

TRANSLATION  
AS THE WAY  
OF EXISTENCE OF LIVING  
MATTER OR WHAT THE  
SENSE OF NONSENSE  
CODONES IS

S. G. INGE-VECHTOMOV

*The properties of genetic code do not only define the expression pattern of mutations, but also provide the possibility of genetic analysis of many processes in translation and synthesis of proteins. The mutant nonsense codones are much better expressed than mutant sense codones resulting from missense mutations.*

**Свойства генетического кода определяют не только характер проявления возникающих мутаций, но и возможности генетического анализа многих процессов, связанных с чтением генетической информации при синтезе белка – трансляции. Мутантные нонсенс-кодона гораздо лучше проявляются, нежели смысловые кодона, возникающие в результате миссенс-мутаций.**

© Инге-Вечтомов С. Г., 1996

## ТРАНСЛЯЦИЯ КАК СПОСОБ СУЩЕСТВОВАНИЯ ЖИВЫХ СИСТЕМ, ИЛИ В ЧЕМ СМЫСЛ “БЕССМЫСЛЕННЫХ” КОДОНОВ

С. Г. ИНГЕ-ВЕЧТОМОВ

Санкт-Петербургский государственный университет

### ВВЕДЕНИЕ

После публикации Дж. Уотсоном и Ф. Криком [1] в 1953 году модели дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) прошло более 40 лет. Это открытие определило развитие биологии второй половины XX века. Вопрос о том, что и как записано в ДНК, ускорило расшифровку генетического кода. Осознание того, что гены – это ДНК, универсальный носитель генетической информации, привело к появлению генной инженерии. Сегодня уже студенты университетов расшифровывают чередование нуклеотидов в ДНК, соединяют гены разных организмов, переносят их между видами, родами и значительно более удаленными таксонами. На базе генной инженерии возникла биотехнология, которую известный фантаст С. Лем определил как использование закономерностей биогенеза в производстве.

Мы многое узнали о том, как читается генетический код в ходе синтеза белка, убедились, что в этом процессе участвует множество умных молекулярных машин, что у всех живых организмов этот процесс представляет собой некоторые “вариации на заданную тему”. Увлечение принципом биологической универсальности породило в 70-х годах своего рода эйфорию – все стало как будто “понятно”. Вскоре выяснилось, что радоваться рано, и внимание стало больше привлекать вариации, нежели заданная тема, поскольку эти вариации, по-видимому, составляют существенные характеристики биологического разнообразия. Здесь мы рассмотрим изменчивость и возможные причины эволюции некоторых участников синтеза белка.

### ОДИН ГЕН – ОДИН ФЕРМЕНТ

Вспомним, что говорил о природе генов В.Л. Иоганнсен, человек, который в 1909 году дал само имя гена: “Свойства организмов обуславливаются особыми, при известных обстоятельствах отделимыми друг от друга и в силу этого до известной степени самостоятельными единицами или элементами в половых клетках, которые мы называем генами... В настоящее время нельзя составить никакого определенного представления о природе генов; мы можем лишь удовольствоваться тем, что

подобные элементы действительно существуют” (цит. по [2]).

С тех пор ситуация существенно изменилась. Мы убедились, что, кроме атомов и молекул, в клетке ничего нет. И подчиняется она тем же физическим закономерностям, что и неживые объекты, в чем смогли убедиться физики, устремившиеся в биологию в 40-х годах именно в поисках каких-то принципиально новых, неизвестных физике законов природы [3]. Все реакции клеточного метаболизма осуществляются под контролем биокатализаторов — ферментов, структура которых записана в ДНК генов. Передается эта запись в цепи переноса информации ДНК → РНК → БЕЛОК.

Сначала информация, записанная в виде чередования дезоксирибонуклеотидов на одной из двух комплементарных цепей в ДНК гена, переписывается на одноцепочечную молекулу информационной рибонуклеиновой кислоты — иРНК (она же мРНК от англ. messenger — переносчик). Это процесс транскрипции. На следующем этапе по матрице иРНК строится последовательность аминокислотных остатков полипептида. Тем самым создается первичная структура будущей молекулы белка. Это процесс трансляции. Первичная структура определяет способ складывания молекулы белка и тем самым определяет ее ферментативную или какую-либо иную, например структурную или регуляторную, функцию.

Эти представления зародились в начале 40-х годов, когда Дж. Бидл и Э. Тейтум выдвинули свой знаменитый лозунг “Один ген — один фермент” [4]. Он, подобно политическим лозунгам, разделил научное сообщество на сторонников и противников высказанной гипотезы о равенстве числа генов и числа ферментов в клетке. Аргументами в возникшей дискуссии служили факты, полученные при разработке так называемых систем ген—фермент, в которых изучали мутации генов, определяли их расположение внутри генов и учитывали изменения ферментов, кодируемых этими генами: замены аминокислотных остатков в их полипептидных цепях, их влияние на ферментативную активность и т.д. Теперь мы знаем, что один фермент может быть закодирован в нескольких генах, если он состоит из разных субъединиц, то есть из разных полипептидных цепей. Знаем, что есть гены, которые вообще не кодируют полипептидов. Это гены, кодирующие транспортные РНК (тРНК) или рибосомные РНК (рРНК), участвующие в синтезе белка.

