

В.С.Шварц, В.Н.Лысиков

ОШИБКИ КОДИРОВАНИЯ. ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ,
БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ПРИКЛАДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Отдел генетики АН Молдавской ССР и Отдел биофизики
Кишиневского сельскохозяйственного института им.М.В.Фрунзе

На всех уровнях передачи генетической информации совершаются ошибки при считывании несущих информацию матричных полинуклеотидов. Наиболее высокая частота ошибок наблюдается на уровне трансляции в ходе элонгации, т.е. при декодировании рибосомой информационной РНК (Woese, 1969). Эти ошибки обычно принято называть ошибками кодирования (Weinstein e.a., 1966). Теоретические расчеты (Woese, 1969) и специально поставленные эксперименты (Loftfield, 1963, 1972) дают для частоты ошибок кодирования у эукариотов близкие значения ($\sim 10^{-4}$). У прокариотов частота ошибок кодирования существенно выше (Weinstein e.a., 1966). В опытах с гибридными бесклеточными системами синтеза белка (различные компоненты этих систем брали из разных организмов) было показано, что эта разница обусловлена в основном различием лишь в одном компоненте белоксинтезирующей системы, а именно, в рибосомах (Weinstein e.a., 1966). Почему 70S рибосомы прокариотов декодируют иРНК менее точно, чем 80S рибосомы эукариотов, пока неясно.

Частота ошибок кодирования повышается под влиянием аминогликозидных антибиотиков (Davies e.a., 1964, Davies, Davis, 1968), полиаминов (Friedman, Weinstein, 1964), органических растворителей (So, Davie, 1964), нефизиологических значений pH (Grunberg-Manago, Dondon, 1965), температуры (Friedman, Weinstein, 1964) и концентрации Mg^{2+} (Friedman, Weinstein, 1964; Szer, Ochoa, 1964), а также при некоторых мутациях в генах, ответственных за синтез определенных рибосомных белков (Gorini, Kataja, 1964; Gorini, 1969). По поводу причин этого явления высказаны гипотезы, предполагающие, что индукторы ошибок кодирования изменяют структуру рибосом (Davies e.a., 1964) таким образом, что изменяется конформация либо так называемого "рибосомного сита" (Gorini, 1971), либо кодона (Медников и др., 1970), в результате чего к последнему присоединяется неспецифическая для него аминоксил-тРНК. Концепция "рибосомного сита" (Gorini, 1971) близка к представлениям о существенной роли рибосомы в точности декодирования матричных полирибонуклеотидов (Будовский, 1969; Woese, 1970). "Рибосомное сито" Горини — это некий внутренне присущий самой рибосоме (выходящий за рамки кодон-антикодонных взаимодействий) механизм, обеспечивающий необходимую для нормальной жизнедеятельности степень точности отбора аминоксил-тРНК, соответствующей считываемому кодону.

Механизм "рибосомного сита" неясен. Недостаточно ясно также, являются ли ошибки, допускаемые этим механизмом в условиях физиологической нормы, всего лишь физической неизбежностью, или же это биологическая необхо-

димость, подобно тому, как это доказано для мутаций - ошибок в структуре ДНК, являющихся фактором эволюции.

Рассмотрению этих вопросов и посвящена настоящая статья.

Физическая модель механизма "рибосомного сита"

В этом разделе излагается разработанная недавно физическая модель механизма "рибосомного сита" (Шварц, Спирин, 1974).

Известные примеры нарушения стандартности спаривания азотистых оснований в процессе трансляции - уобл-взаимодействия в третьей позиции кодона, наличие в антикодонах тРНК минорных нуклеотидов, взаимодействие формилметиониновой тРНК с кодоном валина ГУГ (см., например, монографию М.Ичаса (1971)) - все это свидетельствует о принципиальной возможности нестандартного спаривания в любом положении кодона в условиях физиологической нормы. Нарушение стандартности спаривания в одной из трех позиций кодона в перечисленных случаях не приводит, видимо, к заметному ослаблению кодон-антикодонных взаимодействий. Поэтому естественно предположить, что и при некоторых других нарушениях стандартности спаривания может иметь место слабое кодон-антикодонное взаимодействие. В самом деле, если, как принято считать, рибосома строгим и универсальным образом ориентирует тРНК относительно кодона, то нет никаких стерических запретов для образования кодон-антикодонной пары с участием, например, кодона фенилаланина УУУ и антикодона изолейцина УАГ.

