

Цитоплазматическая и ядерная локализация тирозил-тРНК синтетазы в клетках высших эукариот по данным иммуноэлектронной микроскопии

Т. А. Рибкинска, Ю. Л. Иванова¹, Н. Е. Черни¹, В. И. Попенко¹,
Г. Х. Мацука, А. И. Корнелюк

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
Ул. Академика Заболотного, 150, Киев, 03143, Украина

¹ Институт молекулярной биологии им. Энгельгардта РАН
Ул. Вавилова, 34, Москва, 117989, Россия

Локализацию тирозил-тРНК синтетазы изучали методом иммуноэлектронной микроскопии на ультратонких срезах ткани надпочечника быка и фибробластов крыс линии RAT1, которые обрабатывали моноклональными антителами ТЗ к тирозил-тРНК синтетазе и комплексами белок А—коллоидное золото. Обнаружено присутствие тирозил-тРНК синтетазы как в цитоплазме, так и в ядрах клеток млекопитающих. В цитоплазме тирозил-тРНК синтетаза локализована главным образом вблизи полирибосом, что согласуется с концепцией компартиментализации компонентов аппарата биосинтеза белка у эукариот. Значительная часть синтетазы обнаружена в ядре и локализована преимущественно в области диффузного хроматина, а также частично — в области ядрышка. Локализация тирозил-тРНК синтетазы в эукариотических клетках сходна с таковой белка р43 кодосомы — предшественника цитокина ЕМАР II, являющегося высокомолекулярным к некаталитическому С-домену тирозил-тРНК синтетазы. Ядерная локализация тирозил-тРНК синтетазы предполагает выполнение ею неканонических функций в ядре эукариотической клетки. Одной из таких функций может быть участие тирозил-тРНК синтетазы в экспорте зрелых молекул тРНК из ядра в цитоплазму.

Введение. Изучение локализации аминоксил-тРНК синтетаз в клетках высших эукариот важно как для понимания сложной структурной организации и функционирования аппарата биосинтеза белка, так и для выяснения участия синтетаз в других клеточных процессах. Как известно, аминоксил-тРНК синтетазы высших эукариот характеризуются наличием дополнительных N- или С-концевых доменов, несущественных для каталитической активности [1]. Предполагается, что дополнительные домены необходимы для участия в формировании высокомолекулярных комплексов аминоксил-тРНК

синтетаз — кодосом [1] либо для ассоциации с полианионными структурами клетки [2], однако очевидно, что этими свойствами функции экстра-доменов не исчерпываются.

Так, например, в последнее время была открыта новая неканоническая функция аминоксил-тРНК синтетазы — цитокиновая активность некаталитического С-концевого модуля тирозил-тРНК синтетазы млекопитающих [3, 4]. Вполне вероятно, что и другие неканонические функции эукариотических аминоксил-тРНК синтетаз (участие в сплайсинге РНК [5], ассоциация с мРНК и контроль трансляции [6], синтез Ар4А [7]) могут быть обусловлены наличием дополнительных некаталитических доменов.

Тирозил-тРНК синтетаза из печени быка (КФ 6.1.1.1, димер 2×59 кДа) состоит из двух функциональных модулей: N-концевого каталитического ядра (39 кДа) и некаталитического цитокин-подобного (20 кДа) домена [8—10]. Ранее нами были получены и охарактеризованы моноклональные антитела к тирозил-тРНК синтетазе из печени быка, секретируемые гибридной линией Т3 (мкАт Т3) [11, 12], антигенная детерминанта которых локализована в каталитическом 39 кДа-модуле фермента. Следует отметить, что данная антигенная детерминанта, с одной стороны, является уникальной для тирозил-тРНК синтетазы, а с другой, — универсальной для тирозил-тРНК синтетаз высших эукариот [12]. Эти свойства эпитопа для мкАт Т3 позволили использовать их в данной работе для изучения локализации тирозил-тРНК синтетазы в клетках высших эукариот методом иммуноэлектронной микроскопии.