В своей первоначальной форме принцип “Один ген — один фермент” представляет скорее исторический интерес, однако заслуживает памятника, поскольку он стимулировал создание целой научной области — сравнительной молекулярной биологии гена, в которой гены — единицы наследственной информации фигурируют как самостоятельные предметы исследования.

Кроме того, разработка многочисленных систем ген—фермент помогла сформулировать вопрос: что и как записано в генетическом коде?

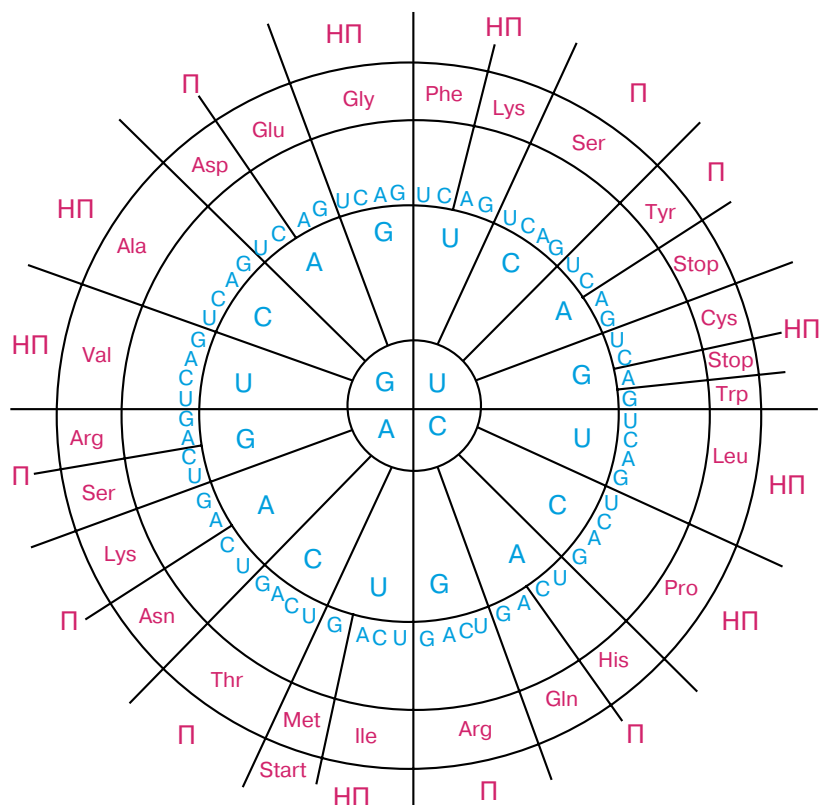
## ЧТО И КАК ЗАПИСАНО В ГЕНЕТИЧЕСКОМ КОДЕ

На этот вопрос в общей форме ответил Ф. Крик со своими коллегами в 1961 году [5]. Оказалось, что код триплетен — каждая кодирующая единица-кодон состоит из трех нуклеотидов. В каждом гене триплеты считываются с фиксированной точки, в одном направлении и без запятых, то есть кодоны ничем не отделены друг от друга. Последовательность кодонов определяет последовательность аминокислотных остатков в полипептидах.

Как известно, оснований, которыми различаются нуклеотиды, всего четыре. В РНК это аденин (А), гуанин (G), цитозин (C) и урацил (U) (Т-тимин в ДНК), а обычных аминокислот, входящих в белки, — 20 (рис. 1). Следовательно, задача сводится к тому, чтобы четырьмя основаниями записать двадцать аминокислот. И отсюда следует, что код должен быть не менее чем триплетным, поскольку по одному основанию и даже по два ( $4 \cdot 4 = 16$ ) недостаточно, а по три даже много ( $4 \cdot 4 \cdot 4 = 64$ ). Сколько же кодонов из 64 имеют смысл, а какие бессмысленны? Соответствует ли каждой аминокислоте один или несколько кодонов?

Ответы на эти вопросы были получены к 1965 году, когда генетический код был полностью расшифрован [см. 6]. Удобнее всего представить код в круговой форме (рис. 1). Буквы в центре круга — первые буквы кодонов, вокруг расположены буквы, соответствующие второму положению в кодоне, и, наконец, третий круг — третье положение в кодоне. Четвертое кольцо образуют аминокислотные остатки, представленные в виде трехбуквенных сокращений. Во внешнем круге отмечены физико-химические свойства аминокислот, а именно являются ли они полярными (п) или неполярными (нп). Сразу видно, что каждой аминокислоте соответствует от одного (Met, Trp) до шести (Leu, Arg, Ser) кодонов, то есть код обладает свойством избыточности, или вырожденности (табл. 1).

