

5S рРНК И РИБОСОМА

©2011 г.

Г. М. ГОНГАДЗЕ

Институт белка РАН, Пущино, Московская область

I. Введение. II. Положение 5S рРНК в рибосоме. III. 5S рРНК-белковый комплекс и функционирование рибосомы. IV. Вопрос о происхождении 5S рРНК. V. Заключение.

I. ВВЕДЕНИЕ

Обнаружение рибосомной 5S РНК (5S рРНК) непосредственно связано с изучением другой низкомолекулярной клеточной РНК – транспортной РНК (tRNA). К началу 60-х годов уже имелась достаточно обширная информация о свойствах транспортной РНК (см. обзор [1]). В частности, было уже известно, что именно тРНК доставляет в рибосому аминокислоты, необходимые для синтеза полипептида. При этом для присоединения аминокислотного остатка к тРНК оказались важными три 3'-концевых нуклеотида, а для осуществления этого процесса – специальная ферментная фракция «рН 5 фермент» (тРНК-синтетаза). В то же время, при исследовании процесса взаимодействия тРНК и рибосомы, была обнаружена фракция низкомолекулярной РНК очень прочно удерживаемая большой рибосомной субчастицей [2–4]. Нуклеотидный состав и размер молекул этой фракции РНК (около 100 нуклеотидов) и тРНК (70–80 нуклеотидов) оказались сходными [2, 5, 6]. Коэффициенты седиментации указанных молекул также были близкими: 5S и 4S, соответственно. На основании этих характеристик, обнаруженная РНК была названа «transfer-like RNA» [2, 6], то есть «подобная транспортной РНК», и даже было высказано предположение, что она может являться предшественником тРНК [6, 7]. Однако с такой трактовкой полученных результатов были согласны не все. Так, Р. Россет и Р. Монье находили в этих РНК больше различий, чем сходства [8]. Действительно, 5S РНК или так называемая «transfer-like RNA», в отличие от тРНК, не содержала модифицированных оснований, не имела 3'-концевого ССА триплета и не была способна образовывать

Адрес для корреспонденции: gongadze@vega.protres.ru

Работа выполнена при поддержке Программы «Молекулярная и клеточная биология» Президиума РАН.

аминоацил-РНК, т. е. присоединять аминокислотный остаток [6, 8]. 5S рРНК, в отличие от тРНК, очень прочно удерживалась большой рибосомной субчастицей, и могла быть удалена из нее только в жестких условиях (в присутствии ДСН или при высокой концентрации солей) [3, 4, 9, 10]. В клетках *Escherichia coli* 5S РНК обнаруживалась в рибосомах, но не в цитоплазме [5, 8, 11]. В дальнейшем было продемонстрировано, что 5S РНК присутствует в рибосомах и других организмов [12–14]. Уникальность молекулы 5S РНК подтвердилась и в экспериментах по ДНК–РНК гибридизации [15] и картированию ее олигонуклеотидов [16]. Последние сомнения в том, что 5S РНК – это самостоятельный тип клеточных молекул, окончательно были рассеяны после определения ее первичной структуры [17, 18]. Оказалось, что первичные структуры 5S РНК из бактерии *Escherichia coli* и эукариотической клетки обладают достаточно выраженной гомологией [19]. При этом достаточно протяженной гомологии между нуклеотидными последовательностями 5S РНК и тРНК обнаружено не было. Итак, к концу 60-х годов был получен ответ на первый принципиальный вопрос. Было доказано, что низкомолекулярная фракция РНК, обнаруженная в рибосомах, является еще одним типом рибосомной РНК – 5S рРНК.

В то же время, полученный ответ, а вернее сам факт существования 5S рРНК, породил целый ряд других вполне закономерных вопросов. При этом, какие бы вопросы, связанные с рибосомной 5S РНК, не задавались за последние полвека, всегда подразумевался, пожалуй, самый важный из них: зачем нужна эта РНК рибосоме? В трех следующих разделах настоящего обзора отражено триединство проблемы этой маленькой молекулы. Для полноты картины самой научной проблемы и подходов к ее решению, литературные данные изложены в историческом плане. Забегая вперед можно порадовать молодых энтузиастов: несмотря на полувековые исследования, вопрос о том, зачем же нужна 5S рРНК рибосоме, все еще остается открытым.

II. ПОЛОЖЕНИЕ 5S рРНК В РИБОСОМЕ

Как было отмечено выше, первый шаг в определении места 5S рРНК в клетке был сделан одновременно с ее открытием. 5S РНК была обнаружена только в большой рибосомной субчастице [3, 4, 9, 10]. В тот же период времени были сделаны два принципиальных открытия, послужившие отправной точкой для изучения роли 5S рРНК в формировании рибосомы. Во-первых, *in vitro* была продемонстрирована принципиальная возможность поэтапной разборки

рибосомных субчастиц [20–23] и сборки функционально-активных рибосомных субчастиц из отдельных компонентов *E. coli* и *Bacillus stearothermophilus* [24–27]. Во-вторых, в бактериальной клетке были обнаружены предшественники рибосомных субчастиц [28–31], которые соответствовали по свойствам и компонентному составу частицам, полученным в реконструкционных экспериментах *in vitro* [32]. Разработанные экспериментальные подходы для изучения разборки и сборки рибосомы предоставили возможность и для выяснения роли 5S рРНК в этом процессе. Уже было известно, что 5S рРНК высвобождается из большой рибосомной субчастицы на начальных этапах разворачивания или разборки последней [9, 10, 33–35]. Интересные данные были получены при анализе естественных предшественников большой рибосомной субчастицы, которые обнаруживались в клетках *E. coli*. Оказалось, что 5S рРНК присутствует не только в позднем предшественнике (43S или р₂50S частицы) 50S рибосомной субчастицы [36], но и даже в раннем (32S или р₁50S) ее предшественнике [30, 37, 38]. Из этого следовало, что 5S рРНК встраивается в рибосомную субчастицу на ранней стадии ее сборки в клетке. Эти данные в основном подтверждались в экспериментах по реконструкции 50S рибосомной субчастицы *in vitro* [32, 39]. Было продемонстрировано, что 5S рРНК может встраиваться в рибосомную субчастицу на любом этапе реконструкции функционально-активной частицы. В то же время, ранний предшественник рибосомной субчастицы (р₁50S), в котором уже присутствовала 5S рРНК [30, 37], содержал только половину рибосомных белков [38]. Среди белков этих частиц были обнаружены два, L5 и L18 [40], или все три 5S рРНК связывающих белка [38]. Аналогичные результаты были получены при реконструкции 50S рибосомной субчастицы и ее интермедиатов *in vitro* [32, 39, 41]. Более того, было показано, что большая рибосомная субчастица *E. coli*, реконструированная *in vitro* в отсутствие 5S рРНК, лишена трех 5S рРНК-связывающих белков (L5, L18 и L25) и белка L16 [32, 42]. На основании полученных данных авторы предположили, что встраивание белка L16 в рибосомную частицу зависит от присутствия 5S рРНК-белкового комплекса. О достаточности и необходимости для взаимодействия 5S рРНК с 23S рРНК, по крайней мере, белков L5 и L18 [43, 44] сообщалось другими исследователями. В то же время, Ф. Рошом и К. Ниерхаусом было отмечено, что при сборке 50S субчастицы *in vitro* для взаимодействия 5S рРНК с 23S рРНК недостаточно только белков L5 и L18, нужны и другие белки [42]. Для встраивания 5S рРНК в рибонуклеопротеидные частицы *in vitro* необходим еще белок L15 (рис. 1), а белок L2 и возможно L3 и L4 влияют на этот процесс [42]. Однако, как

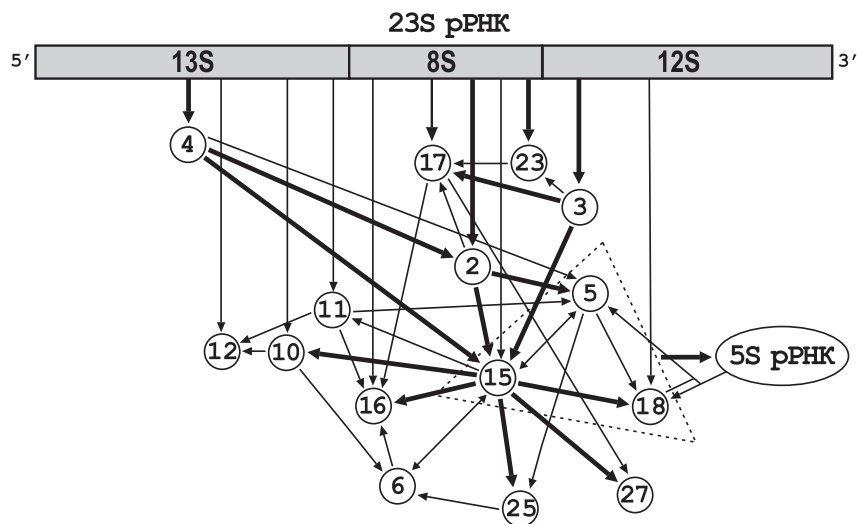


Рис. 1. Взаимное влияние некоторых рибосомных белков на их встраивание в 50S рибосомную субчастицу *E. coli in vitro*. Стрелками отмечено влияние одних белков на встраивание других (жирная линия – сильный эффект; тонкая линия – слабый эффект). Для составления схемы использованы данные из работы [42].

следовало из результатов более ранних работ, в предшественнике (р, 50S) рибосомной субчастицы *E. coli*, в котором присутствовал 5S рРНК-белковый комплекс, указанные белки не обнаруживались [38]. Кроме того, был обнаружен жизнеспособный мутант *E. coli*, лишенный рибосомного белка L15 [45, 46]. Изучение рибосом этого мутантного штамма [47–49] внесло некоторые коррективы в схему сборки 50S рибосомной субчастицы. Учитывая отсутствие данных о непосредственном взаимодействии указанных белков (L15, L2, L3 и L4) с 5S рРНК-белковым комплексом, было сделано заключение, что вероятнее всего эти белки только ускоряют процесс необходимых конформационных изменений в 23S рРНК [41, 49], который может происходить и в их отсутствии. Полученные результаты указывали на то, что 5S рРНК, а вернее 5S рРНК-белковый комплекс, представляет собой достаточно обособленный структурный элемент (домен) большой рибосомной субчастицы, а для его взаимодействия с 23S рРНК строго необходимы только белки L5 и L18.