Ранее подобные исследования были проведены для нескольких эукариотических аминоксил-тРНК синтетаз: триптофанил-тРНК синтетазы [13, 14], серил-тРНК синтетазы [15], глутамил- и аргинил-тРНК синтетаз, а также для полипептидов р37 и р43, входящих в состав мультиферментного синтезного комплекса [13, 16].

Материалы и методы. Получение антител. Тирозил-тРНК синтетазу выделяли из печени быка, как описано ранее [8]. В работе использовали мкАт Т3 к тирозил-тРНК синтетазе, полученные нами ранее [11] с помощью метода селекции гибридом, основанном на определении энзиматической активности белка-антигена. Антигенная детерминанта для мкАт Т3 локализована вне активного центра фермента [11].

Фиксация клеток и приготовление ультратонких срезов. Клетки культуры фибробластов крыс (RAT1 линия) или кусочки ткани надпочечника быка фиксировали в течение 3 ч в 2,5 %-м растворе глутарового альдегида в 0,1 М фосфатном буфере (ФБ) при комнатной температуре. После промывки 0,1 М ФБ проводили процедуры дальнейшего обезвоживания образцов в ряду спиртов возрастающей концентрации. Затем образцы заключали в смолу «Lowustil K4 M» («Bio-Science», США) и осуществляли полимеризацию при ультрафиолетовом облучении и температуре -35 °С, как описано в [17]. Далее получали срезы образцов толщиной 50—70 нм на ультратоме «LKB III» (Швеция), которые затем помещали на медные сетки, покрытые угольно-формваровой свежеейонизированной пленкой-подложкой.

Приготовление комплексов коллоидного золота с белками. Препараты коллоидного золота со

средним размером частиц 20 нм (Au 20) получали по методу Френса [18]. Для приготовления комплексов тирозил-тРНК синтетазы с коллоидным золотом к 5 мл раствора коллоидного золота добавляли 15 мкл 0,1 М раствора углекислого калия и 250 мкл раствора тирозил-тРНК синтетазы с концентрацией 0,3 мг/мл. Комплексы коллоидного золота с белком А («Serva», ФРГ) готовили по известной методике Рота [19]. Для дополнительной стабилизации полученных комплексов через 5 мин добавляли 1 %-й раствор полиэтиленгликоля ПЭГ-20000 («Serva») до конечной концентрации 0,02 %. Для удаления несвязавшегося белка комплексы коллоидного золота с белком А (рА—Au) центрифугировали (30 мин, 4 °С, 11000 об/мин). Осадок ресуспендировали в 0,5 мл 0,05 М ФБ, рН 7,5, содержащего 0,15 М NaCl (ФСБ) с добавлением 0,02 % ПЭГ-20000 и 0,02 % азида натрия. Полученные комплексы хранили при температуре 4 °С.

Маркирование ультратонких срезов. Свежеприготовленные ультратонкие срезы обрабатывали в течение 10 мин в растворе 0,2 М глицина в ФСБ (рН 7,5), промывали в трех сменах буфера и инкубировали (20 мин) при комнатной температуре на каплях раствора, содержащего 0,5 % бычьего сыровоточного альбумина (БСА) в ФСБ, рН 7,5. Затем препараты обрабатывали мкАт Т3 к тирозил-тРНК синтетазе (5 мкг/мл) в ФСБ (рН 7,5), содержащем 0,05 % твин-20 и 0,2 % БСА, в течение 1 ч при комнатной температуре, промывали в ФСБ и инкубировали с комплексами рА—Au, разведенными в 15—20 раз в буфере, содержащем 0,05 % твин-20 и 0,2 % БСА. Описанные условия, как отмечено в работе [20], препятствуют неспецифическому связыванию комплексов рА—Au на срезах.

