



УДК 577.217:337.32

Л. Л. Иванов

АМИНОАЦИЛ-тРНК СИНТЕТАЗЫ ВЫСШИХ ЭУКАРИОТ ПРИ ИЗМЕНЕНИЯХ СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА

В обзоре обобщены экспериментальные результаты изучения активности и свойств аминоацил-тРНК синтетаз (АРСаз) при различных физиологических и патологических состояниях высших эукариотических организмов. Рассмотрены вопросы корреляции между уровнем биосинтеза белка в органах и активностью АРСаз. Проанализированы данные о стабильности высокомолекулярных комплексов АРСаз при изменении состояния организма.

Аминоацил-тРНК синтетазы (АРСазы, КФ 6.1.1) играют важную роль в регуляции биосинтеза белка на уровне трансляции, катализируя высокоспецифическое аминоацилирование тРНК. Существенной особенностью, отличающей АРСазы высших эукариотических организмов от их аналогов из прокариот и низших эукариот, является способность некоторых из них образовывать высокомолекулярные комплексы между собой, а также с другими молекулами [1—4]. Пристальное внимание к таким комплексам, особенно в последнее десятилетие, определяется их предполагаемым значением для регуляции как активности АРСаз, так и биосинтеза белка в целом.

Важной областью исследования АРСаз и их высокомолекулярных комплексов является анализ их активности и свойств при различных физиологических и патологических состояниях организма. Такой подход позволяет, с одной стороны, более детально изучить свойства этих ферментов и пути регуляции их активности, с другой — углубить понимание причин и механизмов изменения интенсивности биосинтеза белка при патологиях. К настоящему времени опубликованы работы, посвященные изучению свойств АРСаз при воздействии ряда биологически активных веществ [5—18] и ионизирующей радиации [19—26], голодании животных [6, 27, 28], развитии и старении организма [19, 29—39], изменении функционального состояния молочной железы [40, 41], регенерации печени [42—44], онкопатологиях [33, 45—51], нарушении кровообращения [52—60]. Это далеко не полный перечень и с каждым годом он увеличивается. Отдельные данные по этому вопросу суммированы в обзоре Данга [61].

Среди биологически активных веществ, вызывающих нарушения в клеточном метаболизме, в том числе в биосинтезе белка, следует в первую очередь отметить гормоны. Тем не менее, их влияние на АРСазы изучено недостаточно. Показано, например, что введение кроликам инсулина приводит к значительному увеличению активности аланил- и валил-тРНК синтетаз в денервированных поперечно-полосатых мышцах [5]. Активность этих же АРСаз в интактных мышцах не меняется. Недостаточность инсулина, вызванная введением аллоксана, снижает аланил- и валил-тРНК синтетазные активности в денервированных мышцах [5]. Даму и соавт. [6] в экспериментах *in vivo* показали, что активность АРСаз высокомолекулярного комплекса печени крысы стимулируется инсулином и ингибируется глюкагоном. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что

© Л. Л. Иванов, 1992

фосфорилирование АРСаз высокомолекулярного комплекса угнетает их активность, а дефосфорилирование — реактивирует. Такой же вывод следует из работы Берг, установившей увеличение активности 12 АРСаз печени мыши при введении эстрадиола [7]. Автор считает, что активация фосфатазы под действием эстрадиола вызывает дефосфорилирование АРСаз и тем самым увеличивает их активность. Приведенные выше данные свидетельствуют об изменении активности АРСаз под действием гормонов. Однако пока нельзя однозначно утверждать, что это изменение является результатом только посттрансляционной модификации АРСаз, а не вызвано другими причинами, как, например, изменениями в экспрессии генов этих ферментов.

В литературе есть сведения об ингибировании активности АРСаз различными токсинами. Так, угнетение процесса трансляции под действием микотоксина патулина, по мнению Арафата и соавт. [8], связано с обнаруженной инактивацией глутамил-, изолейцил-, лейцил- и метионил-тРНК синтетаз высокомолекулярного комплекса печени овцы. Однако они не исключают ингибирующего влияния этого токсина и на другие компоненты белоксинтезирующего аппарата клеток. Установленные изменения активности АРСаз носят обратимый характер, так как добавление антиоксиданта глутатиона полностью реактивирует исследуемые ферменты [8]. Другой микотоксин — афлатоксин В₁, будучи канцерогенным соединением и индуцируя образование гепатомы у человека и животных, по данным Вагнера и Унтеррейнера [9], снижает уровень белкового синтеза в печени за счет ингибирования активности АРСаз. Охратоксин А — микотоксин, вырабатываемый некоторыми штаммами *Aspargillus ochraceus* и *Penicillium viridicatum*, ингибирует активность фенилаланил-тРНК синтетазы печени мыши и снижает уровень биосинтеза белка в культивируемых клетках гепатомы [10, 11]. Его структурный аналог охратоксин В подобного эффекта не вызывает, но в то же время не ослабляет ингибирующего влияния охратоксина А [11]. Следует отметить, что не во всех случаях наблюдается корреляция между снижением уровня биосинтеза белка и активности АРСаз при воздействии ингибитора. Так, например, при полном блокировании трансляции в печени крысы циклогексимидом, а также при последующем ее восстановлении активность АРСаз практически не меняется [12].