Для осуществления следующего шага, а именно локализации 5S рРНК в рибосомной субчастице, необходима была ее привязка к топографии рибосомы. В середине 70-х годов почти одновременно несколькими группами исследователей были опубликованы работы, описывающие детальную морфологию 50S рибосомной субчастицы

E. coli [50–52]. Одна из типичных проекций 50S рибосомной субчастицы, коронообразная проекция, имела три характерных выступа или протуберанца. Более того, оказалось, что рибосомные субчастицы как прокариот, так и эукариот обладают сходной морфологией [51, 53, 54]. В тот же период времени, совершенствование аналитических методов молекулярной биологии позволило идентифицировать все индивидуальные белки бактериальной рибосомы [55]. Все эти достижения явились необходимым условием для следующего шага в изучении структуры рибосомы – топографии (картирования) рибосомных компонентов. Сочетание методов иммунологии (использование специфических антител к индивидуальным рибосомным компонентам) и электронной микроскопии создало новый метод – иммунную электронную микроскопию. Этот метод позволил совершить прорыв в изучении морфологии и структуры такой огромной макромолекулы, как рибосома. Два боковых протуберанца были названы L1-выступ и L7/L12-стержень, в соответствии с теми рибосомными белками, которые были в них локализованы [52, 56–59]. Что же касается третьего, центрального протуберанца 50S рибосомной субчастицы, то именно там была обнаружена 5S рРНК. Почти одновременно, группами А. Богданова и В. Васильева с одной стороны, и группой Г. Штоффлера с другой стороны, было определено положение 3'-5'-конца молекулы 5S рРНК [60, 61]. Для этого были использованы различные гаптены, ковалентно пришитые к рибозе 3'-концевого нуклеотида 5S рРНК. В обеих работах положение 3'-концевого нуклеотида было определено практически на вершине центрального протуберанца рибосомной субчастицы (рис. 2А). Продолжая исследовать положение 5S рРНК в рибосоме, группа российских исследователей [62] определила положение другого участка, нуклеотидов A₃₉ и U₄₀ петли С, 5S рРНК (рис. 2А). Расстояние, определенное между этими двумя участками 5S рРНК (менее 50 Å), хорошо согласовывалось с Y-образной моделью данной молекулы, предложенной ранее Р. Остербергом [63]. В то же время, В. Васильевым и О. Залите было показано, что морфологические особенности 50S субчастицы (рис. 2Б), в том числе ее протуберанцы, определяются формой 23S рРНК [64]. Изолированная 23S рРНК в компактизирующих условиях имела форму и размеры сравнимые с рибосомной субчастицей. При этом центральный протуберанец указанных частиц имел сходный размер. Из этого следовало, что в формировании центрального протуберанца 50S субчастиц принимает участие не только 5S рРНК, но и 23S рРНК. Это заключение подтверждалось результатами исследований дефицитных по белкам 50S рибосомных субчастиц *E. coli* [65]. Было показано, что

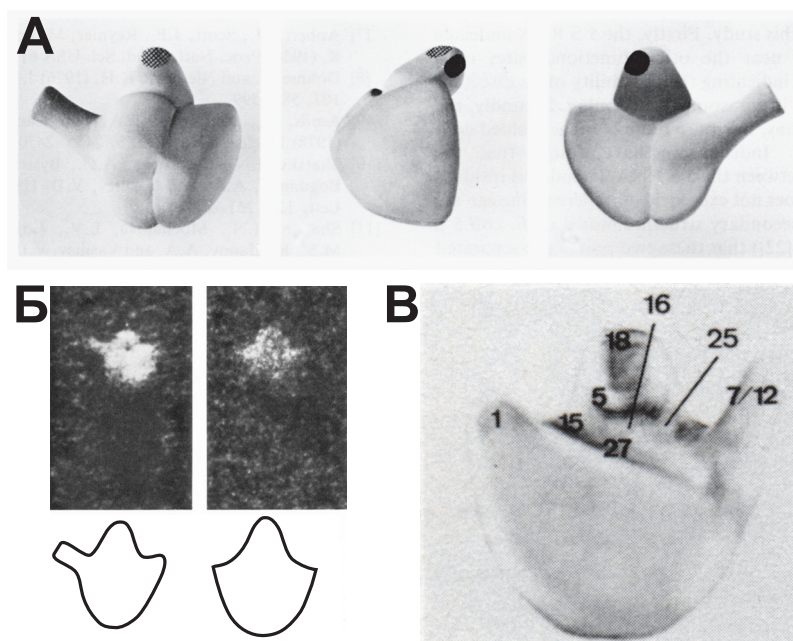


Рис. 2. Локализация 5S рРНК-белкового комплекса в 50S рибосомной субчастице.

А. – Положение участков (положение A_{39} и U_{40} петли С отмечено сплошным затемнением, а 3'-концевого нуклеотида – штриховкой) 5S рРНК в центральном протуберанце.

Б. – Вклад 23S рРНК в формирование центрального протуберанца. Правая панель – изолированная 23S рРНК в компактизирующих условиях, а левая панель – 50S рибосомная субчастица.

Рисунки А и Б взяты из работ [62, 64] с любезного разрешения В.Д. Васильева.

В. – Локализация белков в центральном протуберанце 50S рибосомной субчастицы *E. coli* (для ориентации дано положение белков боковых протуберанцев). За основу взят рисунок из работы [68] и модифицирован в соответствии с обсуждаемым вопросом.

рибонуклеопротеидные частицы, содержащие только 23S рРНК и 9 рибосомных белков, почти не отличаются по размерам и форме от 50S рибосомной субчастицы. Таким образом, к середине 80-х годов, учитывая все полученные данные, можно было уже сделать два заключения:

– 5S рРНК локализована в центральном протуберанце большой рибосомной субчастицы;

– 5S рРНК – это только один из структурных элементов центрального протуберанца рибосомной субчастицы.

Следующим, после установления положения 5S рРНК в рибосоме, вполне естественным шагом были попытки определить ее межмолекулярные контакты. Для решения этой задачи можно было использовать либо прямые, либо непрямые методы. Самым прямым методом, конечно, является рентгеноструктурный анализ, но кристаллографические данные о структуре рибосомы появились значительно позже. Другие более-менее прямые пути выявления межмолекулярных контактов 5S рРНК в рибосоме чрезвычайно затруднены из-за многокомпонентности этого рибонуклеопротеида, содержащего несколько РНК и десятки белков. Поэтому, исследователям в этот период времени приходилось использовать часто непрямые методы. К этим методам, которые были использованы для выявления других компонентов рибосомы, взаимодействующих с 5S рРНК, можно отнести иммунную электронную микроскопию и метод химических межмолекулярных сшивок. Как уже было отмечено выше, методом электронной микроскопии было установлено, что в составе центрального протуберанца 50S субчастицы присутствует не только 5S рРНК, но и 23S рРНК. Одним из самых первых рибосомных белков, локализованных в протуберанце большой рибосомной субчастицы, был белок L18 [50]. Однако в этой работе еще не было полной ясности относительно протуберанцев субчастицы (предварительная модель 50S субчастицы еще не имела строго выраженной асимметрии протуберанцев). Поэтому, по мнению авторов, белок L18 был расположен в одном из боковых протуберанцев. Дальнейшие исследования, в частности этих же авторов, внесли коррекцию в локализацию белка L18 в рибосоме. В 1983 году группой Г. Штоффлера было установлено, что белок L18 расположен в центральном протуберанце 50S субчастицы [66] (рис. 2В). Несколько позже в том же районе (центральный протуберанец) были локализованы еще два 5S рРНК-связывающих белка, L5 и L25 [67, 68]. Эти данные явились прекрасным подтверждением ранних результатов, согласно которым именно рибосомные белки L5, L18 и L25 специфически связываются с изолированной 5S рРНК [69]. На рисунке 2В отмечено положение белков центрального протуберанца 50S рибосомной субчастицы, в соответствии с результатами указанных выше работ. Белок L25 расположен у основания центрального протуберанца 50S рибосомной субчастицы со стороны L7/L12-выступа. Белок L18 был помещен почти у вершины центрального протуберанца со стороны L1-выступа. Белок L5 был локализован рядом с белком L18, но на поверхности протуберанца, контактирующей с 30S рибосомной субчастицей. Как видно на рисунке 2В, несколько рибосомных белков (L15, L16 и L27) локализованы у основания центрального

протуберанца 50S субчастицы. В то же время, используя ограниченный ферментативный гидролиз рРНК в рибосоме, группа Р. Бримакомба установила участок 23S рРНК (район 450–1000 нуклеотиды от 3'-конца молекулы), с которым взаимодействует 5S рРНК-белковый комплекс [70]. Аналогичные результаты были получены группой Р. Зиммерманна [71]. В дальнейшем, используя бифункциональные реагенты, позволяющие сшивать РНК и белок, было осуществлено достаточно подробное топографическое картирование 50S рибосомной субчастицы *E. coli* [72]. В частности было показано, что оба 5S рРНК-связывающих белка, L5 и L18, имеют сходное место сшивки на молекуле 23S рРНК (спираль H84, U₂₃₀₅–C₂₃₁₀ и G₂₃₀₇–U₂₃₂₀, соответственно). В этом же районе (спирали H81–H87) домена V 23S рРНК сшивался белок L27, еще один компонент центрального протуберанца большой рибосомной субчастицы. После разработки фотоактивируемых бифункциональных реагентов появилась возможность осуществить специальные межмолекулярные РНК–РНК сшивки в рибосоме. Так, в совместных работах российских (группы А. Богданова и О. Донцовой) и американских (группа Р. Бримакомба) исследователей были выявлены сшивки 5S рРНК с доменами II и V 23S рРНК в рибосоме *E. coli* [73–76]. На рисунке 3 представлены в схематичной форме результаты всех указанных работ. Используя различные фотоактивируемые производные уридина, случайным образом встроенные в молекулу 5S рРНК, были получены данные о межмолекулярных сшивках. Самым активным в молекуле 5S рРНК оказался U₈₉, расположенный в торцевой петле второго домена (спирали IV и V, петли E и D). Этот нуклеотид сшивался с нуклеотидами 23S рРНК, значительно разнесенными по нуклеотидной последовательности (домен II – U₉₅₈, A₉₆₀, G₁₀₂₂, G₁₁₃₈ и домен V – C₂₄₇₅(U₂₄₇₇)). Кроме того, было показано (рис. 3), что первый домен (спирали I, II и III, петли B и C) 5S рРНК, содержащий фотоактивируемые U₄₀, U₄₈, U₅₅ и U₆₅, сшивался с двумя участками 23S рРНК (спирали H81–H85 (U₂₂₇₂–G₂₃₄₅) в домене V и дистальной частью H38 (C₈₆₅–U₉₂₉) в домене II). Таким образом, было установлено, что ближайшим окружением 5S рРНК являются некоторые участки доменов II (спирали H38, H39 и петля H41–H42) и V (спирали H81–H85 и H89) 23S рРНК (рис. 3). Из полученных результатов можно было сделать два вывода:

– указанные структурные элементы 23S рРНК вместе с 5S рРНК, по-видимому, формируют центральный протуберанец 50S рибосомной субчастицы.