Для определения мест связывания тирозил-тРНК синтетазы ультратонкие срезы после обработки 0,2% БСА в ФСБ (рН 7,5) инкубировали с комплексами тирозил-тРНК синтетаза—Au, приготовленными, как описано выше, в присутствии 0,1 % БСА, 0,05 % твин-20 в ФСБ (рН 7,5) в течение 1,5 ч.

Для проверки специфичности маркирования были поставлены следующие контрольные эксперименты: а) срезы инкубировали на каплях раствора коллоидного золота, не конъюгированного с макромолекулами; б) срезы образцов обрабатывали комплексами рА—Au без предварительной инкубации с антителами к тирозил-тРНК синтетазе; в) срезы предварительно инкубировали с раствором тирозил-тРНК синтетазы (0,18 мг/мл), а затем с комплексом тирозил-тРНК синтетаза—Au.

Полученные препараты исследовали в элект-

ронном микроскопе «JEM-100CX» (Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ. Микрофотографии препаратов были получены с конечным увеличением 25000. При подсчете числа частиц золота скопления по 2—4 частицы рассматривали как одну.

Результаты и обсуждение. Ультратонкая структура клеток фибробластов крысы RAT1 после обработки мкАт ТЗ к тирозил-тРНК синтетазе и комплексом рА—Аи представлена на рис. 1. Как видно, частицы золота, конъюгированные с белком А, локализованы как в цитоплазме, так и в ядре клеток. Следует отметить неожиданно высокое содержание тирозил-тРНК синтетазы в ядрах фибробластов крыс.

На рис. 2 показана ультратонкая структура среза ткани надпочечника быка и распределение частиц золота над различными органеллами после аналогичной обработки мкАт ТЗ к тирозил-тРНК синтетазе и комплексом рА—Аи. Видно, что общая тенденция локализации тирозил-тРНК синтетазы в клетках различных организмов сохраняется.

Метка над цитоплазмой распределена крайне неравномерно. Наибольшее количество частиц золота обнаруживается над участками цитоплазмы, где присутствует большое количество полирибосом. Тирозил-тРНК синтетазы не обнаружена в цистернах эндоплазматического ретикулума и в участках цитоплазмы, где расположены микрофиламенты. Однозначного вывода об отсутствии или наличии

тирозил-тРНК синтетазы в комплексе Гольджи сделать нельзя, так как в выбранных для максимальной сохранности антигенных детерминант условиях фиксации (без осмифирования клеток) на ультратонких срезах нечетко выявлены мембранные структуры.

В контрольных экспериментах, когда ультратонкие срезы обрабатывали рА—Аи без предварительной инкубации с мкАт ТЗ к тирозил-тРНК синтетазе, частицы золота на срезах практически отсутствовали (рис. 3). Аналогичным образом при инкубации срезов на каплях раствора коллоидного золота, не конъюгированного с макромолекулами, связывания частиц золота также не обнаружено.

Важно отметить, что в цитоплазме изученных клеток млекопитающих наибольшее скопление тирозил-тРНК синтетазы коррелирует с большим числом рибосом. Эти данные хорошо согласуются с общей концепцией компартиментализации аппарата белкового синтеза у эукариот, развитой в работах Спирина и сотр. [21, 22]. В этой связи следует подчеркнуть, что нами ранее также было обнаружено неспецифическое средство тирозил-тРНК синтетазы млекопитающих к высокомолекулярным РНК [8, 10, 23], которое, по-видимому, необходимо для компартиментализации синтетазы на полирибосомах.