Вполне очевидно, что требуемая в таком случае для обеспечения правильной трансляции дискриминация чужих для данного кодона аминокислот-тРНК осуществляется за счет достаточных различий в константах связывания специфических и неспецифических для данного кодона аминокислот-тРНК с кодон · рибосомным комплексом. Менее очевидно, что сами эти различия могут обуславливаться двумя различными, хотя и связанными друг с другом причинами. Из уравнения $K_{св} = \frac{w_{обр}}{w_{расп}}$ (где $K_{св}$ - константа связывания аминокислот-тРНК с кодон · рибосомным комплексом, $w_{обр}$ и $w_{расп}$ - квантово-статистические вероятности соответственно образования и распада аминокислот-тРНК · кодон · рибосомных комплексов) видно, что обсуждаемые различия могут быть обусловлены как различиями в $w_{обр}$, так и различиями в $w_{расп}$ специфического и неспецифических аминокислот-тРНК · кодон · рибосомных комплексов.

Общезначимое рассмотрение специфичности кодон-антикодонных взаимодействий с учетом многоцентрового связывания аминокислот-тРНК с кодон · рибосомным комплексом позволяет сформулировать следующие два постулата:

1) вероятности образования специфического и неспецифических аминокислот-тРНК · кодон · рибосомных комплексов сопоставимы;

2) время жизни (величина, обратная вероятности распада) специфического аминокислот-тРНК · кодон · рибосомного комплекса существенно больше времени жизни неспецифических аминокислот-тРНК · кодон · рибосомных комплексов.

Из этих постулатов, как будет показано, необходимым образом вытекает по крайней мере один обязательный элемент механизма "рибосомного сита".

Кинетика аминоксил-тРНК • кодон • рибосомных взаимодействий. Из первого постулата следует, что при считывании каждого очередного кодона транслируемой РНК-матрицы между различными аминоксил-тРНК происходит конкуренция за связывание с рибосомой.

Из второго постулата следует, что специфическая для считываемого кодона аминоксил-тРНК побеждает в этой конкуренции (т.е. происходит правильное считывание кодона) только при условии, что акцепторный тРНК-связывающий участок рибосомы, несущий подлежащий считыванию кодон, остается доступным для взаимодействий с конкурирующими за него аминоксил-тРНК в течение времени, достаточного для реализации различий во времени жизни специфического и неспецифических аминоксил-тРНК • кодон • рибосомных комплексов.

Эта ситуация может быть описана кинетическими уравнениями типа:

$$\frac{dn^i}{dt} = W_{\text{обр}}^i (N - n^j) - W_{\text{расп}}^i n^i,$$

где N - число рибосом, заряженных кодонами одного вида; n^i - число рибосом, занятых в данный момент i -й аминоксил-тРНК; n^j - число рибосом, занятых в данный момент всеми конкурирующими видами аминоксил-тРНК; $W_{\text{обр}}$ и $W_{\text{расп}}$ - квантово-статистические вероятности соответственно образования и распада комплекса i -й аминоксил-тРНК с акцепторным тРНК-связывающим участком рибосомы.

Решения этих уравнений при разумных соотношениях входящих в них параметров графически представлены на рис.1.