Кодон для метионина одновременно служит инициатором — сигналом начала синтеза полипептида. Кодонов, не кодирующих аминокислот, оказалось всего три: UAA, UAG, UGA. Поначалу их называли бессмысленными кодонами или нонсенсами (это название сохранилось в научном обиходе до сих пор), однако вскоре выяснилось, что они вовсе не бессмысленны, а представляют собой сигналы терминации синтеза белка. Действительно, в дальнейшем, когда начали расшифровывать нуклеотидные последовательности генов, убедились, что первый же встреченный на иРНК кодон AUG (Met) задает фазу последующего считывания троек, то есть служит той самой фиксированной точкой, с которой



**Рис. 1.** Генетический код в круговой форме. Внутренний круг – первая буква кодона, второй круг – вторая буква кодона, третий круг – третья буква кодона, четвертый круг – обозначения аминокислот в трехбуквенном сокращении (см. табл. 1). Остальные пояснения см. в тексте.

начинается считывание. Любой последующий AUG просто кодирует Met. В конце гена обязательно стоит UAA, или UAG, или UGA, а то и два нонсенса подряд.

Знакомство с таблицей генетического кода позволяет заметить, что для кодирования большинства аминокислот существенны два первых основания, а третье может быть любым. Следовательно, мутации – замены оснований в третьем положении многих кодонов просто не будут проявляться. Кроме того, ограниченные возможности проявления имеют и мутации, приводящие к замене полярного остатка на полярный или неполярного на неполярный, поскольку они часто близки по своим физико-химическим свойствам. Если такие мутации и проявляются, то проявляются нечетко, то есть мутантный белок не полностью утрачивает свою активность, а лишь частично. Так могли возникать в эволюции так называемые полипептиды-синонимы, имеющие одинаковую укладку и ферментативную активность, но разную первичную структуру. Получается, что генетический код обладает высоким уровнем помехоустойчивости в том, что касается миссенс-мутаций, или мутаций, изменяющих смысл кодо-

нов. Чаще всего проявляются те миссенс-мутации, которые приводят к заменам полярных остатков на неполярные и наоборот.

Принципиально иные возможности для проявления имеют превращения значащих кодонов в нонсенсы или нонсенс-мутации. Действительно, если миссенс-мутации могут изменить, а могут и не изменить структуру и активность полипептида, кодируемого данным геном, то нонсенс-мутации, блокирующие дальнейшую трансляцию данной иРНК, будут приводить к появлению лишь начальных (*N*-терминальных) фрагментов белка, лишенных ферментативной активности. Столь же высоки шансы на проявление у мутаций-сдвигов фазы считывания, которые возникают в результате вставки лишней пары нуклеотидов в ДНК гена или выпадения пары нуклеотидов. В этом случае фиксированная точка начала считывания остается неизменной, но, начиная с того места, где произошла вставка (выпадение), смысл всех кодонов будет изменен. Более того, рано или поздно вследствие сдвига считывания среди этих новых кодонов встречается один из трех нонсенов со всеми вытекающими отсюда последствиями.

**Таблица 1.** Аминокислоты, их условные обозначения (трех- и однобуквенные символы) и соответствующие им кодоны

A	Ala	Аланин	GCA GCC GCG GCU
C	Cys	Цистеин	UGC UGU
D	Asp	Аспарагиновая кислота	GAC GAU
E	Glu	Глутаминовая кислота	GAA GAG
F	Phe	Фенилаланин	UUC UUU
G	Gly	Глицин	GGA GGC GGG GGU
H	His	Гистидин	CAC CAU
I	Ile	Изолейцин	AUA AUC AUU
K	Lys	Лизин	AAA AAG
L	Leu	Лейцин	UUA UUG CUA CUC CUG CUU
M	Met	Метионин	AUG
N	Asn	Аспарагин	AAC AAU
P	Pro	Пролин	CCA CCC CCG CCU
Q	Gln	Глутамин	CAA CAG
R	Arg	Аргинин	AGA AGG CGA CGC CGG CGU
S	Ser	Серин	AGC AGU UCA UCC UCG UCU
T	Thr	Треонин	ACA ACC ACG ACU
V	Val	Валин	GUA GUC GUG GUU
W	Trp	Триптофан	UGG
Y	Tyr	Тирозин	UAC UAU

Таким образом, вследствие специфической организации генетического кода кодонам-нонсенсам отводится особая роль – терминаторов трансляции. Поэтому, возникая мутационным путем, они, как и мутации типа сдвиг рамки считывания, проявляются значительно чаще и четче, чем мутации-миссенсы, изменяющие смысл кодонов.