В проведенных нами экспериментах удалось наблюдать высокое содержание тирозил-тРНК син-

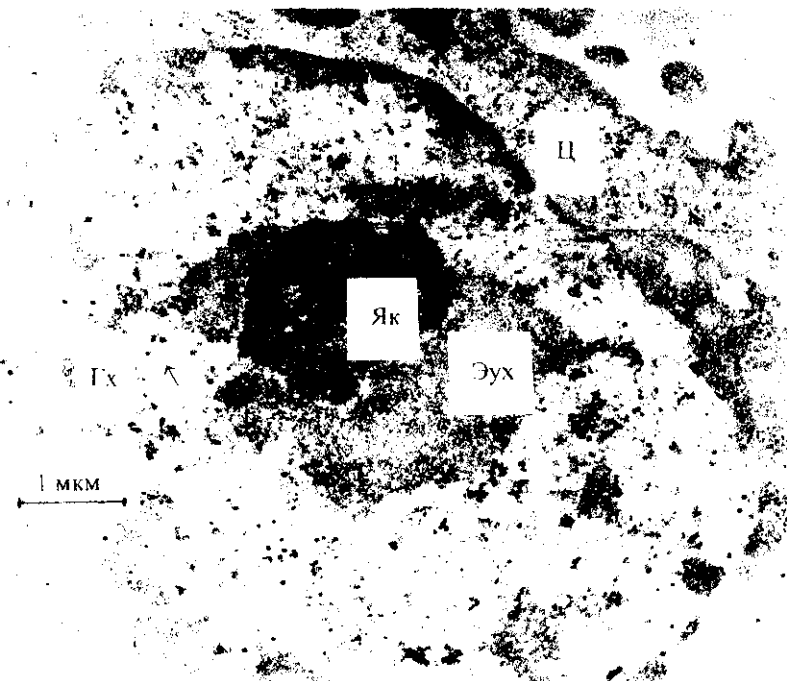


Рис. 1. Локализация тирозил-тРНК синтетазы в клетках надпочечника быка. Срезы ткани надпочечника быка, заключенные в смолу «Lowycril K4 М», обработаны моноклональными антителами ТЗ и комплексом белок А—коллоидное золото. Здесь и далее обозначения на срезах: Ц — цитоплазма; Як — ядрышко; Гх — компактный хроматин; Эух — диффузный хроматин

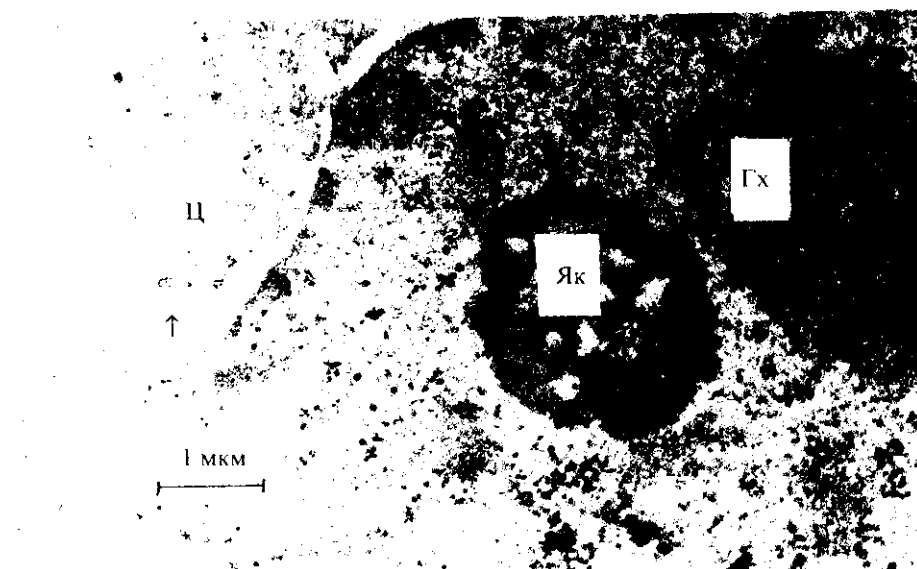


Рис. 2. Локализация тирозил-тРНК синтетазы в фибробластах крысы. Срезы клеток RAT1, заключенные в смолу «Lowucril K4 M», обработаны моноклональными антителами Т3 к тирозил-тРНК синтетазе и комплексом белок А—коллоидное золото

тетазы в ядрах как фибробластов крысы, так и клеток ткани надпочечника быка (рис. 1, 2). Характерно, что в ядре клеток частицы золота распределены крайне неравномерно: в основном, метка сосредоточена над зонами, где находится диффузный хроматин. Кроме того, значительное содержание тирозил-тРНК синтетазы наблюдается в ядрышках, где составляет около 30 % ее содержания в диффузном хроматине фибробластов крысы. В то же время в участках локализации компактного хроматина метка практически отсутствует: ее количество составляет только 4 % от содержания в диффузном хроматине фибробластов крысы.