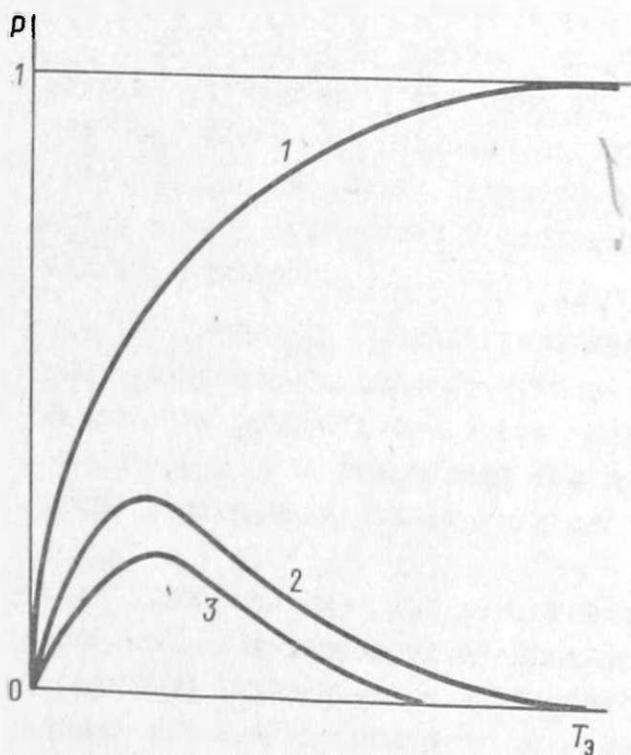


Рис.1. Изменение вероятности (ρ) существования рибосомы в связанном со специфической (1) и наиболее конкурентноспособными неспецифическими (2,3) для считываемого кодона тРНК в зависимости от времени экспонирования кодона (T_3).

Из сказанного вытекает необходимость введения нерассматривавшегося до сих пор физического параметра функционирующей рибосомы - времени экспонирования кодона (T_3), т.е. времени, в течение которого каждый очередной кодон транслируемой РНК-матрицы доступен для взаимодействий с конкурирующими за него аминоксил-тРНК.

При достаточно большом времени экспонирования кодона различия во времени жизни специфического и неспецифических аминоксил-тРНК • кодон • рибосомных комплексов будут реализованы, и акцепторный тРНК-связывающий участок рибосомы с вероятностью, близкой к единице, будет связан со специфической для считываемого кодона аминоксил-тРНК (см.рис.1). Напротив, при малом времени экспонирования кодона различия во времени жизни специфического и неспецифических аминок-

ил-тРНК · кодон · рибосомных комплексов не успеют реализоваться, и акцепторный тРНК-связывающий участок рибосомы с сопоставимыми вероятностями будет связан как со специфической, так и с неспецифическими для считываемого кодона аминоксил-тРНК (см.рис.1), т.е. будут наблюдаться ошибки кодирования.

Таким образом, исходя из сформулированных выше постулатов, можно утверждать, что достаточное время экспонирования кодона является обязательным условием правильного декодирования РНК-матрицы. Для того чтобы это время могло быть в указанном смысле достаточным, оно должно быть независимым от самого акта связывания какой-либо аминоксил-тРНК с акцепторным тРНК-связывающим участком рибосомы. Из этого следует, что должен существовать специальный механизм, обеспечивающий достаточное время экспонирования кодона, и что этот механизм есть необходимый элемент "рибосомного сита".

Возможный механизм, обеспечивающий нужное время экспонирования кодона. Несмотря на то, что необходимость существования такого механизма осознается только сейчас, уже имеющиеся данные позволяют предположить его возможные черты. Так, например, предложенная А.С.Спириним (Spirin, 1969) модель смыкания-размыкания рибосомных субчастиц в рабочем цикле рибосомы (переход рибосомы из претранслокационного плотно-ассоциированного в посттранслокационное рыхло-ассоциированное состояние и обратно) прекрасно удовлетворяет требованиям, которые можно предъявить к механизму, обеспечивающему нужное время экспонирования кодона. Во-первых, смыкание и размыкание субчастиц рибосомы создают необходимую для экспонирования последовательного ряда кодонов периодичность. Во-вторых, поскольку время экспонирования кодона, по-видимому, тождественно времени нахождения рибосомы в разомкнутом состоянии, его независимость от акта кодон-антикодонного взаимодействия может быть обеспечена, если переход рибосомы из сомкнутого состояния в разомкнутое и обратно является равновесным. В этом случае смыкание-размыкание рибосомы характеризуется определенной константой равновесия K_r , связанной с временем нахождения рибосомы в сомкнутом (T_c) и разомкнутом (T_p) состояниях соотношением: $k_p = T_c / T_p$.

Иными словами, не скорость поступления аминоксил-тРНК, а физическая природа рибосомы (с полным или неполным набором компонентов, участвующих в элонгации полипептидной цепи) определяет время экспонирования кодона.