Среди других биологически активных веществ, подавляющих процесс трансляции, в том числе и активность АРСаз, можно упомянуть этанол [13—15], антибиотик боррелидин [16, 17], соединения ртути [18].

В ряде работ изучено влияние ионизирующей радиации на свойства АРСаз и их высокомолекулярных комплексов. Так, у эмбрионов кур спустя 24 ч после радиоактивного облучения обнаружено снижение активности валил-тРНК синтетазы [19], которое выражается как экспоненциальная функция от дозы облучения, причем фермент печени менее устойчив к действию ионизирующей радиации, чем фермент мозга [20]. Показано [21], что существует линейная корреляция между уменьшением активности валил-тРНК синтетазы и числа титруемых SH-групп. При действии рентгеновских лучей снижается термостабильность лизил-тРНК синтетазы печени крысы [22] и зарегистрированы ее конформационные изменения [23]. Данные работ [24, 25] указывают на то, что изменения АРСаз под действием радиоактивного облучения могут происходить за счет увеличения степени метилирования ферментов. Высказано также предположение о том [26], что влияние радиации на активность АРСаз связано с нарушением процессов фосфорилирования — дефосфорилирования.

Определенный интерес представляют результаты, полученные при изучении эффекта голодания животных на активность АРСаз. Так, голодание крыс в течение ночи снижало на 50—60 % активность аргинил-, изолейцил-, лейцил-, лизил- и метионил-тРНК синтетаз в составе высокомолекулярного комплекса печени [6]. Авторы связывают это

явление с увеличением соотношения глюкагон/инсулин, что, в свою очередь, приводит к повышению уровня фосфорилирования АРСаз. Выделенные из скелетных мышц нормальных и длительно голодавших кроликов аспартил- и валил-тРНК синтетазы различались по пространственной структуре [27] и аминокислотному составу [18]. Авторы предположили, что обнаруженное снижение специфичности АРСаз, выделенных из мышц длительно голодавших животных, является одной из причин синтеза белков с измененным аминокислотным составом при экстремальных состояниях организма [28].

Процессы голодания в определенной мере моделируются культивированием клеток на средах с дефицитом аминокислот. Уменьшение концентрации метионина в среде от 100 до 1 мкМ вызывало замедление роста культивируемых клеток яичника китайского хомячка, снижение скорости рецилирования метионил-тРНК и двукратное повышение содержания метионил-тРНК синтетазы в составе высокомолекулярного комплекса, установленное по данным иммунотитрования [62]. Содержание других АРСаз комплекса при этом не менялось. В клетках яичника китайского хомячка, выращенных при отсутствии в среде лейцина и изолейцина, активность глутамил-, изолейцил-, лейцил- и пролил-тРНК синтетаз в составе больших комплексов (30S) снижалась, а во фракциях с коэффициентом седиментации 6—10S и 10—22S — увеличивалась [63]. Причину перераспределения АРСаз из тяжелого комплекса в более легкие фракции авторы не установили.

Глубокие изменения активности и свойств АРСаз происходят при развитии и старении организма. Валил-тРНК синтетаза из мозга 14-дневного эмбриона кур менее чувствительна к радиоактивному облучению, чем фермент 18-дневного эмбриона [19]. Лейцил-тРНК синтетаза из 7-дневных личинок *Tenebrio molitor*, в отличие от фермента однопневных личинок, способна аминоацилировать новые изоакцепторные лейциновые тРНК, появляющиеся в 7-дневном возрасте [29]. Авторы предполагают, что этот фермент модифицируется во время развития личинок. Обнаружено, что в поджелудочной железе и мозжечке взрослого быка содержание триптофанил-тРНК синтетазы соответственно в 100 и 10 раз больше, чем в органах новорожденного животного [30]. Активность АРСаз печени 1—2-летних кроликов выше по сравнению с новорожденными и понижается у 5-летних животных [31]. Наиболее выраженное увеличение активности в печени 2-летних кроликов установлено для глицил-тРНК синтетазы. Результаты этой работы, как и данные других авторов [61], свидетельствуют о корреляции между повышением интенсивности биосинтеза белка в онтогенезе организма и увеличением активности АРСаз.

С возрастом интенсивность белкового синтеза ослабевает, при этом отмечается снижение активности АРСаз в различных органах и тканях [32—34]. Одной из возможных причин такого явления может быть накопление термолабильных форм ферментов, что установлено, например, для АРСаз из мозга, почек и печени стареющих мышей и крыс [35, 36]. Обращает на себя внимание тот факт, что возрастание количества термолабильных ферментов связано с частичной диссоциацией высокомолекулярных комплексов АРСаз. Лейцил-тРНК синтетаза в тканях молодых крыс содержится в комплексах большего размера, чем в тканях старых животных [36]. Интересно и то, что диетическое кормление мышей предотвращает накопление термолабильных АРСаз в процессе старения [37]. В дальнейших исследованиях эти же авторы установили, что один из механизмов появления термолабильных ферментов связан с их модификацией в результате окисления [38].