Следует отметить, что общая закономерность распределения тирозил-тРНК синтетазы в ядре примерно соответствует распределению изучавшихся ранее других аминокацил-тРНК синтетаз [13—16]. Вероятно, присутствие тирозил-тРНК синтетазы в ядрах клеток эукариот связано с дополнительными функциями, которые она выполняет в эукариотических клетках.

При этом необходимо подчеркнуть, что существенное отличие в распределении тирозил-тРНК синтетазы от других ранее изученных аминокацил-тРНК синтетаз состоит в обнаруженном весьма значительном содержании данного фермента в ядре эукариотических клеток. В этом отношении распределение тирозил-тРНК синтетазы больше напоминает таковое белка р43 — несинтезазного компонента кодосомы [16]. Как было недавно показано

Мирандом и сотр. [24], белок р43, по-видимому, является предшественником цитокина ЕМАР II — полипептида, активирующего эндотелиальные клетки и моноциты [25], который специфически индуцируется при апоптозе [26]. ЕМАР II-цитокин является высокомолекулярным белком к некаталитическому С-домену тирозил-тРНК синтетазы (идентичность аминокислотных последовательностей составляет 51 %), причем изолированный С-домен также проявляет аналогичную цитокиновую активность [3, 4].

Поскольку в ядре эукариотических клеток тирозил-тРНК синтетаза обнаруживается, в основном, в области диффузного хроматина, это позволяет предположить выполнение ею определенной функции в местах активации хроматина. В области компактного хроматина, где тирозил-тРНК синтетаза практически не обнаруживается, активные процессы ингибированы за счет структурных механизмов регуляции.

Недавно было показано, что функция некоторых аминокацил-тРНК синтетаз в эукариотическом ядре может состоять в проверке правильности синтеза (proofreading) тРНК и их экспорте в цитоплазму [27]. Мы предполагаем, что роль тирозил-тРНК синтетазы в ядре также может заключаться в участии в высокоспецифическом многоэтапном процессе контроля созревания тРНК в ядре и экспорте зрелых молекул тРНК из ядра в цитоплазму. Аналогичная роль может принадлежать и

