

Р. С. ШАКУЛОВ

**КОНТРОЛЬ СИНТЕЗА СТАБИЛЬНЫХ РНК.
ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ИНИЦИАЦИИ ТРАНСЛЯЦИИ
ИНФОРМАЦИОННЫХ РНК**

(Представлено академиком А. Н. Белозерским 24 VI 1970)

В результате изучения корреляции синтеза суммарной РНК и белков в клетках бактерий сложилось представление о координированном синтезе всех типов РНК (1, 2). Однако в 1968 г. Моррис и Кьельдгаард (3) убедительно показали, что синтез информационных РНК (мРНК) для β -галактозидазы не зависит от синтеза основного количества клеточных РНК — стабильных РНК (рРНК и тРНК). Таким образом, ранние представления о координированном синтезе всех типов РНК в бактериях оказались не верны.

Регуляция синтеза мРНК хорошо описывается схемой, предложенной Жакобом и Моно (4). Иначе обстоит дело с выяснением механизмов контроля синтеза стабильных РНК: общая теория регуляции синтеза этих РНК далеко не разработана.

Удобной моделью для изучения механизма регуляции синтеза стабильных РНК являются бактерии, требующие для роста одну или несколько аминокислот (1-3). При отсутствии в среде необходимой аминокислоты рост ауксотрофных мутантов и синтез белка в них прекращаются или в значительной мере подавляются. Существенно, что большинство ауксотрофов одновременно с синтезом белка прекращает и синтез стабильных РНК, тогда как синтез мРНК продолжается (2, 3). Такая координированность синтезов стабильных РНК и белков для прототрофов является нормой (2). Однако среди ауксотрофов по аминокислотам были выделены мутанты, названные ослабленными («relaxed»), продолжавшие синтез стабильных РНК в отсутствие необходимой аминокислоты и при подавленном синтезе белков (5). Возможность синтеза стабильных РНК при недостатке необходимой аминокислоты зависит от состояния определенного локуса в бактериальной хромосоме — RC-локуса («RNA control locus»). Когда клетка содержит нормальный аллель этого гена (усиленный — «RC stringent»), синтез РНК в отсутствие аминокислоты невозможен, если же в клетках присутствуют мутантный аллель RC-гена («RC relaxed»), то синтез стабильных РНК у этих ауксотрофов не прекращается.

Зависимость синтеза стабильных РНК от наличия в среде необходимых аминокислот и синтеза белка в бактериях типа RC послужила основой для ряда гипотез регуляции синтеза стабильных РНК (2). При этом пытались выяснить, какой из многочисленных этапов синтеза белка влияет на синтез стабильных РНК.

В последние годы были достигнуты значительные успехи в изучении отдельных этапов белкового синтеза (6) и сформулировано представление о функциональном цикле репрограммирования рибосом (7).

Два обстоятельства кажутся наиболее существенными при выяснении механизмов контроля синтеза стабильных РНК в бактериях.

1. Синтез стабильных РНК, подобно синтезу мРНК, не зависит от новообразования белков, т. е. от собственно элонгации полипептидов в рибо-

сомах или от терминации их синтеза. Это следует уже из того, что значительное число антибиотиков — ингибиторов синтеза белка, действующих самыми различными способами, на самых разных моментах элонгации, прекращают синтез белков, но не подавляют синтеза стабильных РНК⁽⁸⁾.

2. Усиленный контроль в клетках RC^{Str} снимается добавлением к голодающей по аминокислоте культуре хлорамфеникола или тетрациклина: при отсутствии синтеза белка синтез стабильных РНК возобновляется и продолжается синтез мРНК^(3, 9). Этот парадоксальный эффект хлорамфеникола или тетрациклина — специфических ингибиторов синтеза белка — может оказаться ключом к выяснению контроля синтеза стабильных РНК со стороны белоксинтезирующего аппарата.