Следует отметить, что снижение активности АРСаз в процессе старения наблюдается не только в животных, но и в растительных клетках. Так, например, активность хлоропластных и цитоплазматических лейцил-, тирозил- и фенилаланил-тРНК синтетаз значительно ниже в стареющих листьях бобовых, чем в зеленых [39]. Задержка старения листьев цитокининами приводила к повышению активности АРСаз.

Резкое возрастание глутамил- и лейцил-тРНК синтетазных активностей обнаружено в молочной железе коров в период лактации [40, 41]. Это явление, как и увеличение содержания соответствующих тРНК, авторы объясняют адаптацией наборов тРНК и АРСаз к синтезу специфических белков молока — казеинов, которые на 30 % состоят из глутаминовой кислоты и лейцина. Более подробно этот вопрос рассмотрен в монографии Ельской и соавт. [1].

Есть сведения об изменении свойств АРСаз в составе высокомолекулярных комплексов из регенерирующей печени, характеризующейся повышенным уровнем биосинтеза белков, что связано с высокой митотической активностью клеток. Авторы работы [42] установили повышение 15 АРСазных активностей из 17 исследованных в экстрактах печени крысы через 48 ч после частичной гепатэктомии. Возможно, что изменение АРСазных активностей в регенерирующей печени зависит от перераспределения ферментов из низкомолекулярной фракции в высокомолекулярный комплекс, как это определено для пролил-тРНК синтетазы. Яремчук и соавт. [43] обнаружили повышение глутамил- и лизил-тРНК синтетазных активностей как в экстрактах ткани, так и в составе высокомолекулярных комплексов печени крысы через 21 ч после частичной гепатэктомии. На основании выявленного повышения метилтрансферазной и протеинкиназной активностей комплексов АРСаз сделано предположение о том, что изменение биосинтеза белка при регенерации печени связано с увеличением скорости отдельных этапов трансляции в результате модификации белков и нуклеиновых кислот, участвующих в этом процессе [44].

Удобной моделью для анализа изменения состояния организма являются мутантные линии клеточных культур. В мутантных клетках яичника китайского хомячка, чувствительных к повышению температуры, лейцил-тРНК синтетазы присутствует исключительно в виде свободной 8S формы, тогда как в клетках дикого типа этот фермент наряду со свободной формой присутствует в составе высокомолекулярных комплексов АРСаз с коэффициентом седиментации 20S и 30S [64, 65]. На примере ревертантов термолабильного мутанта показано, что по мере восстановления дикого типа в клетках появляются высокомолекулярные формы лейцил-тРНК синтетазы [66]. Кроме того, этот фермент в свободном состоянии в два раза термолабильнее и характеризуется более высоким значением K_m для лейцина, чем в составе высокомолекулярных комплексов. В некоторых других чувствительных к температуре линиях мутантных клеток яичника китайского хомячка обнаружены разнонаправленные изменения активности АРСаз, специфичных для аргинина, глутаминовой кислоты, глутаминна, гистидина, изолейцина, лейцина, валина, метионина, лизина и пролина [67]. При этом содержание некоторых ферментов в составе высокомолекулярных комплексов ниже по сравнению с клетками дикого типа. Активность лейцил-тРНК синтетазы в составе высокомолекулярного комплекса из мутантных клеток яичника китайского хомячка линии tsH1 значительно ниже, чем в комплексе из клеток дикого типа [68], однако в обоих типах клеток свободная форма фермента не обнаружена. Хампел и соавт. [64] считают, что различие в формах АРСаз в мутантных клетках и клетках дикого типа может служить доказательством реального существования высокомолекулярных комплексов АРСаз в клетках высших эукариот.

Определенные изменения претерпевают АРСазы и их высокомолекулярные комплексы в опухолевых клетках. Так, показано, что при лейкемии резко снижается специфическая активность АРСаз в селезенке и тонком кишечнике мыши и незначительно — в печени [33, 45], тогда как на ферменты легких, сердца и почек мыши [33], лейкоцитов мыши и человека [46] эта патология не оказывает заметного влияния.

Некоторые авторы установили изменение содержания отдельных АРСаз в составе высокомолекулярных комплексов, выделенных из опухолевых клеток. В медленно растущей гепатоме 7793 и быстрорастущей

гепатоме АН130 отмечено перераспределение АРСаз из фракции свободных ферментов во фракцию высокомолекулярных комплексов [47, 48]. Более того, в гепатоме крысы глутаминил-тРНК синтетаза обнаружена в комплексах с коэффициентами седиментации 28S, 24S и 18S, в то время как в нормальной печени этот фермент в основном содержится в 24S комплексе [49]. По мнению авторов работ [47, 50], АРСазы гепатомы ассоциированы в более стабильные структуры, чем ферменты нормальных клеток. Специфическая активность аргинил- и метионил-тРНК синтетазы в 3—5 раз выше, а лизил-тРНК синтетазы в 2 раза ниже в комплексе, выделенном из трансформированных вирусом саркомы фибробластов мышей, по сравнению с комплексами из нормальных клеток [51]. Такое явление авторы связывают с возможной диссоциацией отдельных АРСаз из комплекса во время трансформации клеток вирусом, причиной чего может быть модификация ферментов.