Как было показано А.С.Спириним (Spirin, 1972), факторы, индуцирующие ошибки кодирования в бесклеточной системе синтеза белка, увеличивают стабильность ассоциации объединенных в рибосому рибосомальных субчастиц. В рамках развиваемой модели это означает, что указанные факторы сдвигают константу равновесия смыкания-размыкания рибосомы в сторону сомкнутого состояния; при этом уменьшается время нахождения рибосомы в разомкнутом состоянии, т.е. время экспонирования кодона, что и является причиной увеличения частоты ошибок кодирования.

Некоторые дополнительные возможности,
заложенные в физической модели механизма "рибосомного сита"

Изложенная модель не только объясняет механизм "рибосомного сита", но и указывает на возможную связь этого механизма с механизмом трансляции - полярного перемещения иРНК, тРНК и пептидила в процессе трансляции. В основе этих двух различных функций рибосомы может лежать единый принцип, связанный с ее структурной организацией - периодическое смыкание-размыкание рибосомных субчастиц (Шварц и Спириг, 1974).

Кроме того, на основе этой модели, возможно, удастся понять характерные изменения активности бесклеточной системы синтеза белка под влиянием индукторов ошибок кодирования. На рис.2 воспроизведена типичная картина, наблюдаемая при работе с бесклеточными системами (So, Davie, 1964). Как видно из рис.2, при возрастании концентрации индуктора частота ошибок кодирования непрерывно увеличивается, а интенсивность синтеза (активность системы) изменяется по кривой, проходящей через максимум.