Нонсенсы и сдвиги считывания часто встречаются в так называемых псевдогенах, которые были открыты в начале 80-х годов в результате изучения нуклеотидных последовательностей в геномах высших эукариот. Псевдогены очень похожи на обычные гены, но их проявление надежно ”заперто” четко проявляющимися мутациями: сдвигами считывания и нонсенсами. Псевдогены представляют собой резерв эволюционного процесса. Их фрагменты используются при возникновении новых генов.

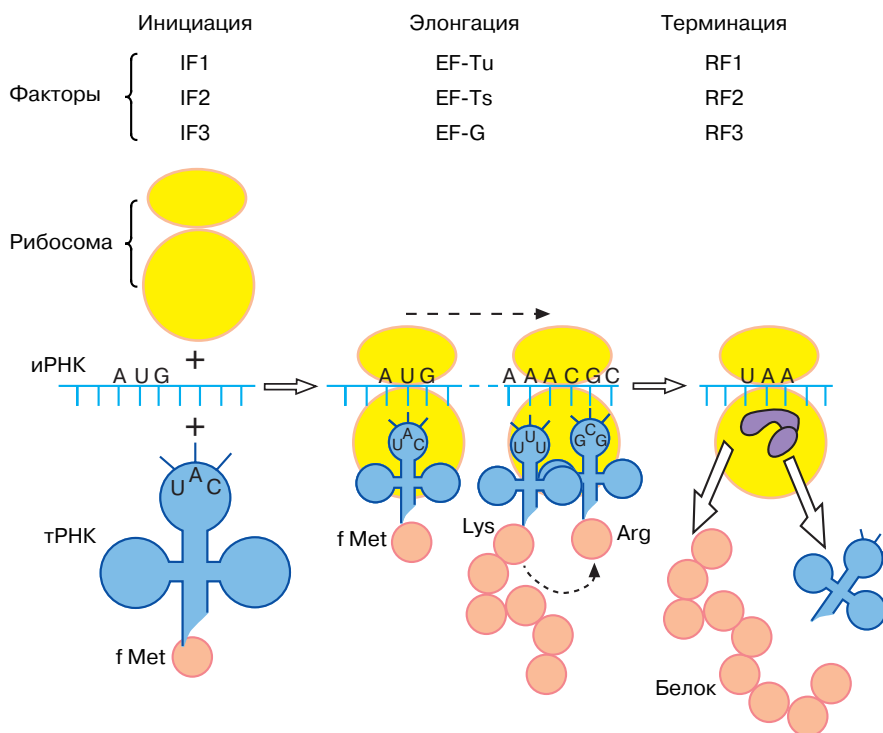
### КТО ЧИТАЕТ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД, ИЛИ ЖИЗНЬ ЕСТЬ СПОСОБ СУЩЕСТВОВАНИЯ АППАРАТА БЕЛКОВОГО СИНТЕЗА

Синтез белка или трансляция – это центральное событие в жизни клетки (рис. 2). Само представление о дискретных единицах генетической информации существует благодаря трансляции нуклеотидных последовательностей иРНК, ограниченных кодонами: инициатором и терминатором. Считывание таких последовательностей приводит к появлению в клетке дискретных молекул белка. Этот процесс обставлен в клетке весьма сложно (см.,

например, [6]). В трансляции каждого гена участвуют несколько сот разных молекул белков и нуклеиновых кислот.

1. **Транспортные РНК (тРНК)** состоят примерно из 70 нуклеотидов. Каждая тРНК имеет акцепторный конец, к которому присоединяется аминокислотный остаток, и адаптерный конец, несущий тройку нуклеотидов, комплементарную какому-либо кодону иРНК (см. рис. 2), потому этот триплет называли антикодоном. Первый и второй нуклеотиды кодона строго следуют правилам комплементарности (A – U; G – C) при взаимодействии с соответствующими нуклеотидами антикодона, а вот взаимодействие с третьим нуклеотидом кодона позволяет себе некоторую нестрогость, неоднозначность спаривания. Благодаря этой неоднозначности каждое семейство кодонов для одной аминокислоты, различающихся по третьему нуклеотиду, может “обслуживаться” одним антикодоном. С учетом этих правил для считывания всей кодовой таблицы достаточно всего 31 тРНК. Тем не менее все не так просто, и уже у бактерий есть 45 разных тРНК. Их кодируют 78 генов. У дрожжей этих генов уже 400, у мушки дрозофилы – около 750, а у лягушки – уже примерно 8000, то есть получается, что одну молекулу тРНК могут кодировать несколько одинаковых или очень близких по структуре генов, и чем “дальше” в эволюции, тем больше таких генов для кодирования одинаковых тРНК.