– 5S рРНК может служить связующим звеном между двумя доменами 23S рРНК.

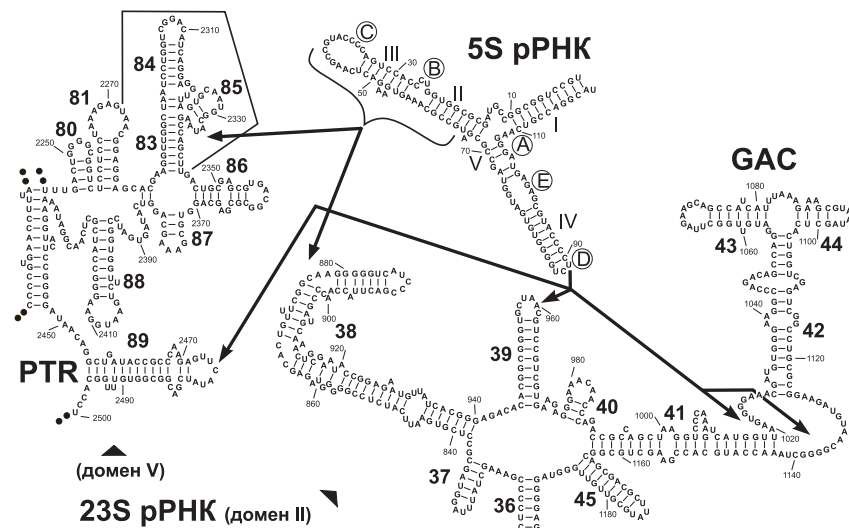


Рис. 3. Схема вторичной структуры рибосомных РНК, на которой отмечены участки сшивок между 5S рРНК и 23S рРНК в рибосоме *E. coli*.

Крупными арабскими цифрами обозначены номера спиралей в 23S рРНК, а римскими цифрами – в 5S рРНК.

Для составления схемы использованы данные из работ [73–76].

Таким образом, можно считать, что во второй половине 90-х годов идентификация компонентов центрального протуберанца большой субчастицы бактериальной рибосомы была завершена. Итак, центральный протуберанец большой рибосомной субчастицы рассматривался как 5S рРНК-белковый комплекс, к которому примыкают структурные элементы домена II (спирали H38, H39 и петля H41–H42) и домена V (спирали H81–H85 и H89) 23S рРНК, а в основании протуберанца располагаются белки L15, L16 и L27.

Современные кристаллографические данные о структуре рибосом из разных доменов жизни, полученные за последнее десятилетие [77–82], позволили расставить многие точки над «и», в частности, в вопросе о положении 5S рРНК в рибосоме. Во-первых, большинство данных, полученных ранее различными методами [60–76], было подтверждено кристаллографическими исследованиями. Как видно на рисунке 4, положение 5S рРНК в центральном протуберанце большой рибосомной субчастицы полностью соответствует тому, как оно было определено ранее. Выводы о присутствии в центральном протуберанце бактериальной рибосомы белков L16 и L27, а также структурных элементов доменов II и V 23S рРНК тоже подтвердились

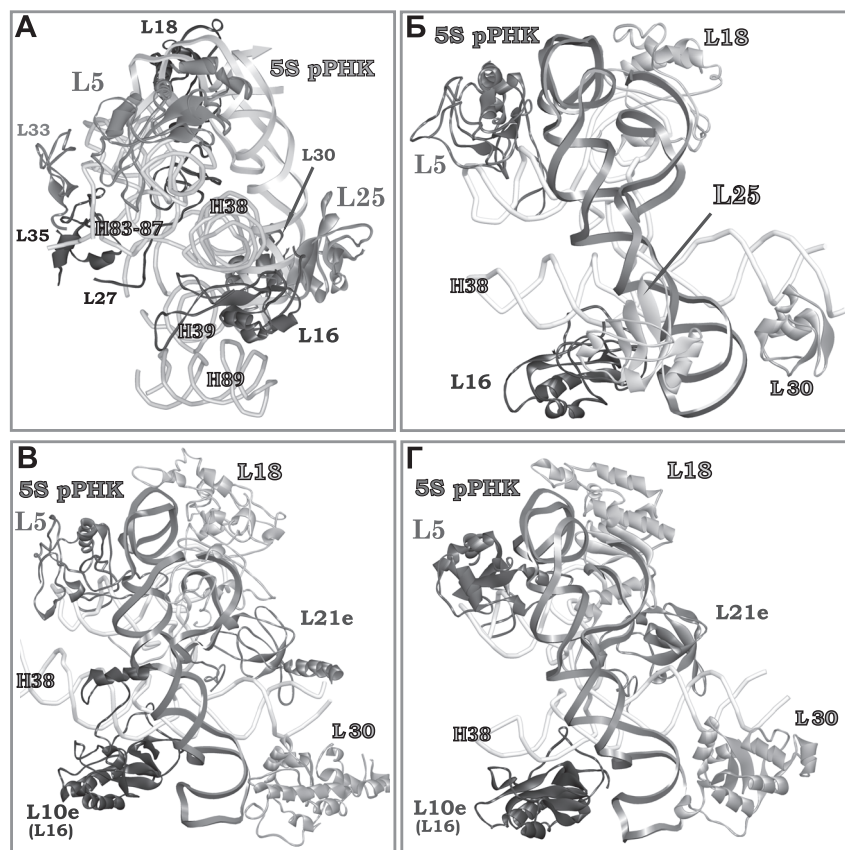


Рис. 4. Модель структурной организации центрального протуберанца большой рибосомной субчастицы по кристаллографическим данным [77, 80, 82].

А. – Центральный протуберанец 50S рибосомной субчастицы *E. coli*.

Б, В и Г. – Фрагменты центрального протуберанца большой рибосомной субчастицы Бактерий, Эукариот и Архей, соответственно.

Данные модели демонстрируют основные межмолекулярные контакты 5S рРНК в рибосоме. Для построения моделей были использованы структуры рибосом (PDB codes: 2AW4, 1JJ2 и 3O58).

(рис. 4А). Однако локализацию в центральном протуберанце нескольких маленьких рибосомных белков (L30, L33 и L35) можно считать достижением именно кристаллографических исследований.

Во-вторых, как следует из анализа всех известных на сегодняшний день структур рибосом и рибосомных субчастиц, положение 5S рРНК оказывается консервативно в рибосомах всех трех доменов

жизни (рис. 4). Такое положение 5S рРНК в основном определяется двумя группами консервативных контактов в рибосомах разных организмов. Ранее консервативность этих межмолекулярных контактов была выявлена при анализе структур рибосом Бактерий и Архей [83–85]. Сегодня это стало возможным для представителей всех доменов жизни (рис. 4Б–Г). Один из этих контактов приходится на первый домен 5S рРНК и район спиралей H83–H85 23S рРНК, осуществляясь через белки L5 и L18. Возможность контакта этих 5S рРНК-связывающих белков с указанным участком 23S рРНК была предсказана ранее на основании результатов межмолекулярных сшивок [72]. Как следует из современных кристаллографических данных, это межмолекулярное взаимодействие в основных чертах сохраняется в рибосомах Архей, Бактерий и Эукариот (рис. 4Б–Г). Другой консервативный контакт осуществляется напрямую между спиралью H38 23S рРНК и внутренней петлей E 5S рРНК, фиксируя положение второго домена малой рибосомной РНК. Этот РНК–РНК контакт, впервые обнаруженный в структуре 50S рибосомной субчастицы *Haloarcula marismortui* [77, 86], оказался типичным для рибосом из других доменов жизни (рис. 4Б–Г). Можно заключить, что указанные консервативные контакты не только определяют уникальное положение 5S рРНК в рибосоме, но и, по-видимому, делают эту маленькую РНК «посредником» между двумя доменами, II и V, высокомолекулярной РНК большой рибосомной субчастицы.

В-третьих, сегодня имеется возможность сравнить участие белков в формировании уникального и консервативного положения 5S рРНК в центральном протуберанце большой рибосомной субчастицы из эволюционно удаленных организмов. Об участии рибосомных белков семейств L5 и L18 во взаимодействии двух рРНК уже сказано выше. Прямой контакт спирали H38 и 5S рРНК хотя и оказался довольно обширным, но, по-видимому, необходима его дополнительная стабилизация в работающей рибосоме. В рибосомах *Saccharomyces cerevisiae*, по крайней мере, три белка, L10e, L21e и L7e–L30p, взаимодействуют одновременно с 5S рРНК и спиралью H38 23S рРНК [82]. Бактериальный белок L16 (136 остатков в *E. coli*), являясь гомологом архейного (163 остатка в *H. marismortui*) и эукариотического (221 остаток в *S. cerevisiae*) белка L10e [87, 88], значительно меньше двух последних [89], и не взаимодействует с 5S рРНК (рис. 4Б), но контактирует со спиралью H38 23S рРНК [80, 81]. Белок L21e отсутствует в бактериальной рибосоме [89], но присутствует в архейной рибосоме, где тоже образует указанные контакты с рибосомными РНК [77, 88]. Кроме того в эукариотической рибосоме присутствует крупный белок семейства L7e–L30p (244 остатка в *S. ce-*

revisiae), который также как и его архейный гомолог (154 остатка в *H. marismortui*) может образовывать контакты с 5S рРНК и спиралью H38 высокомолекулярной РНК большой рибосомной субчастицы [77, 82, 88]. В бактериальной рибосоме маленький белок L30 (58 остатков в *E. coli*) взаимодействует со спиралью H38 23S рРНК [80, 81] и возможно образует одиночный контакт с 5S рРНК (рис. 4Б), который вряд ли можно назвать стабилизирующим.

Таким образом, в архейной и эукариотической рибосоме присутствуют три белка, которые стабилизируют прямой контакт между спиралью H38 23S(26S) рРНК и 5S рРНК. Иная ситуация в бактериальной рибосоме: указанные белки либо отсутствуют в ней, либо недостаточно велики, чтобы осуществлять данную функцию [85]. Поэтому в бактериальной рибосоме можно наблюдать осуществление альтернативного сценария стабилизации прямого взаимодействия двух рРНК. У бактерий появился еще один 5S рРНК-связывающий белок (белок L25 в *E. coli*, принадлежащий к семейству СТС [85]), которого нет у архей и эукариот [85, 89]. В бактериальных рибосомах С-концевой участок белка L16 взаимодействует с белком семейства СТС (рис. 4Б). Причем это взаимодействие с многодоменным белком семейства СТС (например, рибосомным белком TL5 *Thermus thermophilus* или СТС *Deinococcus radiodurans*) осуществляется с двумя доменами, что значительно увеличивает область контакта по сравнению с однодоменным белком L25 *E. coli* (рис. 4Б) [78–81, 85]. При этом второй домен белка TL5 образует еще несколько водородных связей со спиралью H38. Из сказанного выше следует, что в бактериальной рибосоме белок семейства СТС, особенно многодоменный белок, выполняет функцию нескольких архейных и эукариотических белков по стабилизации консервативного контакта между 5S рРНК и спиралью H38 23S рРНК. Кроме того сегодня уже можно заключить, что белки центрального протуберанца играют важную роль в создании и поддержании уникального положения и, по-видимому, функционирования 5S рРНК в рибосоме.