Недостаток необходимой аминокислоты вызывает изменения в цикле репрограммирования рибосом: количество полирибосом быстро уменьшается, доля монорибосом возрастает, и параллельно подавляется синтез стабильных РНК. Исчезновение полирибосом не сопровождается прекращением синтеза мРНК⁽³⁾. После добавления в голодающую культуру хлорамфеникола или тетрациклина соотношение между количеством полирибосом и монорибосом восстанавливается⁽⁹⁾. В то же время нормализуется и синтез стабильных РНК.

Полирибосомы, образованные в присутствии хлорамфеникола при недостатке в культуре аминокислоты, по-видимому, не идентичны нативным полирибосомам, существующим в условиях нормальной элонгации полипептидов в растущих клетках. «Хлорамфеникольные» полирибосомы не синтезируют длинных полипептидов, однако обладают способностью «пробегать» по связанной с ними новообразованной мРНК⁽¹⁰⁾.

Таким образом, в присутствии хлорамфеникола оказывается возможным репрограммирование рибосом и восстановление близкого к норме соотношения между свободными и репрограммированными рибосомами. По-видимому, такое состояние восстановленного цикла рибосом в присутствии хлорамфеникола не отличимо для клетки от оптимальных условий репрограммирования рибосом и трансляции мРНК.

Выводом из сказанного может быть предположение, что синтез стабильных РНК контролируется на уровне трансляции мРНК и зависит от инициации трансляции.

Конкретный механизм связи инициации трансляции мРНК с синтезом стабильных РНК далеко не ясен, однако очевидна корреляция синтеза стабильных РНК и сохранения динамики репрограммирования рибосом⁽¹⁰⁾. Антибиотики — ингибиторы синтеза белка, разобщающие синтез стабильных РНК и белка, не влияют на образование тройственного комплекса инициации: рибосома — мРНК — формилметионил — тРНК⁽⁸⁾. Все это указывает на зависимость синтеза стабильных РНК от циклического репрограммирования рибосом, от реинициации трансляции мРНК.

Можно полагать, что существует некоторый фактор, необходимый, с одной стороны, для инициации трансляции мРНК, а с другой — контролирующей синтез стабильных РНК. При этом количество фактора, участвующего в контроле синтеза стабильных РНК, зависело бы от его «занятости» в трансляции. Контроль синтеза стабильных РНК может быть как негативным, так и позитивным.

Инициация трансляции мРНК определяется широким кругом факторов и условий. Любые изменения в цикле репрограммирования рибосом приведут к изменению количества фактора, участвующего в контроле синтеза стабильных РНК. Это делает синтез стабильных РНК чувствительным к очень широкому кругу воздействий, среди которых количество доступной для трансляции мРНК не всегда будет лимитирующим фактором.

Высказанное выше предположение о роли инициации трансляции в контроле синтеза стабильных РНК имеет весьма общий характер, однако

оно хорошо согласуется с известными данными и, в свою очередь, может послужить основанием для ряда контрольных экспериментов.

Институт биохимии им А. Н. Баха
Академии наук СССР
Москва

Поступило
12 VI 1970

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ G. Stent, Proc. Roy. Soc. B, 164, 181 (1966). ² Ф. Нейдгард, Нуклеиновые кислоты, М., 1966, стр. 260. ³ D. W. Morris, N. O. Kjeldgaard, J. Mol. Biol., 31, № 1, 145 (1968). ⁴ Ф. Жакоб, Д. Моно, Регуляторные механизмы клетки, М., 1964, стр. 278. ⁵ G. Stent, S. Brenner, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 47, 2005 (1961). ⁶ А. С. Спирин, Л. П. Гаврилова, Рибосома, «Наука», 1968. ⁷ D. Schlessinger, D. Apirion, Ann. Rev. Microbiol., 23, 387 (1969). ⁸ Сборн. Механизмы действия антибиотиков, М., 1969, стр. 252, 294, 313. ⁹ D. W. Morris, J. A. DeMoss, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 56, № 1, 262 (1966). ¹⁰ C. Gurgo, D. Apirion, D. Schlessinger, Federat. Europ. Biochem. Soc. Letters, 3, № 1, 34 (1969).