2. **Аминоацил-тРНК синтетазы** – ферменты, которые активируют аминокислоты и нагружают ими



**Рис. 2.** Общая схема процесса трансляции. Пояснения см. в тексте.

тРНК. Каждая синтетаза (их должно быть не меньше 20) узнает только свою аминокислоту и навешивает ее на свою тРНК.

3. **Рибосома** играет роль организующего центра в чтении генетической информации. Это молекулярная машина, построенная по единой схеме у всех организмов с некоторыми вариациями. Она состоит из двух рибонуклеопротеидных субчастиц: малой и большой. В состав малой субчастицы у бактерий, например, входит молекула рибосомной РНК (рРНК) длиной ~1500 нуклеотидов плюс еще одна небольшая молекула рРНК (110–120 нуклеотидов) и 21 разный белок. В состав большой субчастицы — одна молекула рРНК длиной ~2700 нуклеотидов плюс 32 разных белка. Если каждый белок рибосомы обычно закодирован в одном гене, то для кодирования рРНК характерна большая геновая избыточность. Так, например, у кишечной палочки каждую молекулу рРНК кодируют 7 генов, а у дрожжей — несколько сот генов.

На рибосоме происходит взаимодействие иРНК с тРНК и синтезируется белок. При этом “руководит” образованием пептидных связей между аминокислотными остатками сама рибосома.

4. **Факторы трансляции.** Это понятие объединяет семейство белков, которые не входят в состав рибосомы постоянно, но взаимодействуют с ней на раз-

ных этапах трансляции. Рассмотрим их на примере бактерий:

а) *факторы инициации* (их 3: IF-1–IF-3); они обеспечивают начало всего процесса трансляции: объединение рибосомы и иРНК, отвечают за взаимодействие кодона AUG на рибосоме со специальной иницилирующей тРНК;

б) *факторы элонгации* (их тоже 3: EF-Tu, EF-Ts, EF-G) обеспечивают связывание антикодонов заряженных тРНК с соответствующими кодонами иРНК на рибосоме и продвижение рибосомы вдоль матрицы — иРНК;

в) *факторы терминации*; считается, что не существует тРНК, специфичных для трех кодонов-терминаторов: UAA, UAG, UGA; их опознают и с ними взаимодействуют специальные белки (их опять же 3: RF1–RF3); при этом RF1 узнает UAA и UAG, а RF2 — UAA и UGA; RF3 не имеет кодоновой специфичности и взаимодействует с RF1 и RF2, делая процесс терминации более эффективным и зависимым от энергии расщепления ГТФ. Аппарат трансляции у эукариот несколько сложнее: и белков в рибосоме побольше, и факторов трансляции побольше, например одних факторов инициации не меньше десяти. Тем не менее общая схема его строения принципиально та же, что и у бактерий.

Аппарат синтеза белка является мощным фактором объединения действия всех генов клетки: и тех,

**Таблица 2.** Отклонения от “универсального” генетического кода

Геном	Организм	Кодон	Универсальное значение	Необычное значение
Митохондри	Позвоночные, дрозофила, дрожжи, плесени, трипаносомы	UGA	Stop	Trp
	Сахаромицеты	CUU CUC CUA CUG	Leu	Thr
		CGG	Arg	Trp
	Позвоночные, дрозофила, сахаромицеты	AUA	Ile	Met
	Морская звезда	AAA	Lys	Asn
	Позвоночные	AGA AGG	Arg	Stop
	Морская звезда, дрозофила	AGA AGA*	Arg	Ser
	Аскарида, нематода	UUG	Leu	Start
		AUU	Ile	Start
	Нематода	AUA	Ile	Start
Млекопитающие	AUU AUC AUA	Ile	Start	
Ядро	Микоплазма	UGA	Stop	Trp
	Цилиаты	UAA	Stop	Gln
	Гриб кандиды цилиндрика	CUG	Leu	Ser

Примечание. А\* – модифицированный аденин.

что кодируют белки-ферменты, и тех, что кодируют различные типы РНК: тРНК, рРНК. Продукты всех генов клетки раньше или позже проходят через трансляционную машину.

## ИСКЛЮЧЕНИЯ ИЗ ПРАВИЛ

Как видим, роли участников процесса трансляции расписаны четко (см. рис. 2), а правила их поведения диктуют таблица генетического кода (см. рис. 1) и специфичность Уотсон-Криковских взаимодействий: А-У(Т), G-С. Одним из важнейших свойств генетического кода сначала считалась его универсальность. По мере расширения круга объектов молекулярной генетики накапливались исключения, сделавшие код “квазиуниверсальным” (табл. 2).

Не меньший повод для размышлений давало изучение внутривидовой изменчивости в считывании некоторых кодонов, прежде всего нонсенсов. Оказалось, что нонсенс-мутант, то есть мутант, у которого в результате *прямой мутации* в каком-либо гене возник нонсенс-кодон в “неположенном месте”, может ревертировать к норме не за счет *обрат-*

*ной мутации*, а за счет *супрессорных мутаций*, или *супрессоров*.