III. 5S рРНК-БЕЛКОВЫЙ КОМПЛЕКС И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ РИБОСОМЫ

Значительно раньше, чем стали известны детали структурной организации 5S рРНК и описанных выше ее межмолекулярных взаимодействий в рибосоме, возник вопрос о функции этой рибосомной РНК. Поиск биологической функции этой молекулы начался, пожалуй, даже раньше ее открытия. Как было отмечено в начале

обзора, первое из названий 5S рРНК было «transfer-like RNA» [2, 6], то есть «подобная транспортной РНК», и даже было высказано предположение, что она может являться предшественником тРНК [6, 7]. Впоследствии было доказано, что 5S РНК – это самостоятельный тип рибосомной РНК, присущий рибосомам всех известных организмов, и по всем характеристикам совершенно непохожий на тРНК. Однако еще в течение ряда лет находились энтузиасты, которые пытались найти между этими РНК сходство в структуре, происхождении и функции. Так, допуская, что 5S рРНК может иметь сходную с тРНК укладку, И. Рак выдвинула гипотезу об участии 3'-концевого нуклеотида 5S рРНК в качестве посредника в пептидил-трансферазной реакции рибосомы [90, 91]. Идея была, конечно, привлекательной, хотя и не без доли авантюризма, так как она не имела под собой достаточной экспериментальной аргументации. Поэтому не удивительно, что простой эксперимент с инактивацией 3'-концевого нуклеотида 5S рРНК в рибосоме показал ее несостоятельность [92, 93]. Рибосома, содержащая 5S рРНК с окисленным 3'-концевым нуклеотидом, полностью сохраняла активность в синтезе полипептида, и соответственно в осуществлении пептидил-трансферазной реакции. Кроме того только на основании некоторой гомологии между первичными структурами 5S рРНК и тРНК ряд авторов выдвинул гипотезу об общем происхождении этих молекул [94, 95], которая в довольно эмоциональной форме была отвергнута другими исследователями [96]. Вполне естественно, что большинство других гипотез о функции 5S рРНК были связаны с известными функциями большой рибосомной субчастицы. Практически к любой из функций 50S рибосомной субчастицы была «примерена» 5S рРНК. В изучении рибосомы был период, когда отдельную ее функцию пытались приписать вполне конкретному рибосомному компоненту (белку или РНК). Этой части, конечно, не избежала и 5S рРНК. Кроме идеи, что 5S рРНК является посредником в пептидил-трансферазной реакции [90, 91], высказывались предположения, что эта рибосомная РНК обладает ГТФазной и АТФазной активностью, необходима для ассоциации рибосомных субчастиц, а также участвует в связывании тРНК с 50S субчастицей (см. обзор [97]).

По-видимому, идея о ГТФазной активности 5S рРНК могла впервые возникнуть у В. Эрдманна с коллегами на основании полученных ими результатов [98]. Было обнаружено, что 50S рибосомная субчастица *Bacillus stearothermophilus*, реконструированная в отсутствие 5S рРНК, не способна связывать комплекс 'EF-G·GTP'. Поэтому

вполне естественно могла возникнуть мысль, что за эту функцию отвечает 5S рРНК. В последующих работах этих исследователей было продемонстрировано, что бактериальные и эукариотические изолированные 5S рРНК-белковые комплексы обладают ГТФазной и даже АТФазной активностью [99–103]. О сходном феномене сообщалось и другими авторами [104]. Кроме того, было показано, что в комплексе 'рибосома·EF-G·GTP' фотоактивируемый аналог ГТФ сшивается с рядом белков (L5, L11, L18 и L30), среди которых были и 5S рРНК-связывающие белки [105]. Более того было продемонстрировано, что в комплексе 'рибосома·EF-2·GMPPCP' эукариотический фактор элонгации EF-2 (аналог EF-G) сшивается с 5S рРНК [106]. Полученные результаты могли показаться на первый взгляд вполне однозначными и очень важными, если бы они не противоречили всем другим экспериментальным данным [107, 108] о ГТФазной активности аппарата трансляции, уже известным в тот период времени. Во-первых, удельная ГТФазная активность 5S рРНК-белкового комплекса была, по крайней мере, в сотни раз ниже EF-G (EF-Tu) зависимой активности рибосом, описываемой в ряде работ [109–113]. Столь низкая энзиматическая активность могла быть связана не столько с самим 5S рРНК-белковым комплексом, а с примесями в образце. Во-вторых, в тот период времени уже было известно, что именно белковый фактор трансляции (EF-G или EF-Tu), а не рибосома (не рибосомные компоненты), связывает [114–117] и расщепляет ГТФ [118, 119]. ГТФазная или АТФазная активность 5S рРНК-белкового комплекса проявлялась в отсутствие EF-G [99] и не стимулировалась его добавлением. В-третьих, рибосомные 50S субчастицы или их производные, лишенные 5S рРНК-белкового комплекса, сохраняли EF-G-зависимую ГТФазную активность [39, 120]. В связи с неоднозначностью отмеченных выше данных, гипотеза о ГТФазной или АТФазной активности 5S рРНК-белкового комплекса «прожила» весьма короткую жизнь. К сказанному можно добавить, что дальнейшие исследования полностью исключили причастность 5S рРНК-белкового комплекса к расщеплению молекулы ГТФ аппаратом трансляции в процессе биосинтеза белка.

Мысль о том, что 5S рРНК может участвовать в ассоциации рибосомных субчастиц, впервые высказали Р. Россет с коллегами еще в середине 60-х годов [5]. Такое участие могло оказаться как прямым, так и опосредованным. Высокоэффективная гибридизация между эукариотическими 5S рРНК и 18S рРНК была обнаружена *in vitro* группой исследователей [121–123]. На основании этих результатов и наличия во многих прокариотических и эукариотических рибосомных

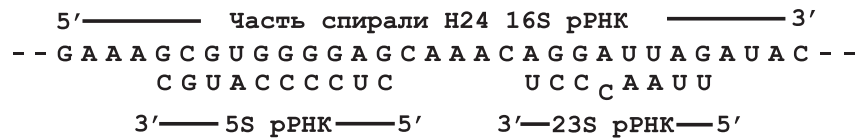


Рис. 5. Предполагаемые участки взаимодействия трех рибосомных РНК. За основу взят рисунок из работы [124] и модифицирован.

РНК комплементарных участков (рис. 5), А. Азад выдвинул гипотезу о прямом участии 5S рРНК в ассоциации рибосомных субчастиц [124]. Однако результаты всех дальнейших исследований не подтвердили существование такого типа РНК–РНК взаимодействий в рибосоме. В опытах с использованием различных методов (формирование комплексов из изолированных компонентов, химический пробинг рРНК и межмолекулярные сшивки РНК–РНК в рибосоме), не было получено результатов, указывающих на существование каких-либо контактов между 5S рРНК и 16S рРНК [125–130]. Более того, результаты последних кристаллографических исследований рибосом [77–82] окончательно исключили возможность такого типа РНК–РНК взаимодействий в рибосоме. Указанные области рибосомных РНК, спираль IV в 5S рРНК и спираль H24 в центральном домене 16S рРНК, разнесены в рибосоме более чем на 100 Å и никак не могут образовать предполагаемую двойную спираль. Таким образом, присутствие комплементарных участков в 5S и 16S рРНК скорее является случайностью и, по-видимому, не имеет биологического смысла. В то же время, вопрос о возможности опосредованного участия 5S рРНК в ассоциации рибосомных субчастиц, через другие компоненты рибосомы, был и остается до сих пор актуальным вопросом. Дело в том, что еще в 70-е годы было получено два принципиальных результата. Во-первых, было показано, что центральный протуберанец 50S рибосомной субчастицы, в котором локализована 5S рРНК, образует очевидный контакт с 30S субчастицей [51]. Во-вторых, способность больших рибосомных субчастиц, собранных *in vitro* в отсутствие 5S рРНК, ассоциировать с 30S субчастицами оказалась очень сильно редуцирована [39]. На основании этих данных был сделан вывод, что 5S рРНК играет важную, если не ключевую роль в ассоциации рибосомных субчастиц. Однако результаты дальнейших исследований большой рибосомной субчастицы, лишенной 5S рРНК-белкового комплекса, внесли некоторые коррективы в такое заключение [131]. Было показано, что хотя такие рибосомные субчастицы менее прочно ассоциируют с 30S субчастицами, чем интактные 50S частицы, тем не менее они образуют 70S рибосому с правильно ориентированными

друг относительно друга субчастицами. Кроме того, оказалось, что отсутствие 5S рРНК-белкового комплекса в рибосомной субчастице приводит к сильной деформации центрального протуберанца, но не к его исчезновению. Отсюда, можно было заключить, что межсубъединичный контакт, образуемый центральным протуберанцем 50S субчастицы с 30S субчастицей, является важным, но не решающим фактором. Как уже отмечалось выше, прямого взаимодействия 5S рРНК с 30S субчастицей обнаружено не было. Поэтому, учитывая известные межмолекулярные контакты 5S рРНК в 50S рибосомной субчастице (см. раздел II обзора), логично предположить, что взаимодействие центрального протуберанца с 30S субчастицей может осуществляться через 5S рРНК-связывающие белки и/или 23S рРНК. Такое «опосредованное участие 5S рРНК в ассоциации рибосомных субчастиц» было подтверждено результатами недавних кристаллографических исследований [77–82]. Оказалось, что два межсубъединичных мостика, В1а и В1b, формируются соответственно спиралью Н38 23S рРНК, взаимодействующей с 5S рРНК, и 5S рРНК-связывающим белком L5. Таким образом, участие 5S рРНК в ассоциации рибосомных субчастиц, пусть не напрямую, а в качестве своеобразного посредника, все же было продемонстрировано.