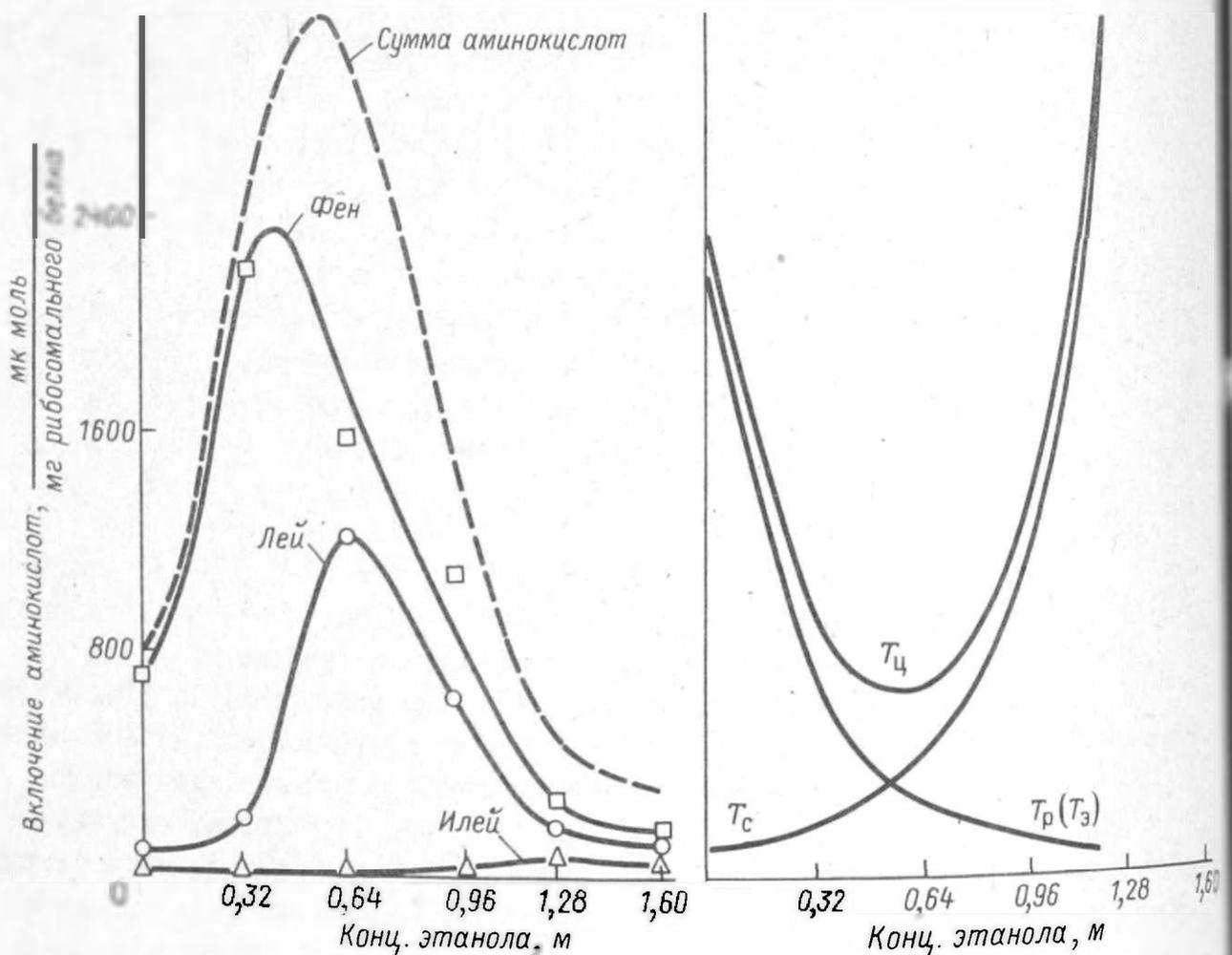


Рис.2. Изменение частоты ошибок кодирования и интенсивности поли- γ -зависимого включения аминокислот при увеличении концентрации индуктора ошибок (So, Davie, 1964).

Рис.3. Предполагаемое изменение времени нахождения рибосомы в сомкнутом (T_c) и разомкнутом (T_p) состояниях и времени рибосомного цикла (T_z) в опыте, результаты которого представлены на рис 2.

В рамках изложенных здесь представлений стабилизация ассоциации рибосомных субчастиц индукторами ошибок кодирования должна означать не только, как говорилось выше, уменьшение T_0 (следовательно и T_1), но и одновременное увеличение T_2 . Эти два времени могут изменяться таким образом, что изменение их суммы, определяющей время рибосомного цикла (T), будет описываться кривой, проходящей через минимум (рис.3). Этим, вероятно, и объясняется изменение активности бесклеточной системы синтеза белка, поскольку эта активность при прочих равных условиях обратно пропорциональна времени рибосомного цикла.

Возможное биологическое значение ошибок кодирования

В имеющейся литературе достаточно подробно рассмотрена роль ошибок кодирования как супрессорного фактора с широким спектром действия (Gorlin e.a., 1966; Тугаринов, Инге-Вечтомов, 1969). Высказаны также соображения о значении ошибок кодирования (как одной из причин неоднозначного синтеза белков) для расширения нормы реакции клетки в меняющихся условиях среды, что увеличивает адаптационные возможности организма (Инге-Вечтомов и др., 1971).

Остановимся, в частности, на гипотетическом пока явлении, которое можно назвать "опосредованным мутагенезом". Все белки синтезируются на рибосомах с некоторой частотой ошибок. Среди прочих белков с ошибками синтезируются, по-видимому, и ферменты, имеющие отношение к синтезу и репарации ДНК.

Ошибочно синтезированная, скажем, ДНК-полимераза с некоторой вероятностью будет совершать ошибки при репликации. В пользу этого свидетельствуют не только общие соображения, но совершенно очевидная аналогия с экспериментально обнаруженным существованием генов-мутаторов. Было показано, что повышенный фон спонтанных мутаций, наблюдаемый в некоторых случаях, есть результат мутации в локусе ДНК-полимеразы (Hill a. Lehman, 1968). В этом случае одна одинаковая ошибка во многих молекулах ДНК-полимеразы обуславливает высокую частоту спонтанных мутаций. Обычная же частота их, равная 10^{-8} - 10^{-11} (Бреслер и др., 1973), на наш взгляд, может быть обусловлена, хотя бы частично, неправильной работой ДНК-полимеразы из-за случайных ошибок при синтезе ее на рибосомах. В этом отношении весьма красноречиво превышение частоты ошибок кодирования над частотой точковых мутаций в 10 тысяч - 10 миллионов раз. Вероятность того, что хотя бы одна из, допустим, 100 000 ошибок на уровне синтеза ДНК-полимеразы будет преобразована в ошибку на уровне синтеза ДНК, представляется достаточно большой. Создается впечатление недооценки роли ошибок кодирования в эволюционном процессе.