К значительным изменениям активности и свойств АРСаз приводит нарушение кровообращения вследствие различных воздействий на сердечно-сосудистую систему. При этом отмечено угнетение белоксинтезирующей функции как миокарда [69, 70], так и других органов, в том числе и печени [71, 72]. Показано, что через 15 мин тотальной ишемии (аутолиза) в экстрактах миокарда свиньи увеличивается на 22—55 % активность аланил-, глицил-, глутамил-, лейцил- и серил-тРНК синтетаз [52, 53]. При 30-мин аутолизе происходит падение на 35 % АРСазных активностей, за исключением аланил- и серил-тРНК синтетазных активностей, снижающихся до контрольного уровня. Похожие изменения активности АРСаз установлены при аноксии миокарда свиньи [54]. Активность АРСаз в составе высокомолекулярного комплекса (26—29S) через 15 мин аутолиза повышается на 25—98 %, а через 30 мин аутолиза падает до уровня контроля, при этом из комплекса диссоциирует глицил-тРНК синтетаза [52]. Обнаружено, что при 15-мин аутолизе происходит частичное перераспределение лейцил-тРНК синтетазной активности во фракцию высокомолекулярного комплекса (970 кДа), а при 30-мин — во фракцию свободного фермента [55].

Определенные изменения АРСазных активностей при ишемических состояниях миокарда отмечены в печени животных. Так, через 6—24 ч после окклюзии коронарной артерии (ОКА) в экстрактах печени кроликов увеличивается активность ряда АРСаз, в то время как акцепторная активность соответствующих тРНК снижается [56]. Авторы считают, что повышение АРСазных активностей имеет компенсаторный характер и направлено на урегулирование белкового синтеза на его начальном этапе. В высокомолекулярных комплексах (26S), выделенных из печени кроликов через 12 ч после ОКА, наблюдалось увеличение активности глутамил-, лейцил- и лизил-тРНК синтетаз и падение — глицил- и серил-тРНК синтетаз за счет освобождения последних и переход в низкомолекулярную фракцию [57]. В этот же срок ОКА отмечено частичное перераспределение АРСазной активности из комплекса с молекулярной массой 1820 кДа в таковой 840 кДа [58], которое коррелирует с изменением скорости биосинтеза белка в бесклеточных системах из печени кроликов, содержащих эти АРСазные комплексы [59]. Приведенные выше сведения о возрастании лабильности больших высокомолекулярных комплексов АРСаз при ишемических состояниях миокарда подтверждают результаты работы [73], в которой указано на значительное перераспределение при ОКА тРНК-метилтрансфераз из состава АРСазного комплекса во фракцию свободных белков. Следует отметить и тот факт, что при ишемии миокарда установлено уменьшение активности некоторых АРСаз во фракции полирибосом печени. Это может быть связано с изменением компартиментализации ферментов на полирибосомах и явиться одной из причин нарушения биосинтеза белка при такой патологии [60].

Анализ литературных данных по изучению свойств АРСаз при различных состояниях организма указывает на их отрывочный характер, часто остаются неясными причины отличий в активности ферментов. Тем не менее, в большинстве случаев изменение интенсивности биосинтеза белка в органе сопровождается однонаправленным изменением активности АРСаз. Кроме того, в клетках и тканях с повышенным уровнем биосинтеза белка — гепатоме [47], регенерирующей печени [42], ревертантах термолабильного мутанта клеток яичника китайского хомячка [66] — отмечено увеличение стабильности высокомолекулярных комплексов АРСаз. При пониженном уровне биосинтеза белка — в печени, почках и мозге старых крыс [35, 36], в клетках яичника китайского хомячка, культивированных на среде с дефицитом некоторых аминокислот [63], в термолабильном мутанте этих клеток [64], в миокарде и печени животных при ишемии миокарда [52, 55, 57, 58] — происходит частичная или полная диссоциация АРСаз из высокомолекулярного комплекса. Эти результаты позволяют предположить, что процессы ассоциации — диссоциации АРСаз могут играть определенную роль в регуляции скорости биосинтеза белка в эукариотических клетках.

Из данных некоторых работ [35, 36, 55, 66] можно заключить, что АРСазы в клетках с пониженным уровнем белкового синтеза отличаются повышенной термолабильностью. Возможно, это также связано с частичной диссоциацией указанных ферментов из высокомолекулярных комплексов, так как есть сведения о том, что в их составе АРСазы более устойчивы к температурному воздействию, чем в свободном состоянии [74—76].