Из всех высказанных идей, пожалуй, наиболее популярной оказалась идея о том, что 5S рРНК имеет отношение к взаимодействию тРНК с большой рибосомной субчастицей. Вероятно поэтому эта гипотеза «дожила» до наших дней, хотя и претерпела значительные изменения. Впервые мысль о том, что 5S рРНК может участвовать в присоединении тРНК к рибосоме, высказали уже упоминавшиеся выше Р. Россет с коллегами [5], а в работе Б. Фогета и С. Вейссмана эта идея приобрела уже вполне конкретную форму [18]. Обнаружение в 5S рРНК участка (${}_{47}\text{CAAG}_{44}$), комплементарного ГТΨС (T-loop) участку тРНК, натолкнуло авторов на мысль, что 5S рРНК может непосредственно взаимодействовать с тРНК в рибосоме. Эта идея прямого взаимодействия двух РНК была встречена с энтузиазмом. За последующие годы появилось немало работ, посвященных этому вопросу (см. обзоры [12, 108, 132, 133]). Во-первых, результаты ряда работ, в которых исследовались свойства рибосом, лишенных 5S рРНК [27, 34, 39, 98, 134], подтверждали идею о необходимости 5S рРНК для взаимодействия тРНК с рибосомой в Р-сайте. Более того, было показано, что именно нуклеотиды в указанных участках 5S рРНК или тРНК в комплексе рибосома–тРНК изменяли свою доступность для различных модифицирующих агентов [135–138]. Во-вторых, в пользу существования указанного контакта свиде-

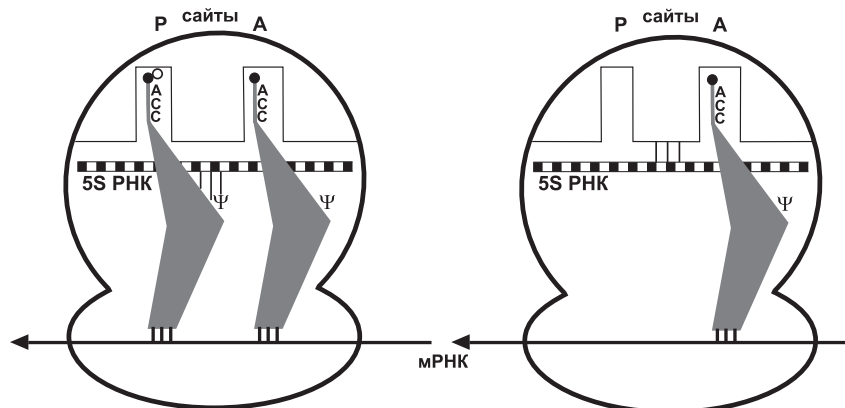


Рис. 6. Схема, иллюстрирующая возможный контакт 5S рРНК с тРНК в Р-сайте рибосомы. За основу взята схема из работы [148] и модифицирована.

тествовал ингибирующий эффект $T\psi C G_p$ олигонуклеотида на связывание тРНК с рибосомой [139–146]. Кроме того, оказалось, что модифицированная тРНК сшивалась в рибосоме преимущественно с 5S рРНК, но не с 16S или 23S рРНК [147]. Анализируя свои результаты, идею о возможности формирования контакта между 5S рРНК и тРНК в рибосоме (рис. 6) поддерживали авторы и других работ [94, 148–150]. Однако необходимо отметить, что все эти данные являлись только косвенным указанием на возможность контакта между 5S рРНК и тРНК в рибосоме. Только в одной работе сообщалось о том, что фрагмент тРНК ($T\psi C G_p$) напрямую связывается с изолированной 5S рРНК [151]. Однако константа ассоциации этих молекул была столь низкой ($K_{app} 8 \times 10^3 (M^{-1})$), что очень трудно судить о реальности существования такого комплекса. Были получены и результаты, которые противоречили гипотезе о непосредственном взаимодействии 5S рРНК и тРНК в рибосоме. Так, была продемонстрирована неэффективность делеций или мутаций в соответствующем участке (петля С) 5S рРНК на связывание тРНК с рибосомой [152, 153]. По результатам тритиевого обмена, встраивание тРНК в рибосому не приводило к изменениям в этом же участке 5S рРНК [154]. Кроме того, оказалось, что замена С на А в Т-петле тРНК не влияет на ее биологическую активность [155]. Полученные результаты заставили авторов усомниться в верности указанной гипотезы. Таким образом, все экспериментальные данные, полученные за 15 лет, так и не позволили дать однозначного ответа на вопрос о существовании прямого взаимодействия 5S рРНК и тРНК

в рибосоме. Казалось, идею можно было считать несостоятельной. Однако данная история получила неожиданное, хотя и вполне логичное продолжение. В этот же период времени, 70–80-е годы, было показано, что тРНК избирательно взаимодействует с изолированными рибосомными белками. Одной из первых таких работ можно считать уже упомянутую работу В. Эрдманна с коллегами, в которой было обнаружено такое взаимодействие [151]. Авторами было показано, что комплекс фрагмента тРНК (ТΨСГ₃) с 5S рРНК становился в 10 раз стабильнее, если использовался 5S рРНК-белковый комплекс. Однако в то время эффекту влияния белков на связывание РНК еще не было уделено должного внимания. В дальнейшем, используя иммобилизованные тРНК и 5S рРНК, Р. Виллемсом с коллегами и другими группами были получены интересные и важные результаты о селективности связывания рибосомных белков с разными РНК. Оказалось, что при снижении концентрации ионов магния в среде в комплексе с 5S рРНК обнаруживаются не только три уже известных рибосомных белка L5, L18 и L25, но и L2, L15, L16, L17, L22, L33 и L34 [156]. Этот набор белков имел некоторое сходство с белковым составом комплекса с тРНК [157–161]. Необходимо отметить, что все указанные комплексы содержали белки L18 и L16 (иногда в комплексе присутствовали белки L5 и L15). При этом полученные РНК-белковые комплексы обладали свойствами (связывание тРНК или рибосомной 30S субчастицы), похожими на функции рибосомы [156, 161, 162]. Другими исследователями, используя фотоактивируемые производные тРНК, пурамицина или других соответствующих антибиотиков, были идентифицированы рибосомные белки, сшивающиеся с ними в рибосоме. Среди белков, сшивающихся с тРНК и указанными антибиотиками, были обнаружены белки центрального протуберанца 50S субчастицы, и в частности 5S рРНК-связывающие белки. Так, с акцепторной частью тРНК или пурамицином сшивались белки L18, L27, L15, L16 и L25 [163–167]. С нуклеотидами Т и Д шпилек, т.е. районом угла L-образной молекулы тРНК, сшивались белки L5, L16 и L27 [168–171].

Таким образом, к середине 90-х годов из всех полученных экспериментальных данных следовало, что 5S рРНК-связывающие белки и другие белки центрального протуберанца большой рибосомной субчастицы, вероятнее всего, вовлечены в связывание тРНК с рибосомой. Некоторые из этих данных были недавно подтверждены результатами кристаллографических исследований рибосом и их функциональных комплексов [77–82].

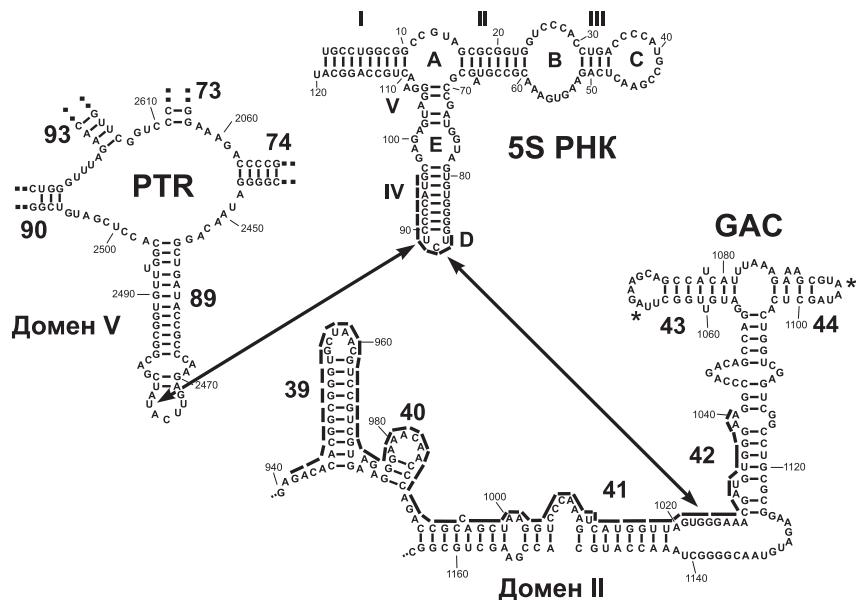


Рис. 7. Схема, иллюстрирующая возможные контакты 5S рРНК с ГТФаза-ассоциирующим и пептидилтрансферазным районами 23S рРНК в большой субчастице рибосомы *E. coli*, на основании межмолекулярных сшивок.

PTR – peptidyltransferase ring; GAC – GTPase-associated center.

За основу взят рисунок из работ [172, 173] и изменен в соответствии с обсуждаемым вопросом.

Продолжая тему о возможном участии 5S рРНК в формировании функциональных центров рибосомы, хотелось бы отметить еще одну относительно новую гипотезу, которая была предложена А. Богдановым с коллегами 15 лет назад [172, 173]. Как уже было подробно описано в разделе II, этой группой исследователей, используя метод межмолекулярных РНК–РНК сшивок, было детально изучено окружение 5S рРНК в рибосоме [73–75, 173]. Так как ближайшими соседями 5S рРНК оказались структурные элементы 23S рРНК (рис. 7), формирующие два функциональных центра рибосомы, пептидилтрансферазный и ГТФаза-ассоциирующий, была высказана идея о роли 5S рРНК в качестве посредника между указанными функциональными центрами. По мнению авторов 5S рРНК может обеспечивать синхронность работы этих функциональных центров рибосомы. Сегодня, учитывая весь накопленный экспериментальный материал, можно заключить, что эта гипотеза функциональной роли 5S рРНК в рибосоме оказалась самой реалистичной. Современные

данные, основанные на кристаллографических исследованиях рибосом и их функциональных комплексов [77–82, 86–88], в основном подтверждают полученные ранее результаты исследований топографии и межмолекулярных контактов 5S рРНК-белкового комплекса в рибосоме (см. раздел II). Кроме того из многочисленных литературных данных следует, что 5S рРНК-белковый комплекс и другие компоненты центрального протуберанца большой рибосомной субчастицы участвуют также в формировании межсубъединичных мостиков и тРНК-связывающих сайтов [78, 80–82, 156–159, 163–171]. Поэтому, на наш взгляд, участие 5S рРНК (5S рРНК-белкового комплекса) в синхронизации работы функциональных центров рибосомы представляется очень интересной и перспективной идеей.