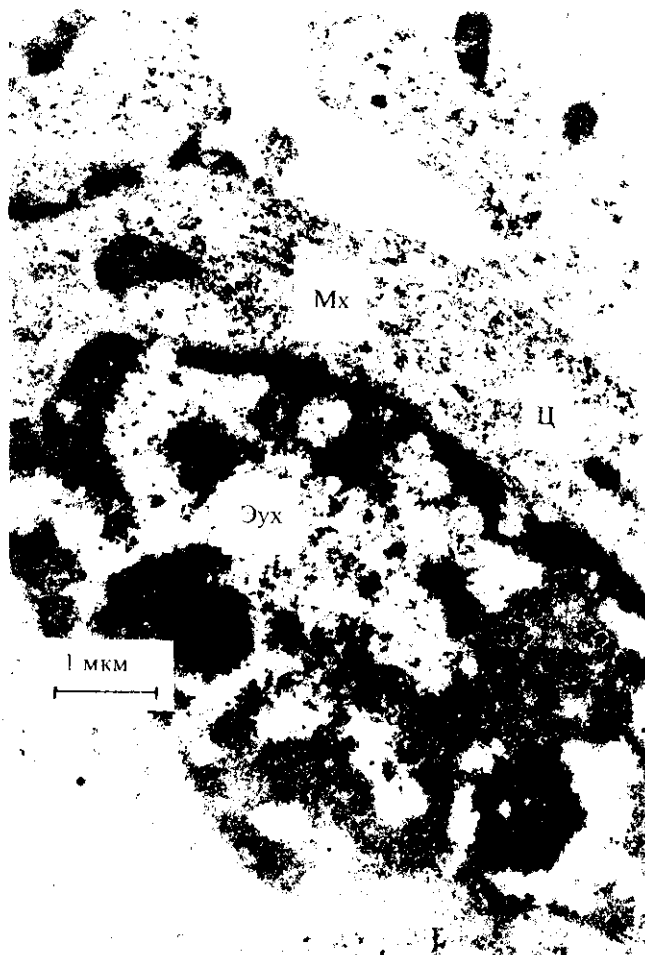


Рис. 3. Контрольний експеримент. Аналогічні срізи, представлені на рис. 1 і 2, оброблені комплексами білок А—колоїдне золото без попередньої інкубації з антитілами Т3 к тирозил-tRNA синтетази

білку р43 — несинтетазному компоненту кодосоми, який також виявлений в аномально високій концентрації в ядрах кліток млекопитаючих.

Т. О. Рибкіньска, Ю. Л. Іванова, Н. С. Черні, В. І. Попенко, Г. Х. Матсука, О. І. Корнелюк

Цитоплазматична та ядерна локалізація тирозил-tRNA синтетази в клітинах вищих еукаріот за даними імуноелектронної мікроскопії

Резюме

Локалізацію тирозил-tRNA синтетази вивчали методом імуноелектронної мікроскопії на ультратонких зрізах тканини наднирників бика та фібробластів щурів лінії RAT1, які обробляли моноклональними антитілами Т3 до тирозил-

tRNA синтетази бика і комплексами білок А—колоїдне золото. Присутність тирозил-tRNA синтетази виявлено як у цитоплазмі, так і в ядрах клітин ссавців. У цитоплазмі тирозил-tRNA синтетаза локалізована головним чином поблизу полірибосом, що узгоджується з концепцією компартменталізації компонентів апарату біосинтезу білка. Значну частину тирозил-tRNA синтетази виявлено в ядрі сукаріотичних клітин, вона переважно локалізована в області дифузного хроматину і, в меншій мірі, — в області ядерця. Локалізація тирозил-tRNA синтетази в еукаріотичних клітинах є подібною до локалізації білка р43 кодосоми — попередника цитокіна ЕМАР II, який є високоомологічним до некаталітичного С-домену тирозил-tRNA синтетази. Ядерна локалізація тирозил-tRNA синтетази передбачає виконання тирозил-tRNA синтетазою неканонічних функцій в ядрі сукаріотичної клітини. Однією з таких функцій може бути участь в експорті зрілих молекул tRNA з ядра в цитоплазму.

Т. А. Ribkinska, Ju. L. Ivanova, N. E. Cherny, V. I. Popenko, G. Kh. Matsuka, A. I. Kornelyuk

Cytoplasmic and nuclear localization of tyrosyl-tRNA synthetase in higher eukaryotic cells studied by immunoelectronic microscopy