Summary. The experimental results on the higher eukaryotic aminoacyl-tRNA synthetases activity and properties in physiologic and pathologic states are summarized in present review. The correlation of protein biosynthesis level with aminoacyl-tRNA synthetase activity are discussed. The data on the stability of high-molecular-weight aminoacyl-tRNA synthetase complexes under alterations of organism state are analysed.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Регуляция биосинтеза белка у эукариот* / А. В. Ельская, Н. Ф. Стародуб, А. П. Потапов и др. — Киев: Наук. думка, 1990.—280 с.
2. *Киселев Л. Л., Фаворова О. О., Лаврик О. И.* Биосинтез белков от аминокислот до аминоацил-тРНК.— М.: Наука, 1984.—408 с.
3. *Dang C. V., Dang C. V.* Multienzyme complex of aminoacyl-tRNA synthetases: an essence of being eukaryotic // *Biochem. J.*—1986.—239, N 2.—P. 249—255.
4. *Mirande M.* Aminoacyl-tRNA synthetase family from prokaryotes and eukaryotes: structural domains and their implications // *Progr. Nucl. Acids. Res. and Mol. Biol.*—1991.—40.—P. 95—142.
5. *Усатенко М. С., Тесленко Л. В.* Регуляция инсулином активности аминоацил-тРНК-синтетаз в интактных и денервированных мышцах кролика // *Биохимия.*—1978.—43, №12.—С. 2196—2199.
6. *Damuni Z., Caudwell F. B., Cohen P.* Regulation of the aminoacyl-tRNA synthetase complex of rat liver by phosphorylation *in vitro* and *in vivo* // *Eur. J. Biochem.*—1982.—129, N 1.—P. 57—65.
7. *Berg B. H.* The early influence of 17- β oestradiol on 17 aminoacyl-tRNA synthetases of mouse uterus and liver. Phosphorylation as a regulation mechanism // *Biochim. et biophys. acta.*—1977.—479, N 2.—P. 152—171.
8. *Arafat W., Kern D., Dirheimer G.* Inhibition of aminoacyl-tRNA synthetases by the mycotoxin patulin // *Chem.-Biol. Interact.*—1985.—56, N 2—3.—P. 333—349.
9. *Wagner G., Unterreiner A. M.* Inhibition of rat liver aminoacyl-tRNA synthetases *in vitro* after acute and chronic aflatoxin B₁ administration *in vivo* // *Ibid.*—1981.—37, N 1—2.—P. 233—244.
10. *Comparative study of the effect of ochratoxin A analogues on yeast aminoacyl-tRNA synthetase and on the growth and protein synthesis of hepatoma cells* // E. E. Creppy, D. Kern, P. S. Steyn et al. // *Toxicol. Lett.*—1983.—19, N 2.—P. 217—224.
11. *Influence of ochratoxin B on the ochratoxin A inhibition of phenylalanyl-tRNA formation in vitro and protein synthesis in hepatoma tissue culture cells* / A. Roth, E. E. Creppy, A. Kane et al. // *Ibid.*—1989.—45, N 3.—P. 307—317.
12. *Аминоацил-тРНК-синтетазные комплексы при резких изменениях биосинтеза белка* / А. Д. Яремчук, Н. И. Гончаров, О. Д. Багдонайте и др. // *Докл. АН УССР. Сер. Б.*—1984.—№ 3.—С. 82—85.