IV. ВОПРОС О ПРОИСХОЖДЕНИИ 5S рРНК

Вопрос о происхождении 5S рРНК, возникший одновременно с ее открытием (см. раздел I), включал в себя, по крайней мере, два вопроса. Во-первых, существуют ли другие молекулы с известными функциями и обладающие сходством (родством) с 5S рРНК? Во-вторых, на каком этапе развития живых организмов и их аппарата трансляции, 5S рРНК появилась в рибосоме? Положительный ответ на каждый из этих вопросов мог дать важную информацию о функции этой рибосомной РНК. Однако найти ответы на эти вопросы оказалось очень непросто. Так, вопрос о существовании родства между 5S рРНК и другими РНК, впервые возникший еще до официального открытия 5S рРНК (см. раздел I), обсуждался более десяти лет, но так и не привел исследователей к однозначному заключению. Наиболее популярной была идея общего происхождения 5S рРНК и тРНК [2, 6, 7]. Сходство обычно пытались найти либо в их первичных структурах [94, 95], либо в возможной укладке молекулы в пространстве [90, 174]. Не были забыты и другие маленькие РНК, например 5.8S рРНК [103]. Сегодня вероятно уже можно с достаточной уверенностью заключить, что предков или родственных молекул у рибосомной 5S РНК в современных организмах нет. Это еще раз подтверждает мысль об уникальности маленькой рибосомной РНК и выполняемой ею функции.

Второй вопрос оказался еще более сложным. Получить однозначный ответ на вопрос, когда 5S рРНК появилась в рибосоме, мешают миллиарды лет эволюции живых существ и отсутствие какой-либо информации о том, как это было в самом начале пути. Однако попытки определить «возраст 5S рРНК» неоднократно предпринимались ранее,

предпринимаются сейчас, и, по-видимому, будут предприниматься в будущем. Молекулярная эволюционная биология родилась сравнительно недавно [175], и довольно много времени потребовалось для разработки методов исследования, накопления первоначального экспериментального материала и опыта. Ранее для ответа на вопрос о происхождении 5S рРНК использовалось сравнение ее первичных структур [176–179], выявление консервативных структурных элементов в РНК из разных организмов [177, 179], сравнительный анализ организации генов рибосомных РНК в геномах [180, 181] и поиски гомологичных с 5S рРНК участков в высокомолекулярных рРНК [182]. В этих исследованиях получена обширная информация о структуре 5S рРНК и ее особенностях, но совсем немного сведений, которые способствовали решению вопроса о происхождении этой молекулы. Единственное о чем можно было сказать с уверенностью, что к моменту расхождения трех ветвей жизни (1,8–2,4 миллиарда лет назад), 5S рРНК уже существовала [176, 178]. Сегодня в попытках прояснить вопрос о происхождении биологических молекул используются самые современные методы анализа и весь огромный накопленный за десятилетия экспериментальный материал. В последние годы для решения таких задач используется комплексный подход: сравнительный анализ первичной и пространственной структуры рибосомных РНК и их структурных элементов, рибосомных белков и межмолекулярных контактов между этими молекулами в рибосоме [183–191]. На наш взгляд уже наметился прогресс в решении вопроса о происхождении 5S рРНК. Суммируя результаты данных исследований можно сделать несколько интересных заключений.

Во-первых, из эволюционного анализа структурных элементов 5S рРНК [189, 190] следует, что самой древней является 3'-5'-концевая спираль, несколько «моложе» шпилька первого домена (спирали II и III, петли В и С), а самым «молодым» является второй домен (спирали IV и V, петли Е и D). При этом оказалось, что оцениваемый возраст 5S рРНК-связывающих белков соответствует возрасту тех структурных элементов РНК, с которыми они связываются [189].

Во-вторых, эволюционный анализ структурных элементов высокомолекулярной РНК большой рибосомной субчастицы свидетельствует о том, что самым древним из доменов является домен V, несколько моложе домены IV и II, а самыми молодыми домены I и III [183, 187]. Как следует из структурного анализа современных рибосом (см. раздел II, рис. 4), один из консервативных контактов осуществляется между первым доменом 5S рРНК и доменом V 23S(26S) рРНК через белки L5 и L18. Поэтому можно предположить, что маленькая

РНК, когда она впервые попала в рибосому, представляла собой только одну из шпилек (первый домен) современной 5S рРНК. При этом время появления этой маленькой РНК в «проторибосоме», исходя из относительных оценок возраста участников [185–189, 191], можно примерно оценить, как 2.5–3.0 миллиарда лет назад. Вслед за этим продолжилась достройка большой рибосомной субчастицы «проторибосомы» доменом II 23S рРНК и вторым доменом 5S рРНК, которые образовали еще один консервативный контакт. Из всего этого следует, что усложнение структуры «проторибосомы» и ее функции, по-видимому, уже тогда требовало координатора в работе ее структурно-функциональных доменов. Так в рибосоме появилась 5S рРНК.

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре сделана попытка с разных сторон взглянуть на один и тот же вопрос: «Зачем нужна 5S рРНК рибосоме?». Из всего сказанного выше можно заключить, что 5S рРНК появилась в рибосоме для соединения, по крайней мере, двух функциональных доменов рибосомы, пептидилтрансферазного и ГТФаза-ассоциированного доменов. Других прямых функциональных контактов 5S рРНК в рибосоме пока обнаружить не удалось. Однако именно 5S рРНК-связывающие белки и структурные элементы высокомолекулярной рибосомной РНК, контактирующие с 5S рРНК, участвуют в ассоциации рибосомных субчастиц и во взаимодействии тРНК с рибосомой. Таким образом, опосредовано 5S рРНК оказывается связанной со всеми функциональными центрами большой рибосомной субчастицы. Поэтому идея, высказанная 15 лет назад, о том, что 5S рРНК может являться координатором работы функциональных доменов большой рибосомной субчастицы, сегодня в значительной степени уже подтверждена экспериментально. Такой взгляд на эту проблему позволяет объяснить еще одну особенность 5S рРНК, ее самостоятельность и консервативность структуры у представителей всех доменов жизни. По-видимому, такую сложную функцию, возложенную на 5S рРНК, невозможно было решить простым удлинением одной из шпилек высокомолекулярной РНК. Конечно, миллиарды лет эволюции живых существ внесли значительные коррективы в структуру и особенности функционирования их рибосом. Так, у Бактерий, Архей и Эукариот появились свои особенные 5S рРНК-связывающие белки. Однако практически неизменной осталась 5S рРНК и несколько консервативных и функционально важных межмолекулярных

контактов, образуемых ею в рибосоме. Пока еще многие детали функциональной активности этой маленькой РНК в рибосоме не изучены, однако главные шаги уже сделаны. Можно надеяться, что в ближайшее время удастся раскрыть механизм функционирования 5S рРНК, а учитывая ее место в рибосоме, и значительной части белок-синтезирующего аппарата. Кроме того, учитывая важность 5S рРНК для функционирования рибосомы и особенности ближайшего окружения этой маленькой РНК у представителей разных доменов жизни, можно предположить, что центральный протуберанец большой рибосомной субчастицы окажется очень перспективной мишенью для ингибиторов биосинтеза белка.

Благодарности

Автор выражает искреннюю благодарность М.Б. Гарбер за ценные советы и А.В. Коробейниковой за плодотворное обсуждение обзора и помощь в оформлении рукописи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siekevitz, P., Zamecnik, P.C. (1981) *J. Cell Biol.*, **91**, 53s–65s.
2. Elson, D. (1961) *Biochim. Biophys. Acta*, **53**, 232–234.
3. Smith, K.C. (1962) *Biochemistry*, **1**, 866–874.
4. Cannon, M., Krug, R., Gilbert, W. (1963) *J. Mol. Biol.*, **7**, 360–378.
5. Rosset, R., Monier, R., Julien, J. (1964) *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **46**, 87–109.
6. Comb, D.G., Katz, S. (1964) *J. Mol. Biol.*, **8**, 790–800.
7. Comb, D.G., Sarkar, N., DeVallet, J., Pinzino, C.J. (1965) *J. Mol. Biol.*, **12**, 509–513.
8. Rosset, R., Monier, R. (1963) *Biochim. Biophys. Acta*, **68**, 653–656.
9. Comb, D.G., Sarkar, N. (1967) *J. Mol. Biol.*, **25**, 317–330.
10. Morell, P., Marmur, J. (1968) *Biochemistry*, **7**, 1141–1152.
11. Cannon, M., Richards, E.G. (1967) *Biochem. J.*, **103**, 23–25.
12. Erdmann, V.A. (1976) *Progress in nucleic acid research and molecular biology* /Cohn, W. E., ed./ – vol. **18**, pp 45–90, New York: Academic Press.
13. Specht, T., Wolters, J., Erdmann, V.A. (1991) *Nucleic Acids Res.*, **19**, 2189–2191.
14. Szymanski, M., Barciszewska, M.Z., Erdmann, V.A., Barciszewski, J. (2002) *Nucleic Acids Res.*, **30**, 176–178.
15. Zehavi-Willner, T., Comb, D.G. (1966) *J. Mol. Biol.*, **16**, 250–254.
16. Forget, B.G., Weissman, S.M. (1967) *Nature*, **213**, 878–882.
17. Brownlee, G.G., Sanger, F., Barrell, B.G. (1967) *Nature*, **215**, 735–736.
18. Forget, B.G., Weissman, S.M. (1967) *Science*, **158**, 1695–1699.
19. Forget, B.G., Weissman, S.M. (1969) *J. Biol. Chem.*, **244**, 3148–3165.
20. Meselson, M., Nomura, M., Brenner, S., Davern, C., Schlessinger, D. (1964) *J. Mol. Biol.*, **9**, 696–711.
21. Spirin, A.S., Belitsina, N.V., Lerman, M.L. (1965) *J. Mol. Biol.*, **14**, 611–615.
22. Гаврилова Л.П., Лерман М.И., Спиринов А.С. (1966) *Известия АН СССР, серия биология*, **№6**, 826–831.