Супрессорами называют мутации, которые подавляют фенотипическое проявление прямой мутации. При этом важно, что исходная, прямая мутация сохраняется неизменной. Из всего разнообразия по механизму действия супрессоров нам особенно интересны трансляционные или информационные супрессоры, которые представляют собой мутационные изменения в генах, кодирующих различные компоненты аппарата трансляции.

Вновь следует отметить, что лучше всего изучена трансляционная нонсенс-супрессия по той же причине, о которой мы уже говорили ранее: мутантные нонсенс-кодона проявляются четко. Поэтому и восстановление нормы при нонсенс-супрессии исследовать значительно легче, чем при миссенс-супрессии. Тем не менее о миссенс-супрессии тоже кое-что известно, а результаты исследования нонсенс-супрессии как модельной системы представляют большую ценность для понимания генетического контроля аппарата трансляции. Какие же известны трансляционные гены-супрессоры?

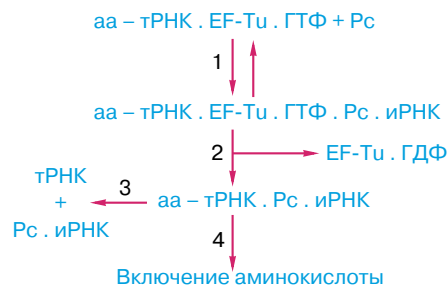
**1. Гены, кодирующие тРНК.** Уже в период расширения генетического кода С. Бензер и С. Чеймп обнаружили, что мутации некоторых генов бактерии кишечной палочки *Escherichia coli* могут приводить к “осмысливанию” нонсенса. Одна такая супрессорная мутация подавляет проявление нонсенса, например UAA, в каком бы гене он ни появился мутационным путем. При этом, как выяснилось довольно скоро, в клетке появляется тРНК с антикодоном AUU, комплементарным нонсенсу UAA. Напомним, что в норме в клетке не должно быть таких тРНК, а появляются они за счет изменения антикодона какой-либо тРНК, который отличался от антикодона AUU всего одним нуклеотидом, например: CUU(Gln)  $\Rightarrow$  AUU, GUU(Glu)  $\Rightarrow$  AUU, AUA(Tyr)  $\Rightarrow$  AUU и т.д. Все эти варианты теперь легко вычислить, пользуясь таблицей генетического кода. В скобках указаны аминокислоты, которые подставляют соответствующие тРНК. Также возникают нонсенс-супрессорные мутации для кодонов UAG и UGA.

Супрессорная тРНК с новым для нее антикодоном перестает узнавать “свой” кодон и узнает нонсенс. К счастью, каждую тРНК обычно кодируют несколько генов, поэтому, если один из них станет супрессором, остальные продолжают выполнять прежние функции и клетка не погибает. При такой нонсенс-супрессии, конечно, несколько нарушается нормальная терминация синтеза полипептидов, но и в этом случае существует страховка от слишком большого вреда. Нуклеотидное окружение каждого нормального нонсенса, то есть терминатора трансляции в конце молекулы иРНК, подобрано так, что оно предпочтительно взаимодействует с белком-фактором терминации, а не с мутантной нонсенс-супрессорной тРНК.

**2. Гены, кодирующие белки рибосом.** Как выяснил в середине 70-х годов Л. Горини, в рибосоме существует специальный центр Ram, отвечающий за так называемую рибосомную *неоднозначность* (Ribosomal ambiguity). Если мутации затрагивают гены, кодирующие белки рибосомы, входящие в этот центр неоднозначности, рибосома начинает ошибаться и читает нонсенсы как значащие кодоны, что и выражается в нонсенс-супрессии.

**3. Гены, кодирующие рибосомные РНК.** В дальнейшем выяснилось, что и рРНК тоже вносит свой вклад в рибосомную неоднозначность. Некоторые мутации в генах, кодирующих эти гигантские молекулы РНК, приводят к осмысливанию нонсенса.

**4. Гены, кодирующие фактор элонгации EF-Tu,** у бактерий или его гомолог EF-1 $\alpha$  у эукариот, например, у дрожжей, также могут играть роль нонсенс-супрессоров. Мутации в этих генах (как в бактериальном, так и в дрожжевом геномах имеется по два одинаковых гена для этого фактора) приводят к супрессии. Более того, оказалось, что кодируемый ими фактор элонгации отвечает за правильный от-



**Рис. 3.** Схема участия фактора элонгации EF-Tu в элонгации (включении аминокислотного остатка в растущую полипептидную цепь: 1, 2, 4) и рибосомной коррекции (1, 2, 3). иРНК – информационная РНК; aa-тРНК – аминоацил-тРНК; Рс – рибосома; ГТФ – гуанозинтрифосфат; ГДФ – гуанозиндифосфат.