13. О влиянии этанола на начальный этап биосинтеза белка в печени крыс / В. В. Сушкова, Н. Н. Касьянова, С. М. Васильева, М. Ф. Гулый // *Вопр. мед. химии.*—1988.—**34**, № 4.— С. 21—24.
14. Сушкова В. В., Касьянова Н. Н., Гулый М. Ф. Изменения начального этапа биосинтеза белка и аминоксил-тРНК-синтетазной активности в печени животных под действием этанола и ацетальдегида // *Докл. АН УССР. Сер. Б.*—1989.— № 8.— С. 81—83.
15. Maenpra P. H., Tewari S. A. A change in isoaccepting leucine transfer RNA species in rat brain after prolonged ingestion of ethanol // *Med. Biol.*—1983.—**61**, N 6.— P. 313—318.
16. Gant S., Bennett C. A., Arfin S. M. Increased levels of threonyl-tRNA synthetase in borrelidin-resistant Chinese hamster ovary cell line // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1981.—**78**, N 9.— P. 5367—5370.
17. Gerken S. C., Arfin S. M. Chinese hamster ovary cells resistant to borrelidin overproduce threonyl-tRNA synthetase // *J. Biol. Chem.*—1984.—**259**, N 14.— P. 9202—9206.
18. Hasegawa K., Omata S., Sugano H. *In vivo* and *in vitro* effects of methylmercury on the activities of aminoacyl-tRNA synthetases in rat brain // *Arch. Toxicol.*—1988.—**62**, N 6.— P. 470—472.
19. Bölöni E. Studies on the valyl-tRNA synthetase of chick embryo brain irradiated with ⁶⁰Co γ-rays, *in vivo* // *Int. J. Radiat. Biol.*—1980.—**37**, N 1.— P. 61—69.
20. Bölöni E., Batke J., Szabo L. D. Difference in radiosensitivity of valyl-tRNA synthetases isolated from chick embryo liver and brain // *Ibid.*—1984.—**45**, N 4.— P. 359—369.
21. Bölöni E. Valyl-tRNA synthetase from chick embryo brain. Properties of sulfhydryl groups // *Acta biochim. et biophys. Acad. sci. hung.*—1979.—**14**, N 4.— P. 259—270.
22. Верхогляд И. Н., Виноградова Р. П., Кучеренко Н. Е. Изучение кинетики терминирования лизил-тРНК-синтетазы из печени крыс при действии рентгеновских лучей // *Радиобиология.*—1985.—**25**, № 2.— С. 185—190.
23. Влияние рентгеновского облучения на люминесцентные свойства лизил-тРНК-синтетазы из печени крыс / И. Н. Верхогляд, А. И. Драган, Р. П. Виноградова, Н. Е. Кучеренко // Там же.—1984.—**24**, № 6.— С. 748—752.
24. Виноградова Р. П., Кучеренко Н. Е., Демченко И. Б. Влияние ионизирующей радиации на метилирование лизил-тРНК-синтетазы из печени крыс // Там же.—1986.—**26**, № 1.— С. 88—91.
25. Слепцова И. Л., Демченко И. Б., Виноградова Р. П. Свойства метилтрансферазы мультимерного комплекса аминоксил-тРНК синтетаз из печени крыс // *Пробл. общ. и молекуляр. биологии.*—1985.— № 4.— С. 14—18.
26. Фосфорилирование лизил-тРНК-синтетазы из печени крыс под действием рентгеновских лучей // Р. П. Виноградова, Н. Е. Кучеренко, И. Н. Верхогляд, Н. В. Мирутенко // *Радиобиология.*—1982.—**22**, № 4.— С. 446—449.
27. Спектральные характеристики мышечных аспартил- и валил-тРНК-синтетаз и их комплексов с субстратами в норме и после длительного голодания / В. Н. Глушак, А. П. Демченко, Н. Н. Орловская, М. Ф. Гулый // *Укр. биохим. журн.*—1984.—**56**, № 5.— С. 519—526.
28. Гулый М. Ф., Орловская Н. Н., Веселовская Л. Д. Особенности структуры и специфичности аспартил- и валил-тРНК-синтетаз мышечной ткани длительно голодавших кроликов // Там же.—1987.—**59**, № 5.— С. 32—36.
29. Han J., Han J. Similarities in properties and functional difference in purified leucyl-tRNA synthetase isolated from two developmental stage of *Tenebrio molitor* // *Develop. Biol.*—1975.—**42**, N 1.— P. 64—74.
30. Tryptophanyl-tRNA synthetase is a major soluble protein species in bovine pancreas / M. L. Sallafranque, M. Garret, J.-P. Benedetto et al. // *Biochim. et biophys. acta.*—1986.—**882**, N 2.— P. 192—199.
31. Демидов С. В., Ельская А. В. Аминоксил-тРНК-синтетазная активность в ткани печени кроликов в онтогенезе // *Укр. биохим. журн.*—1980.—**52**, № 1.— С. 75—78.
32. Bublitz C. Some properties of proline-sRNA synthetase from rat liver // *Biochim. et biophys. acta.*—1966.—**128**, N 1.— P. 165—171.
33. Aminoacyl-tRNA synthetases in liver, spleen and small intestine of aged leukemic and aged normal mice / H.-J. Gabius, S. Gabius, G. Graupner et al. // *Z. Naturforsch.*—1983.—**38**, N 9—10.— P. 881—882.
34. Gabius H.-J., Graupner G., Cramer F. Activity patterns of aminoacyl-tRNA synthetases, tRNA methylases, arginyltransferase and tubulin: tyrosine ligase during development and ageing of *Caenorhabditis elegans* // *Eur. J. Biochem.*—1983.—**131**, N 1.— P. 231—234.
35. Takahashi R., Mori N., Goto S. Alteration of aminoacyl-tRNA synthetases with age: accumulation of heat-labile enzyme molecules in rat liver, kidney and brain // *Mech. Ageing and Develop.*—1985.—**33**, N 1.— P. 67—75.
36. Takahashi R., Goto S. Age-associated accumulation of heat-labile aminoacyl-tRNA synthetases in mice and rats // *Arch. Gerontol. Geriatr.*—1987.—**6**, N 1.— P. 73—82.
37. Goto S., Takahashi R. Accumulation of heat-labile aminoacyl-tRNA synthetases and effects of dietary restriction in aged mice // *Age.*—1987.—**10**, N 3.— P. 120.
38. Takahashi R., Goto S. Alteration of aminoacyl-tRNA synthetase with age: heat-labilization of the enzyme by oxidative damage // *Arch. Biochem. and Biophys.*—1990.—**277**, N 2.— P. 228—233.