23. Lerman, M.L., Spirin, A.S., Gavrilova, L.P., Golov, V.F. (1966) *J. Mol. Biol.*, **15**, 268–281.
24. Спири́н А.С., Лерман М.И., Гаврилова Л.П., Белицина Н.В. (1966) *Биохимия*, **31**, 424–430.
25. Traub, P., Nomura, M. (1968) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **59**, 777–784.
26. Nomura, M., Erdmann, V.A. (1970) *Nature*, **228**, 744–748.
27. Nierhaus, K.H., Dohme, F. (1974) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **71**, 4713–4717.
28. McCarthy, B.J., Britten, R.J., Roberts, R.B. (1962) *Biophys. J.*, **2**, 57–82.
29. Mangiarotti, G., Apirion, D., Schlesinger, D., Silengo, L. (1968) *Biochemistry*, **7**, 456–472.
30. Osawa, S., Otaka, E., Itoh, T., Fukui, T. (1969) *J. Mol. Biol.*, **40**, 321–351.
31. Guthrie, C., Nashimoto, H., Nomura, M. (1969) *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **34**, 69–75.
32. Dohme, F., Nierhaus, K.H. (1976) *J. Mol. Biol.*, **107**, 585–599.
33. Siddiqui, M.A. Q., Hosokawa, K. (1968) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **32**, 1–8.
34. Siddiqui, M. A. Q., Hosokawa, K. (1969) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **36**, 711–720.
35. Sarkar, N., Comb, D. (1969) *J. Mol. Biol.*, **39**, 31–44.
36. Monier, R., Feunteun, J., Forget, B., Jordan, B., Reynier, M., Varricchio, F. (1969) *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **34**, 139–148.
37. Hayes, F., Hayes, D.H. (1971) *Biochimie*, **53**, 369–382.
38. Nierhaus, K.H., Bordasch, K., Homann, H.E. (1973) *J. Mol. Biol.*, **74**, 587–597.
39. Dohme, F., Nierhaus, K.H. (1976) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**, 2221–2225.
40. Pichon, J., Marvaldi, J., Marchis-Mouren, G. (1975) *J. Mol. Biol.*, **96**, 125–137.
41. Nierhaus, K.H. (1991) *Biochimie*, **73**, 739–755.
42. Röhl, R., Nierhaus, K.H. (1982) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 729–733.
43. Yu, R.S. T., Wittmann, H.G. (1973) *Biochim. Biophys. Acta*, **324**, 375–385.
44. Spierer, P., Wang, C.-C., Marsh, T.L., Zimmermann, R.A. (1979) *Nucleic Acids Res.*, **6**, 1669–1682.
45. Dabbs, E.R. (1979) *J. Bacteriol.*, **140**, 734–737.
46. Dabbs, E.R., Hasenbank, R., Kastner, B., Rak, K.-H., Wartusch, B., Stöffler, G. (1983) *Mol. Gen. Genet.*, **192**, 301–308.
47. Lotti, M., Dabbs, E.R., Hasenbank, R., Stoffler-Meilicke, M., Stoffler, G. (1983) *Mol. Gen. Genet.*, **192**, 295–300.
48. Dabbs, E.R. (1986) *Structure, Function, and Genetics of Ribosomes / Hardesty, B. & Kramer, G., eds. / – pp 733–748, New-York, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo: Springer-Verlag.*
49. Franceschi, F.J., Nierhaus, K.H. (1990) *J. Biol. Chem.*, **265**, 16676–16682.
50. Tischendorf, G W., Zeichhardt, H., Stoffler, G. (1974) *Mol. Gen. Genet.*, **134**, 187–208.
51. Lake, J.A. (1976) *J. Mol. Biol.*, **105**, 131–159.
52. Boublik, M., Hellmann, W., Roth, H.E. (1976) *J. Mol. Biol.*, **107**, 479–490.
53. Boublik, M., Hellmann, W. (1978) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 2829–2833.
54. Lake, J.A., Henderson, E., Clark, M.W., Matheson, A.T. (1982) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 5948–5952.
55. Kaltschmidt, E., Wittmann, H.G. (1970) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **67**, 1276–1282.
56. Wabl, M.R. (1974) *J. Mol. Biol.*, **84**, 241–247.
57. Strycharz, W.A., Nomura, M., Lake, J.A. (1978) *J. Mol. Biol.*, **126**, 123–140.
58. Dabbs, E.R., Ehrlich, R., Hasenbank, R., Schroeter, B.-H., Stöffler-Meilicke, M., Stöffler, G. (1981) *J. Mol. Biol.*, **149**, 553–578.

59. Lake, J.A., Strycharz, W.A. (1981) *J. Mol. Biol.*, **153**, 979–992.
60. Shatsky, I.N., Evstafieva, A.G., Bystrova, T.F., Bogdanov, A.A., Vasiliev, V.D. (1980) *FEBS Lett.*, **121**, 97–100.
61. Stöffler-Meilicke, M., Stöffler, G., Odom, O.W., Zinn, A., Kramer, G., Hardesty, B. (1981) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**, 5538–5542.
62. Evstafieva, A.G., Shatsky, I.N., Bogdanov, A.A., Vasiliev, V.D. (1985) *FEBS Lett.*, **185**, 57–62.
63. Österberg, R., Sjöberg, B., Garrett, R.A. (1976) *Eur. J. Biochem.*, **68**, 481–487.
64. Vasiliev, V.D., Zalite, O.M. (1980) *FEBS Lett.*, **121**, 101–104.
65. Gongadze, G.M., Selivanova, O.M., Gudkov, A.T., Vasiliev, V.D. (1986) *FEBS Lett.*, **197**, 74–78.
66. Stöffler-Meilicke, M., Noah, M., Stöffler, G. (1983) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**, 6780–6784.
67. Stöffler, G., Stöffler-Meilicke, M. (1984) *Annual review of biophysics and bioengineering* /Engelman, D. M., Cantor, C. R., Pollard, T. D. eds/ – vol. **13**, pp 303–330, Palo Alto, California: Annual reviews inc.
68. Lotti, M., Noah, M., Stöffler-Meilicke, M., Stöffler, G. (1989) *Mol. Gen. Genet.*, **216**, 245–253.
69. Horne, J.R., Erdmann, V.A. (1972) *Mol. Gen. Genet.*, **119**, 337–344.
70. Branlant, C., Krol, A., Sriwidada, J., Brimacombe, R. (1976) *Eur. J. Biochem.*, **70**, 483–492.
71. Spierer, P., Zimmermann, R.A. (1976) *J. Mol. Biol.*, **103**, 647–653.
72. Oßwald, M., Greuer, B., Brimacombe, R. (1990) *Nucleic Acids Res.*, **18**, 6755–6760.
73. Dontsova, O., Tishkov, V., Dokudovskaya, S., Bogdanov, A., Döring, T., Rinke-Appel, J., Thamm, S., Greuer, B., Brimacombe, R. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 4125–4129.
74. Dokudovskaya, S., Dontsova, O., Shpanchenko, O., Bogdanov, A., Brimacombe, R. (1996) *RNA*, **2**, 146–152.
75. Sergiev, P., Dokudovskaya, S., Romanova, E., Topin, A., Bogdanov, A., Brimacombe, R., Dontsova, O. (1998) *Nucleic Acids Res.*, **26**, 2519–2525.
76. Osswald, M., Brimacombe, R. (1999) *Nucleic Acids Res.*, **27**, 2283–2290.
77. Ban, N., Nissen, P., Hansen, J., Moore, P.B., Steitz, T.A. (2000) *Science*, **289**, 905–920.
78. Yusupov, M.M., Yusupova, G.Zh., Baucom, A., Lieberman, K., Earnest, T. N., Cate, J.H.D., Noller, H.F. (2001) *Science*, **292**, 883–896.
79. Harms, J., Schluenzen, F., Zarivach, R., Bashan, A., Gat, S., Agmon, I., Bartels, H., Franceschi, F., Yonath A. (2001) *Cell*, **107**, 679–688.
80. Schuwirth, B.S., Borovinskaya, M.A., Hau, C.W., Zhang, W., Vila-Sanjurjo, A., Holton, J.M., Cate, J.H.D. (2005) *Science*, **310**, 827–834.
81. Selmer, M., Dunham, C.M., Murphy F.V. IV, Weixlbaumer, A., Petry, S., Kelley, A.C., Weir, J.R., Ramakrishnan, V. (2006) *Science*, **313**, 1935–1942.
82. Ben-Shem, A., Jenner, L., Yusupova, G., Yusupov, M. (2010) *Science*, **330**, 1203–1209.
83. Szymanski, M., Barciszewska, M.Z., Erdmann, V.A., Barciszewski, J. (2003) *Biochem. J.*, **371**, 641–651.
84. Dinman, J.D. (2005) *Int. J. Biomed. Sci.*, **1**, 2–7.
85. Гонгадзе Г.М., Корепанов А.П., Коробейникова А.В., Гарбер М.Б. (2008) *Успехи биол. химии*, **48**, 105–132.
86. Nissen, P., Ippolito, J. A., Ban, N., Moore, P. B., Steitz, T. A. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 4899–4903.
87. Harms, J., Schluenzen, F., Zarivach, R., Bashan, A., Bartels, H., Agmon, I., Yonath A. (2002) *FEBS Lett.*, **525**, 176–178.

88. Klein, D.J., Moore, P.B., Steitz, T.A. (2004) *J. Mol. Biol.*, **340**, 141–177.
89. Gasteiger, E., Gattiker, A., Hoogland, C., Ivanyi, I., Appel, R.D., Bairoch, A. (2003) *Nucleic Acids Res.*, **31**, 3784–3788.
90. Raacke, I.D. (1968) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **31**, 528–533.
91. Raacke, I.D. (1971) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **68**, 2357–2360.
92. Erdmann, V.A., Doberer, H.G., Sprinzl, M. (1971) *Mol. Gen. Genet.*, **114**, 89–94.
93. Fahnestock, S.R., Nomura, M. (1972) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **69**, 363–365.
94. Brownlee, G.G., Sanger, F., Barrell, B.G. (1968) *J. Mol. Biol.*, **34**, 379–412.
95. Mullins, D.W., Lacey, J.C., Hearn, R. A. (1973) *Nature New Biology*, **242**, 80–82.
96. Holmquist, R., Jukes, T.H. (1973) *Nature New Biology*, **245**, 127.
97. Garrett, R.A., Douthwaite, S., Noller, H.F. (1981) *Trends Biochem. Sci.*, **6**, 137–139.
98. Erdmann, V.A., Fahnestock, S., Higo, K., Nomura, M. (1971) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **68**, 2932–2936.
99. Horne, J.R., Erdmann, V.A. (1973) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **70**, 2870–2873.
100. Grummt, F., Grummt, I., Erdmann, V.A. (1974) *Eur. J. Biochem.*, **43**, 343–348.
101. Horne, J.R., Erdmann, V.A. (1974) *FEBS Lett.*, **42**, 42–45.
102. Gaunt-Klopfer, M., Erdmann, V.A. (1975) *Biochim. Biophys. Acta*, **390**, 226–230.
103. Wrede, P., Erdmann, V.A. (1977) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **74**, 2706–2709.
104. Ogata, K., Terao, K., Uchiumi, T. (1980) *J. Biochem.*, **87**, 517–524.
105. Maassen, J.A., Möller, W. (1974) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **71**, 1277–1280.
106. Nygård, O., Nilsson, L. (1987) *Biochim. Biophys. Acta*, **908**, 46–53.
107. Möller, W. (1974) *Ribosomes /Nomura, M., Tissieres, A. & Lengyel, P., eds./ – pp 711–731*, New York: Cold Spring Harbor Laboratory.
108. Moore, P.B. (1996) *Ribosomal RNA: Structure, Evolution, Processing, and Function in Protein Biosynthesis / Zimmermann R. A. & Dahlberg A. E., eds./ – pp 199–236*, Boca Raton, New York, London, Tokyo: CRC Press.
109. Kaziro, Y., Inoie, N., Kuriki, Y., Mizumoto, K., Tanaka, M., Kawakita, M. (1969) *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **34**, 385–393.
110. Kische, K., Möller, W., Stöffler, G. (1971) *Nat. New Biol.*, **233**, 62–63.
111. Sander, G., Marsh, R. C., Parmeggiani, A. (1973) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **47**, 866–873.
112. Schrier, P.I., Maassen, J.A., Möller, W. (1973) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **53**, 90–98.
113. Sander, G., Marsh, R.C., Voigt, J., Parmeggiani, A. (1975) *Biochemistry*, **14**, 1805–1814.
114. Гирилович А.С., Поздняков В.А., Овчинников Ю.А. (1974) *Доклады АН СССР*, **219**, 481–484.
115. Inoue-Yokosawa, N., Ishikawa, C., Kaziro, Y. (1974) *J. Biol. Chem.*, **249**, 4321–4323.
116. Baca, O.G., Rohrbach, M.S., Bodley, J.W. (1976) *Biochemistry*, **15**, 4570–4580.
117. Girshovich, A.S., Pozdnyakov, V.A., Ovchinnikov, Y.A. (1976) *Eur. J. Biochem.*, **69**, 321–328.
118. Chinali, G., Wolf, H., Parmeggiani, A. (1977) *Eur. J. Biochem.*, **75**, 55–65.
119. De Vendittis, E., Masullo, M., Bocchini, V. (1986) *J. Biol. Chem.*, **261**, 4445–4450.
120. Roth, H.E., Nierhaus, K.H. (1975) *J. Mol. Biol.*, **94**, 111–121.
121. Azad, A.A., Lane, B.G. (1973) *Can. J. Biochem.*, **51**, 1669–1672.
122. Oakden, K.M., Azad, A.A., Lane, B.G. (1977) *Can. J. Biochem.*, **55**, 99–109.