Summary

The localization of tyrosyl-tRNA synthetase has been studied by immunoelectronic microscopy in bovine kidney cells and fibroblasts of RAT1 line which have been treated by monoclonal antibodies T3 raised against bovine tyrosyl-tRNA synthetase and by complexes of protein A-colloidal gold. The localization of tyrosyl-tRNA synthetase has been revealed both in cytoplasm and in the nucleus of mammalian cells. Tyrosyl-tRNA synthetase is located in cytoplasm mainly in the vicinity of polyribosomes what supports the compartmentalization conception of the components of protein synthesis apparatus. A significant portion of synthetase detected in the nucleus is located mainly in the region of diffuse chromatin, and partly in the nucleolus. In general, localization of tyrosyl-tRNA synthetase in mammalian cells is very similar to the localization of p43 protein of codosome, a precursor of the EMAP II cytokine, which is highly homologous to the non-catalytic C-terminal domain of tyrosyl-tRNA synthetase. Nuclear localization of tyrosyl-tRNA synthetase implies that this enzyme is involved in some non-canonical functions in the nucleus of eukaryotic cell. It is possible that this function may be related to the export of mature tRNA from nucleus to cytoplasm.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Mirande M. Aminoacyl-tRNA synthetase family from prokaryotes and eukaryotes. Structural domains and their implications // Progr. Nucl. Acid Res. Mol. Biol.—1991.—40.—P. 95—142.
2. Cirakoglu B., Waller J.-P. Do yeast aminoacyl-tRNA synthetases exist as «soluble» enzymes within the cytoplasm? // Eur. J. Biochem.—1985.—149.—P. 353—361.
3. Kornelyuk A. I., Tas M. P. R., Dubrovsky A. I., Murray J. C. Cytokine activity of the non-catalytic EMAP-2-like domain of mammalian tyrosyl-tRNA synthetase // Biopolimery i kletka.—1999.—15, N 2.—P. 168—172.
4. Wakasugi K., Schimmel P. Two distinct cytokines released from a human aminoacyl-tRNA synthetase // Science.—1999.—284.—P. 147—151.
5. Akins R. A., Lambowitz A. M. A protein required for splicing group I introns in neurospora mitochondria is mitochondrial tyrosyl-tRNA synthetase or a derivative thereof // Cell.—1987.—50.—P. 331—345.
6. Clemens M. J. Does protein phosphorylation play a role in