39. *Variations in the levels of chloroplast tRNAs and aminoacyl-tRNA synthetases in senescing leaves of Phaseolus vulgaris* / C. Jayabaskaran, M. Kuntz, P. Guillemaut, J.-H. Weil // *Plant. Physiol.*—1990.—92, N 2.—P. 136—140.
40. *tRNA and aminoacyl-tRNA synthetases during differentiation and various functional states of the mammary gland* // A. V. El'skaya, G. Kh. Matsuka, U. Matiash et al. // *Biochim. et biophys. acta.*—1971.—247, N 3.—P. 430—440.
41. *El'skaya A. V. Transfer RNA and aminoacyl-tRNA synthetases in the regulation of protein biosynthesis at translational level* // *Sov. Sci. Rev. D. Physicochem. Biol.*—1988.—28, N 1.—P. 149—184.
42. *Effects of liver regeneration on tRNA contents and aminoacyl-tRNA synthetase activities and sedimentation patterns* / U. del Monte, S. Capaccioli, G. Neri Cini et al. // *Biochem. J.*—1986.—236, N 1.—P. 163—169.
43. *Аминоацил-тРНК-синтетазы и их высокомолекулярные комплексы из регенерирующей печени крыс* // А. Д. Яремчук, Л. Э. Тарасевичене, Т. П. Кондратюк, А. В. Ельская // *Молекуляр. биология.*—1984.—18, № 5.—С. 1336—1341.
44. *Изучение функциональной роли высокомолекулярных комплексов аминоацил-тРНК синтетаз* / А. В. Ельская, А. Д. Яремчук, Н. И. Гончаров, О. В. Булдакова // *Пробл. соврем. биохимии и биотехнологии: Тез. докл. 8 объедин. симпози. биохим. об-в СССР*—ГДР.—Рига, 1985.—С. 169—170.
45. *Aminoacyl-tRNA synthetases in ageing and leukemia (EC 6.1.1)* / H.-J. Gabius, S. Goldbach, G. Graupner et al. // *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*—1982. 363, N 9.—P. 874.
46. *Agris P. F., Wolverson D. K., Setzer D. Subcellular localization of S-adenosyl-L-methionine: tRNA methyltransferases with aminoacyl-tRNA synthetases in human and mouse: normal and leucemic leucocytes* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1976.—73, N 11.—P. 3857—3861.
47. *Studies on particulate and soluble forms of aminoacyl-tRNA synthetases from rat liver and hepatomas* / U. del Monte, G. Neri Cini, S. Capaccioli et al. // *Med. Biol. Environ.*—1981.—9, N 1.—P. 375—379.
48. *Perego R., del Monte U. Allotropism in aminoacyl-tRNA synthetases from Yoshida hepatoma AH130* // *IRCS Med. Sci.*—1982.—10.—P. 536—537.
49. *Del Monte U., Perego R. Multiple forms of glutamyl-tRNA synthetase in rat hepatoma induced by 4-dimethylaminoozobenzene* // *Med. Biol. Environ.*—1983.—11, N 1.—P. 151—156.
50. *Perego R., del Monte U. A stable complex from Yoshida ascites hepatoma AH 130 containing nine aminoacyl-tRNA synthetases* // *Cell. Biol. Int. Rep.*—1986.—10, N 6.—P. 477.
51. *Composition of complexes containing lysyl-tRNA synthetase from normal and virus-transformed cells* / K. Thomas, K. Scheets, S. Allen, C. Hedgcock // *Canad. J. Biochem.*—1982.—60, N 8.—P. 804—810.
52. *Аминоацил-тРНК синтетазы и их высокомолекулярные комплексы при аутолизе сердца свиньи* / А.-А. И. Тамулявичюс, Л. Л. Иванов, Л. Ю. Лукошявичюс и др. // *Вопр. мед. химии.*—1985.—31, № 5.—С. 104—107.
53. *Аминоацил-тРНК-синтетазы и их высокомолекулярные комплексы при экспериментальном инфаркте миокарда* / Л. Л. Иванов, А.-А. И. Тамулявичюс, Л. Ю. Лукошявичюс и др. // *Молекуляр. биология.*—1984.—18, № 5.—С. 1326—1329.
54. *Биологическая активность тРНК и аминоацил-тРНК-синтетаз миокарда свиньи при аноксии и последующей реоксигенации* / А. П. Кашаускас, А.-А. И. Тамулявичюс, Л. Ю. Лукошявичюс и др. // *Вопр. мед. химии.*—1988.—34, № 2.—С. 84—86.
55. *Изучение свойств лейцил-тРНК-синтетазы из миокарда свиньи в норме и при экспериментальной ишемии* / Р. Р. Стапуленис, Л. Л. Иванов, Л. Ю. Лукошявичюс и др. // *Там же.*—1989.—35, № 4.—С. 56—60.
56. *тРНК и аминоацил-тРНК синтетазы печени кроликов при экспериментальном инфаркте миокарда* / Л. Ю. Лукошявичюс, Г. А. Родовичюс, М. И. Коваленко и др. // *Там же.*—1983.—29, № 4.—С. 65—69.
57. *Изучение комплексов аминоацил-тРНК синтетаз печени кроликов при экспериментальном инфаркте миокарда* / Л. Л. Иванов, Л. Ю. Лукошявичюс, М. И. Коваленко и др. // *Укр. биохим. журн.*—1983.—55, № 4.—С. 368—371.
58. *Распределение аминоацил-тРНК-синтегазной активности в клетках печени кроликов при нарушении биосинтеза белка в условиях экспериментального инфаркта миокарда* / Л. Л. Иванов, З. П. Мартинкус, А. В. Лекис и др. // *Там же.*—1989.—61, № 2.—С. 34—38.
59. *Роль аминоацил-тРНК-синтетаз в изменении скорости биосинтеза белка в печени кроликов при ишемии миокарда* / З. П. Мартинкус, Л. Л. Иванов, А. В. Лекис, А. К. Прашкявичюс // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.*—1990.—59, № 6.—С. 563—565.
60. *Изучение взаимодействия эукариотических аминоацил-тРНК-синтетаз с полирибосомами* / З. П. Мартинкус, Л. Л. Иванов, А. В. Лекис и др. // *Вопр. мед. химии.*—1990.—36, № 5.—С. 6—8.
61. *Dang C. V., Dang C. V. Higher eukaryotic aminoacyl-tRNA synthetases in physiologic and pathologic states* // *Mol. and Cell. Biochem.*—1986.—71, N 2.—P. 107—120.
62. *Lazard M., Mirande M., Waller J.-P. Expression of the aminoacyl-tRNA synthetase complex in cultured Chinese hamster ovary cells. Specific derepression of the methionyl-tRNA synthetase component upon methionine restriction* // *J. Biol. Chem.*—1987.—262, N 9.—P. 3982—3987.