123. Azad, A.A. (1978) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **83**, 259–265.
124. Azad, A.A. (1979) *Nucleic Acids Res.*, **7**, 1913–1929.
125. Gray, P.N., Monier, R. (1971) *FEBS Lett.*, **18**, 145–148.
126. Herr, W., Noller, H.F. (1979) *J. Mol. Biol.*, **130**, 421–432.
127. Herr, W., Chapman, N.M., Noller, H. F. (1979) *J. Mol. Biol.*, **130**, 433–449.
128. Mitchell, P., Osswald, M., Brimacombe, R. (1992) *Biochemistry*, **31**, 3004–3011.
129. Merryman, C., Moazed, D., McWhirter, J., Noller, H. F. (1999) *J. Mol. Biol.*, **285**, 97–105.
130. Merryman, C., Moazed, D., Daubresse, G., Noller, H. F. (1999) *J. Mol. Biol.*, **285**, 107–113.
131. Selivanova, O.M., Gongadze, G.M., Gudkov, A.T., Vasiliev, V.D. (1986) *FEBS Lett.*, **197**, 79–83.
132. Sprinzl, M., Helk, B., Baumann, U. (1984) *Gene Expression. The translational step and its control* /Clark, B. F. C. & Petersen, H. U., eds./ – pp. 236–253, Alfred Benson Symp. 19, Copenhagen: Munksgaard.
133. Pieler, T., Digweed, M., Erdmann, V.A. (1984) *Gene Expression. The translational step and its control* /Clark, B. F. C. & Petersen, H. U., eds./ – pp. 353–373, Alfred Benson Symp. 19, Copenhagen: Munksgaard.
134. Avadhani, N.G., Buetow, D.E. (1973) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **50**, 443–451.
135. Dube, S.K. (1973) *FEBS Lett.*, **36**, 39–42.
136. Möller, A., Wild, U., Riesner, D., Gassen, H.G. (1979) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**, 3266–3270.
137. Göringer, H.U., Bertram, S., Wagner, R. (1984) *J. Biol. Chem.*, **259**, 491–496.
138. Meier, N., Göringer, H.U., Kleuwers, B., Scheibe, U., Eberle, J., Szymkowiak, C., Zacharias, M., Wagner, R. (1986) *FEBS Lett.*, **204**, 89–95.
139. Ofengand, J., Henes, C. (1969) *J. Biol. Chem.*, **244**, 6241–6253.
140. Shimizu, N., Hayashi, H., Miura, K. (1970) *J. Biochem.*, **67**, 373–387.
141. Richter, D., Erdmann, V.A., Sprinzl, M. (1973) *Nature New Biology*, **246**, 132–135.
142. Richter, D., Erdmann, V.A., Sprinzl, M. (1974) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **71**, 3226–3229.
143. Schwarz, U., Lürmann, R., Gassen, H.G. (1974) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **56**, 807–814.
144. Schwarz, U., Menzel, H. M., Gassen, H.G. (1976) *Biochemistry*, **15**, 2484–2490.
145. Sprinzl, M., Wagner, T., Lorenz, S., Erdmann, V.A. (1976) *Biochemistry*, **15**, 3031–3039.
146. Ivanov, Y.V., Grajevskaja, R.A., Saminsky, E.M. (1981) *Eur. J. Biochem.*, **113**, 457–461.
147. Parker, K.K., Wickstrom, E. (1983) *Nucleic Acids Res.*, **11**, 515–524.
148. Chladek, S. (1971) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **45**, 695–700.
149. Jordan, B.R. (1971) *J. Mol. Biol.*, **55**, 423–439.
150. Nishikawa, K., Takemura, S. (1974) *J. Biochem.*, **76**, 935–947.
151. Erdmann, V.A., Sprinzl, M., Pongs, O. (1973) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **54**, 942–948.
152. Pace, B., Matthews, E. A., Johnson, K.D., Cantor, C.R., Pace, N.R. (1982) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 36–40.
153. Zagorska, L., Van Duin, J., Noller, H.F., Pace, B., Johnson, K.D., Pace, N.R. (1984) *J. Biol. Chem.*, **259**, 2798–2802.
154. Farber, N.M., Cantor, C.R. (1981) *J. Mol. Biol.*, **146**, 241–257.
155. Yarus, M., Breeden, L. (1981) *Cell*, **25**, 815–823.

156. *Metspalu, E., Ustav, M., Maimets, T., Villems, R.* (1982) *Eur. J. Biochem.*, **121**, 383–389.
157. *Burrell, H.R., Horowitz, J.* (1977) *Eur. J. Biochem.*, **75**, 533–544.
158. *Yukioka, M., Omori, K.* (1977) *FEBS Lett.*, **75**, 217–220.
159. *Ustav, M., Villems, R., Saarma, M., Lind, A.* (1977) *FEBS Lett.*, **83**, 353–356.
160. *Ustav, M., Saarma, M., Lind, A., Villems, R.* (1978) *FEBS Lett.*, **87**, 315–317.
161. *Metspalu, E., Ustav, M., Villems, R.* (1982) *Eur. J. Biochem.*, **124**, 269–273.
162. *Metspalu, E., Ustav, M., Villems, R.* (1983) *FEBS Lett.*, **153**, 125–127.
163. *Czernilofsky, A.P., Collatz, E.E., Stöffler, G., Kuechler, E.* (1974) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **71**, 230–234.
164. *Nicholson, A.W., Cooperman, B.S.* (1978) *FEBS Lett.*, **90**, 203–208.
165. *Krassnigg, F., Erdmann, V.A., Falsold, H.* (1978) *Eur. J. Biochem.*, **87**, 439–443.
166. *Olson, H.M., Nicholson, A.W., Cooperman, B.S., Glitz, D.G.* (1985) *J. Biol. Chem.*, **260**, 10326–10331.
167. *Siegrist, S., Moreau, N., le Goffic, F.* (1985) *Eur. J. Biochem.*, **153**, 131–135.
168. *Podkowinski, J., Gornicki, P.* (1991) *Nucleic Acids Res.*, **19**, 801–808.
169. *Abdurashidova, G.G., Tsvetkova, E.A., Budowsky, E.I.* (1991) *Nucleic Acids Res.*, **19**, 1909–1915.
170. *Mitchell, P., Stade, K., Oßwald, M., Brimacombe, R.* (1993) *Nucleic Acids Res.*, **21**, 887–896.
171. *Osswald, M., Döring, T., Brimacombe, R.* (1995) *Nucleic Acids Res.*, **23**, 4635–4641.
172. *Богданов А.А., Лаврик И.Н., Докудовская С.С., Донцова О.А.* (1995) *Мол. биология*, **29**, 1218–1227.
173. *Bogdanov, A.A., Dontsova, O.A., Dokudovskaya, S.S., Lavrik, I.N.* (1995) *Biochem. Cell Biol.*, **73**, 869–876.
174. *Luoma, G.A., Marshall, A.G.* (1978) *J. Mol. Biol.*, **125**, 95–105.
175. *Zuckerlandl, E., Pauling, L.* (1965) *J. Theor. Biol.*, **8**, 357–366.
176. *Hori, H.* (1975) *J. Mol. Evol.*, **7**, 75–86.
177. *Küntzel, H., Piechulla, B., Hahn, U.* (1983) *Nucleic Acids Res.*, **11**, 893–900.
178. *Hori, H., Osawa, S.* (1987) *Mol. Biol. Evol.*, **4**, 445–472.
179. *Wolters, J., Erdmann, V.A.* (1988) *Nucleic Acids Res.*, **16**, r1–r70.
180. *Srivastava, A.K., Schlessinger, D.* (1991) *Biochimie*, **73**, 631–638.
181. *Droin, G., de Sa, M.M.* (1995) *Mol. Biol. Evol.*, **12**, 481–493.
182. *Nazar, R.N., Wong, W.M.* (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 5608–5611.
183. *Caetano-Anollés, G.* (2002) *Nucleic Acids Res.*, **30**, 2575–2587.
184. *Lecompte, O., Ripp, R., Thierry, J.C., Moras, D., Poch, O.* (2002) *Nucleic Acids Res.*, **30**, 5382–5390.
185. *Vishwanath, P., Favaretto, P., Hartman, H., Mohr, S. C., Smith, T. F.* (2004) *Mol. Phylogen. Evol.*, **33**, 615–625.
186. *Hartman, H., Favaretto, P., Smith, T.F.* (2006) *Archaea*, **2**, 1–9.
187. *Hury, J., Nagaswamy, U., Larios-Sanz, M., Fox, G. E.* (2006) *Orig. Life Evol. Biosph.*, **36**, 421–429.
188. *Smit, S., Widmann, J., Knight, R.* (2007) *Nucleic Acids Res.*, **35**, 3339–3354.
189. *Sun, F.-J., Caetano-Anollés, G.* (2009) *J. Mol. Evol.*, **69**, 430–443.
190. *Sun, F.-J., Caetano-Anollés, G.* (2010) *J. Mol. Evol.*, **71**, 3–5.
191. *Fournier, G. P., Gogarten, J. P.* (2010) *Mol. Biol. Evol.*, **27**, 1792–1801.