бор на рибосоме заряженных аминокислотами тРНК в процессе трансляции. Если кодон иРНК ошибочно свяжет “не свой” антикодон, EF-Tu, затратив энергию ГТФ, выбросит неподходящую аминоацил-тРНК вместо того, чтобы использовать принесенную ею аминокислоту для наращивания полипептидной цепи. Это явление получило название *рибосомной коррекции* (рис. 3).

**5. Гены, кодирующие факторы терминации трансляции.** Мутации в трех генах, кодирующих белковые факторы терминации, известные сегодня, также могут приводить к нонсенс-супрессии. Это справедливо и для бактерий и для дрожжей (см. [7]). Еще более экзотический пример нонсенс-супрессии мы обнаружили, когда усилили у дрожжей-сахаромицетов экспрессию гена *SUP35*, кодирующего фактор терминации eRF3 (являющийся аналогом бактериального RF3): усиленная экспрессия этого нормального гена приводила к супрессии всех трех нонсенса [8]. О гене *SUP35* дрожжей мы рассказывали в предыдущей статье [9]. Оказывается, кроме основной части этого гена, кодирующей фактор терминации, в начале его есть участок, кодирующий дополнительный, – N-терминальный пептид. Если усилить экспрессию гена *SUP35*, лишённого этого дополнительного участка, то супрессии нонсенса не происходит. Более того, считывание нонсенса становится даже более точным, и нонсенс-супрессия, вызванная другими мутациями, например в генах тРНК, ослабевает. Получается, что продукт гена *SUP35* у дрожжей представляет собой нечто вроде природного мутантного аналога фактора терминации. Почему фактор терминации eRF3 у дрожжей приобрел в эволюции такие необычные свойства, остается загадкой.

О миссенс-супрессии известно значительно меньше. Твердо установлен факт миссенс-супрессии как следствие мутационного изменения антикодона тРНК, когда мутантная тРНК начинает узнавать

чужой кодон. Другие механизмы практически не исследованы.

Возвращаясь к нонсенс-супрессии, отметим, что механизм супрессии, когда в клетке появляются тРНК с новыми антикодонами, комплементарными нонсенсам, представляется вполне логичным. Все остальные механизмы понять не так просто исходя из правил считывания кода. Действительно, откуда же берутся тРНК с нужными антикодонами, если мутации затрагивают совсем другие компоненты аппарата трансляции: белки рибосом, рибосомные РНК, факторы элонгации и терминации. Это сомнение в особенности справедливо для тех случаев, когда супрессорные мутации частично инактивируют факторы терминации. Казалось бы, что это должно приводить к менее эффективному завершению синтеза полипептида, но факт прочтения нонсенса как смыслового кодона отсюда вовсе не следует.

Кажущееся противоречие разрешилось, когда в геномах многих организмов – от бактерий до человека – начали обнаруживать гены и соответственно кодируемые ими тРНК, которые обуславливают нестандартное чтение кодовой таблицы. У бактерий, например, нашли тРНК, читающую кодон UUU(Phe) как кодон для лейцина, у дрожжей – тРНК, читающие нонсенсы UAA и UAG как кодоны для глутамина, причем антикодоны их вовсе не были комплементарны считываемым кодоном. Важно подчеркнуть, что это были совершенно нормальные, немутантные клетки и организмы.

Оказывается, природа предусмотрела возможность неоднозначной трансляции, которую в нормальной ситуации мы просто не замечаем благодаря рибосомной коррекции. Если сюда добавить все, что мы узнали о мутационной изменчивости трансляции, то, пожалуй, можно догадываться, что именно таким путем возникли вариации в считывании кода, которые представлены в табл. 2.

Более того, некоторые альтернативы в чтении кода оказались узаконенными в норме. Так, нонсенс UGA у самых разных объектов кодирует необычную аминокислоту – селено-цистеин, но только если этот кодон оказывается в определенной точке гена. Известно, что частицы РНК-содержащего бактериофага не проявляют инфекционности по отношению к клеткам *E. coli*, если с частотой 3% не происходит прочтения нонсенса в конце гена, кодирующего белок его оболочки. При трансляции гена, кодирующего обратную транскриптазу, необходимую для репликации ДНК по матрице РНК у вируса СПИД или ряда онкогенных вирусов, происходит закономерный сдвиг считывания: рибосома перепрыгивает один нуклеотид. В противном случае этот фермент не образуется, и репликация вирусного генома невозможна. Известны и более далекие прыжки рибосомы – в несколько десятков (а по предварительным данным, в несколько сот) нуклеотидов.

