) and endothelial cells in regenerating rat liver // Amer. J. Pathol.—1975.—80.—P. 349—360.
- Оболенская М. Ю., Прима В. И., Герасимова Т. Б., Платонов О. М. Частичное ограничение экспрессии генома — компонент перестройки его работы в регенерирующей печени млекопитающих // Биополимеры и клетка.—1989.—5, № 2.—С. 79—89.
- Оболенская М. Ю., Прима В. И., Куликовская И. А., Платонов О. М. Ядерные РНК на раннем этапе регенерации печени // Там же.—1987.—3, —1.—С. 27—35.
- Оболенская М. Ю., Герасимова Т. Б., Билич К. И., Платонов О. М. Внутриклеточное распределение новообразованной РНК на раннем этапе регенерации печени // Цитология и генетика.—1987.—21, № 5.—С. 376—382.
- Kerr J. M., Brown R. E. pppA'p5'A2'p5'-A: An inhibition of protein synthesis synthesized with an enzyme fraction from interferon-treated cells // Proc. Nat. Acad. Sci USA.—1978.—75.—P. 256—260.
- Williams B. R. D., Kerr I. M., Gilbert C. S. et al. Synthesis and breakdown of pppA2'p5'A2'p5'-A and transient inhibition of protein synthesis in extracts from interferon-treated and control cells // Eur. J. Biochem.—1978.—92.—P. 455—462.
- Floyd-Smith G., Slattery E., Lengyel P. Interferon action: RNA cleavage pattern of a (2'-5')oligoadenylate-dependent endoribonuclease // Science.—1981.—212.—P. 1020—1032.
- Wreschner D. N., McCauley J. W., Skehel J. J., Kerr I. Interferon action — sequence specificity of the ppp(A2'p)<sub>n</sub>A-dependent ribonuclease // Nature.—1981.—289.—P. 414—417.
- Laurent G. St., Yoshie O., Floyd-Smith G. et al. Interferon action: two (2'-5')(A)<sub>n</sub> synthetase specified by distinct mRNAs in Ehrlich ascites tumor cells treated with interferon // Cell.—1983.—33, N 1.—P. 95—102.
- Hassel B., Zhou A., Sotomayor C. et al. A dominant negative mutant of 2—5A-dependent RNase suppresses antiproliferative and antiviral effects of interferon // The EMBO J.—1993.—12, N 8.—P. 3297—3304.
- Breedon L., Nasmyth H. Similarity between cell-cycle genes of budding yeast and fission yeast and the Notch gene of *Drosophila* // Nature.—1987.—329, N 6140.—P. 651—654.
- Pestka S., Langer J. A., Zoon K. C., Samuel C. E. Interferons and their actions // Ann. Rev. Biochem.—1987.—56.—P. 727—777.
- Kimchi A., Yarden A., Reznitzky D. Suppression of c-myc by growth inhibitors: the role of endogenous interferon, and

- possible cooperation with tumor necrosis factor // Interferons as cell growth inhibitors and antitumor factors.— New York: Alan R. Liss, Inc., 1986.—P. 391—402.
16. *Smekens-Etienne M., Goldstein J., Ooms H. A., Dumont J. E.* Variation of (2'-5')oligo(adenylate)synthetase activity during rat liver regeneration // *Eur. J. Biochem.*—1983.—130.—P. 269—273.
  17. *Stark G., Dower W., Schinke R. et al.* 2-5A Synthetase: assay, distribution and variation with growth or hormone status // *Nature.*—1979.—278, N 5703.—P. 471—473.
  18. *Пивазян А. Д., Вартанян А. А., Желковский А. М., Карпейский М. Я.* Метаболизм олигоаденилатов в клеточных ядрах и регуляция АДР-рибозилирования белков // *Молекуляр. биология.*—1986.—20, № 5.—С. 1364—1370.
  19. *Chebath J., Venech P., Revel M., Vigneron M.* Constitutive expression of (2'-5')oligo A synthetase confers resistance to picornavirus infection // *Nature.*—1987.—330.—P. 587—588.
  20. *Busch H.* Isolation and purification of nuclei // *Meth. Enzymol.*—1967.—12.—P. 421—448.
  21. *Hovanessian A. G., Svab J., Marie I. et al.* Characterisation of 69- and 100-kDa forms of 2-5A-synthetase from interferon-treated human cells // *J. Biol. Chem.*—1988.—263, N 10.—P. 4945—4949.
  22. *Etienne-Smekens M., Vandenbusche P., Content J., Dumont J. E.* (2'-5')oligoadenylate in rat liver: modulation after partial hepatectomy // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1983.—80.—P. 4609—4613.
  23. *Тоотс У. Э., Кельве М. Б., Саарма М. Ю.* Деградация матричной РНК, рибосомной РНК и 2-5А-зависимое ингибирование биосинтеза белка // *Молекуляр. биология.*—1988.—22, № 6.—С. 1473—1481.
  23. *Schwartz E. L., Nilson J. A.* Activation of 2',5'-oligoadenylate synthetase activity on induction of HL-60 leukemia cell differentiation // *Mol. Cell. Biol.*—1989.—9, N 9.—P. 3897—3903.
  25. *Saarma M., Toots U., Raukas E. et al.* Nerve growth factor induces changes in (2'-5')oligo(A)synthetase and 2'-phosphodiesterase activities during differentiation of PC 12 pheochromocytoma // *Cell. Exp. Cell Res.*—1986.—166.—P. 229—236.
  26. *Krause D., Silverman R. H., Jacobsen H. et al.* Regulation of ppp(A2'p)<sub>n</sub>A-dependent RNase levels during interferon treatment and cell differentiation // *Eur. J. Biochem.*—1985.—146, N 3.—P. 611—618.
  27. *Jacobsen H., Krause D., Friedman R. M., Silverman R. H.* Induction of ppp(A2'p)<sub>n</sub>A-dependent RNase in murine JLS-V9R cells during growth inhibition // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1983.—80, N 16.—P. 4954—4958.
  28. *Cayley P. J., White R. F., Antoniw J. F. et al.* Distribution of the ppp(A2'p)<sub>n</sub>A-binding protein and interferon-related enzymes in animals, plants and lower organisms // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1982.—108.—P. 1243—1250.

УДК 547.963.3

Поступила в редакцию 24.12.96