- translational control by eukaryotic ARSases? // *Trends Biochem. Sci.*—1990.—15.—P. 172—175.
7. Rapoport E., Zamesnic P. C., Baril E. F. HeLa cell DNA polymerase? Is tightly associated with tryptophanyl-tRNA synthetase and diadenosine 5',5'''-P¹, P⁴-tetraphosphate binding activities // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1981.—78.—P. 838—842.
 8. Корнелюк А. И., Курочкин И. В., Мацука Г. Х. Тирозил-тРНК синтетазы из печени быка. Выделение и физико-химические свойства // *Молекуляр. биология.*—1988.—22, № 1.—С. 176—186.
 9. Леванец О. В., Найденов В. Г., Вудмаска М. И., Мацука Г. Х., Корнелюк А. И. Клонирование кДНК, кодирующей С-концевую часть тирозил-тРНК синтетазы млекопитающих, с использованием ПЦР-амплифицированного радиоактивно меченного гибридизационного зонда // *Биополимеры и клетка.*—1997.—13, № 2.—С. 121—126.
 10. Корнелюк А. И. Структурно-функциональное исследование тирозил-тРНК синтетазы млекопитающих // *Биополимеры и клетка.*—1998.—14, № 4.—С. 349—359.
 11. Рибкинская Т. А., Вартамян О. А., Филоненко В. В., Сидорик Л. Л., Корнелюк А. И., Берестень С. Ф. Метод селекции гибридом, секретирующих моноклональные антитела, основанный на энзиматической активности фермента // *Биополимеры и клетка.*—1990.—6, № 4.—С. 97—101.
 12. Рибкинская Т. А., Берестень С. Ф., Корнелюк А. И., Мацука Г. Х. Иммунохимический подход к изучению структуры тирозил-тРНК синтетазы из печени быка // *Биополимеры и клетка.*—1991.—7, № 5.—С. 33—36.
 13. Иванова Ю. Л., Черни Н. Е., Попенко В. И., Филоненко В. В., Вартамян О. Г. Сравнительное изучение локализации триптофанил-тРНК-синтетазы и компонентов высокомолекулярного аминоксил-тРНК-синтетазного комплекса в клетках животных // *Молекуляр. биология.*—1993.—27, № 3.—С. 666—684.
 14. Popenko V. I., Cherny N. E., Beresten S. F., Ivanova J. L., Filonenko V. V., Kisselev L. L. Immunoelectron microscopic location of tryptophanyl-tRNA synthetase in mammalian, prokaryotic and archaeobacterial cells // *Eur. J. Cell Biol.*—1993.—62.—P. 248—258.
 15. Сидорик Л. Л., Попенко В. И., Черни Н. Е., Тукало М. А., Берестень С. Ф., Мацука Г. Х. Иммуноэлектронно-микроскопическое определение локализации серил-тРНК синтетазы в клетках высших эукариот // *Биополимеры и клетка.*—1990.—6, № 5.—С. 72—77.
 16. Popenko V. I., Ivanova J. L., Cherny N. E., Filonenko V. V., Beresten S. F., Wolfson A. D., Kisselev L. L. Compartmentalization of certain components of the protein synthesis apparatus in mammalian cells // *Eur. J. Cell Biol.*—1994.—65.—P. 60—69.
 17. Carlemalm E., Gavarito R. M., Villinge W. Resin development for electron microscopy and an analysis of embedding at low temperature // *J. Microscopy.*—1982.—126, N 1.—P. 123—143.
 18. Frens G. Controlled nucleation for the regulation of the particle size in monodispersed gold suspensions // *Nature Phys. Sci.*—1973.—241, N 1.—P. 20—22.
 19. Roth J. The protein A-gold technique, qualitative and quantitative approach for the antigen localization on thin sections // *Techniques in Immunocytochemistry / Eds G. R. Bullock, P. Petrusz.*—London: Acad. press, 1982.—Vol. 1.—P. 104—133.
 20. Roth J., Taotes D. J., Warhol M. J. Prevention of non-specific interactions of gold-labelled reagents on tissue sections // *Histochemistry.*—1989.—92, N 1.—P. 47—56.
 21. Спиринов А. С., Овчинников Л. П. Компарментализация белков аппарата трансляции на эукариотических полирибосомах // *Перспективы биоорг. химии и молекуляр. биологии.*—М.: Наука, 1986.—С. 59—67.
 22. Федоров А. Н., Альжанова А. Т., Овчинников Л. П. Ассоциация эукариотических аминоксил-тРНК-синтетаз с рибосомами // *Биохимия.*—1985.—50.—С. 1639—1645.
 23. Курочкин И. В., Корнелюк А. И., Мацука Г. Х. Взаимодействие эукариотической тирозил-тРНК-синтетазы с высокомолекулярными РНК // *Молекуляр. биология.*—1991.—25, N 3.—С. 779—786.
 24. Quevillon S., Agou F., Robinson J. C., Mirande M. The p43 component of the mammalian multi-synthetase complex is likely to be the precursor of the endothelial monocyte-activating polypeptide II cytokine // *J. Biol. Chem.*—1997.—272.—P. 32573—32579.
 25. Kao J., Houck K., Fan Y., Haehnel I., Libutti S., Kayton M., Grickscheit T., Chabot J., Novygrad R., Greenberg S., Kuang W.-J., Leung D., Haywards J., Kiesel W., Heath M., Brett J., Stern D. Characterization of a novel tumor-derived cytokine. Endothelial-monocyte activating polypeptide II // *J. Biol. Chem.*—1994.—269.—P. 25106—25119.
 26. Knies U. E., Behrendorf H. A., Mitchell C. A., Deutsch U., Risau W., Drexler H., Clauss M. Regulation of endothelial-monocyte-activating polypeptide II release by apoptosis // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1998.—95.—P. 12322—12327.
 27. Lund E., Dahlberg J. E. Proofreading and aminoacylation of tRNAs before export from the nucleus // *Science.*—1998.—282.—P. 2082—2085.

УДК 577.152.611:576.31
Поступила в редакцию 24.03.99