## ЗНАЧЕНИЕ ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ СУПРЕССИИ

Приведенные примеры показывают, что даже сами правила считывания генетического кода могут быть нарушены, если это нужно для оптимальной экспрессии генов. Наши знания о синтезе белка все еще недостаточны для окончательных суждений о том, как и для чего возникали и закреплялись в эволюции вариации в считывании кода.

В то же время известно, что многие неблагоприятные факторы внешней среды, например: слишком высокая концентрация ионов двухвалентных металлов, понижение температуры, голодание по аминокислотам и др., приводят к повышению неоднозначности трансляции и тем самым к супрессии нонсенсов. Подчеркнем при этом, что в данном случае супрессорные мутации не происходят и при возвращении условий среды к норме супрессия исчезает. Поэтому такое явление и получило название *фенотипической супрессии* в отличие от случаев *генотипической супрессии*, которые мы рассматривали до сих пор.

Вспомним, что ранее мы говорили о существовании псевдогенов, запертых мутациями сдвига считывания или нонсенс-мутациями.

Можно предполагать, что явление фенотипической супрессии служит способом проверки работоспособности резервов эволюционного процесса: не накопили ли псевдогены каких-нибудь полезных мутаций, помогающих выживанию в неблагоприятных условиях? Если бы это случилось, то последующий мутационный процесс мог бы их вновь активировать, а естественный отбор закрепить как гены, полезные для выживания клетки в новых условиях существования.

Насколько эта гипотеза справедлива, предстоит узнать в дальнейшем. В действительности это предположение не представляет собой чего-то принципиально нового по сравнению с гипотезой В.С. Кирпичникова о роли модификаций в эволюции, высказанной им еще в конце 30-х годов. Согласно предположениям В.С. Кирпичникова, модификационная, то есть ненаследственная, изменчивость, возникающая под влиянием условий существования, служит своеобразной пробой нормы реакции организма, способен ли он в принципе существовать в новых условиях или нет. Если организм может приспособиться к условиям среды за счет модификаций и эти условия будут сохраняться в течение длительного ряда поколений, то в игру вступают мутационный процесс и отбор, которые создадут и закрепят наследственные изменения, благоприятные для выживания организма. Наше предположение только конкретизирует гипотезу В.С. Кирпичникова с учетом того, что мы знаем теперь о молекулярных механизмах чтения генетического кода и возможных вариациях в этих механизмах.



Излишне говорить, что эти предположения не имеют ничего общего с наивным ламаркизмом, предполагающим возможность наследования модификаций или наследственного закрепления так называемых благоприобретенных признаков.

Факты, представленные в статье, должны проиллюстрировать непреложное правило, согласно которому вездесущий мутационный процесс и не менее вездесущая модификационная изменчивость затрагивают любые гены и любые генные продукты, в том числе гены (и генные продукты), контролирующие считывание генетического кода. Этот процесс, точность которого, казалось бы, является условием самого существования живых систем, тем не менее происходит небезошибочно. Мы хотели показать, что и сама неоднозначность генетического кодирования подчиняется определенным правилам и клетка не только умеет противостоять ошибкам кодирования, но и может извлекать из них пользу в своем существовании и эволюции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Уотсон Дж. Двойная спираль. М.: ИЛ, 1968.
2. Гайсинович А.Е. Зарождение и развитие генетики. М.: Наука, 1988. 219 с.
3. Шрёдингер Э. Что такое жизнь? М.: Атомиздат, 1972.
4. Лауреаты Нобелевской премии (Дж. Бидл, Э.Л. Тейтум). М.: Прогресс, 1992.
5. Крик Ф., Барнетт Л., Бреннер С., Уоттс-Тобин Р. В кн.: Молекулярная генетика. М.: ИЛ, 1963. С. 33–50.

6. Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. М.: Мир, 1994.

7. Инге-Вечтомов С.Г., Миронова Л.Н., Тер-Аванесян М.Д. // Генетика. 1994. Т. 301. С. 1022.

8. Чернов Ю.О., Деркач И.Л., Дагжесаманская А.Р. и др. // Докл. АН СССР. 1988. Т. 301. С. 1227.

9. Инге-Вечтомов С.Г. Цитогены и прионы: цитоплазматическая наследственность без ДНК? // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 5. С. 11–18.

\* \* \*

Сергей Георгиевич Инге-Вечтомов, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, зам. председателя Президиума С.-Петербургского научного центра РАН (с 1989 года), президент Вавиловского общества генетиков и селекционеров (с 1992 года), зав. кафедрой генетики и селекции С.-Петербургского государственного университета. Область научных интересов: общая и молекулярная генетика – генетический контроль синтеза белка и точности считывания генетического кода, генетика микроорганизмов (дрожжей), экологическая генетика. Автор более 200 печатных работ в отечественных и международных изданиях, в том числе “Введение в молекулярную генетику”, “Генетика с основами селекции” (учебников для университетов).