63. *Enger M. D., Ritter P. O., Hampel A. E.* Altered aminoacyl-tRNA synthetase complexes in G₁-arrested Chinese hamster ovary cells // *Biochemistry*.— 1978.— 17, N 12.— P. 2435—2438.
64. *Hampel A. E., Ritter P. O., Enger M. D.* A physically altered leucyl-tRNA synthetase complex in CHO cell mutant // *Nature*.— 1978.— 276, N 5690.— P. 844—845.
65. *A Chinese hamster ovary leucyl-tRNA synthetase mutant with uniquely altered high molecular weight leucyl-tRNA synthetase complex* / A. Mansukhani, T. Condon, A. Hampel, D. L. Oxender // *Biochem. Genet.*—1984.—22, N 3—4.— P. 349—354.
66. *Klekamp M., Pahuski E., Hampel A.* Reformation of leucyl-tRNA synthetase complexes in revertants from CHO mutant tsH1 // *Somat. Cell. Genet.*—1981.—7, N 6.— P. 725—735.
67. *Altered aminoacyl-tRNA synthetase complexes in CHO cell mutants* / E. Pahuski, M. Klekamp, T. Condon, A. E. Hampel // *J. Cell. Physiol.*—1983.—114, N 1.— P. 82—87.
68. *Mirande M., Le Corre D., Waller J.-P.* A complex from cultured Chinese hamster ovary cells containing nine aminoacyl-tRNA synthetases. Thermolabile leucyl-tRNA synthetase from the tsH1 mutant cell line is an integral components of this complex // *Eur. J. Biochem.*—1985.—147, N 2.— P. 281—289.
69. *Масколюнас Р. К., Лекис А. В., Коваленко М. И.* Биосинтез белка в бесклеточных белоксинтезирующих системах из миокарда кролика при тотальной ишемии // *Биополимеры и клетка*.—1989.—5, № 1.— С. 84—86.
70. *Kašauskas A., Tamulevičius A.-A., Rodovičius H.* Protein synthesis in anoxic pig myocardium // *J. Mol. and Cell. Cardiol.*—1990.—22, Suppl. 3.— P. 66.
71. *Белоксинтезирующая функция печени кроликов при экспериментальном инфаркте миокарда* / А. В. Лекис, О. В. Будлакова, М. И. Коваленко и др. // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*.—1985.—49, № 1.— С. 57—60.
72. *Влияние культивируемых клеток полиспидаса на биосинтез белка в печени кроликов* / А. В. Лекис, Т. К. Машанаускас, Л. Л. Иванов и др. // *Хим.-фарм. журн.*—1988.—22, № 8.— С. 970—973.
73. *Сравнительные характеристики тРНК-метилтрансфераз печени и миокарда кроликов в норме и при экспериментальной ишемии* / Л. Э. Тарасявичене, А. Л. Ясайтис, Л. В. Рачяускайте и др. // *Биохимия*.—1989.—54, № 3.— С. 427—433.
74. *Очистка и свойства двух форм лейцил-тРНК-синтетазы из миокарда свиньи* / Р. Р. Стапуленис, Л. Л. Иванов, Л. Ю. Лукошявичюс и др. // *Биополимеры и клетка*.—1986.—2, № 6.— С. 302—307.
75. *Dang C. V.* High molecular weight complex formation of rat liver lysyl-tRNA synthetase reduces enzyme lability to thermal inactivation // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*— 1982.— 106, N 1.— P. 44—47.
76. *Molnar S. J., Rauth A. M.* The effect of amino acids on the temperature sensitive phenotype of the mammalian leucyl-tRNA synthetase mutant tsH1 and its revertants // *J. Cell. Physiol.*—1979.—98, N 3.— P. 315—326.

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

Получено 02.04.92