Высказанная мысль относительно последствий ошибок кодирования может представлять интерес для теории и практики экспериментального мутагенеза. Не исключено, что точкой приложения некоторых мутагенных факторов является рибосома. В этом случае первичное действие мутагена будет выражаться в повышении частоты ошибок кодирования по механизму, описанному в первом разделе настоящей работы. При этом действие такого мутагена будет опосредовано через цепочку: мутаген \longrightarrow неправильно функционирующая рибосома \longrightarrow неправильно синтезированные ферменты синтеза и репарации ДНК \longrightarrow мутантный геном.

В этом смысле представляется актуальным исследование двух вопросов: 1) не являются ли некоторые мутагены индукторами ошибок кодирования и 2) не обладают ли некоторые индукторы ошибок кодирования мутагенным действием. Можно ожидать, что работа в этом направлении даст в руки исследователей новый класс мутагенов - мутагены опосредованного действия.

Теперь о другой возможной биологической роли ошибок кодирования. В свое время Оргел высказал и теоретически обосновал мысль о том, что в ходе онтогенеза частота ошибок кодирования должна закономерно повышаться по принципу автокатализа (Orgel, 1963). Поставим вопрос: если ошибки на уровне ДНК определяют возможность филогенеза, то не могут ли ошибки на уровне синтеза белка определять возможность онтогенеза?

Есть некоторые основания думать, что регуляция генной активности может быть связана со статистически закономерным характером ошибок кодирования при синтезе гистонов. Дело в том, что некоторые гистоны, относящиеся или близкие к F_1 или F_{2a} , обладают одной характерной особенностью, которая до сих пор не рассматривалась. Эти гистоны занимают среди всех известных белков одно из первых мест не только по содержанию Арг, но и по содержанию суммы (Вал, Лей, Илей, Тре, Арг). На первый взгляд этот набор аминокислот кажется случайным. Однако, судя по данным Б.М.Медникова и др. (1970), это как раз те аминокислоты, чьи кодоны чаще, чем кодоны других аминокислот, считываются ошибочно. Иными словами, из всех известных нам белков эти гистоны наиболее подвержены ошибкам кодирования. К этому надо добавить, что некоторые другие гистоны, близкие к F_1 , необычно богаты Лиз и Ала, как раз теми аминокислотами, чьи тРНК, судя по той же работе Медникова и др., чаще, чем тРНК других аминокислот, считывают чужие кодоны. Причем лизиновые тРНК могут считывать аргининовые кодоны и вряд ли - наоборот.

Выриссывается следующая гипотетическая картина. В геномах эукариотов запрограммировано некоторое небольшое число видов гистонов, в основном, аргининбогатых. В процессе онтогенеза или на каких-либо его ключевых стадиях автокаталитический рост частоты ошибок кодирования, постулированный Оргелом, должен привести к тому, что каждый запрограммированный в геноме аргининбогатый гистон будет синтезироваться в виде популяции близких молекул, отличающихся друг от друга теми или иными замещениями аминокислот. Такая популяция будет постепенно и закономерно менять свой состав от (Арг, Вал, Лей, Илей, Тре)-богатых к (Лиз, Ала)-богатым разно-

видностям. Следует отметить, что в ряду гистонов повышение содержания Лиз и Ала сопровождается повышением содержания Про, который, как известно, существенно влияет на конформацию белка.

Такое изменение популяции гистонов может обуславливать изменение активности тех или иных участков генома и в этом смысле определять клеточную дифференцировку. (Мы не касаемся здесь вопроса о специфичности гистонов. В настоящее время ни для одного класса биополимеров — кандидатов на роль регуляторов генной активности — специфичность связи с ДНК не обнаружена. Высказываются мнения, что специфичность появляется на уровне сложных белок-белковых или белок-нуклеиновых комплексов, или же она связана с неуловимыми в эксперименте минорными фракциями изучаемых классов биополимеров.)

Изменение популяции гистонов во времени на основе ошибок кодирования есть альтернатива представлению о постепенном и направленном включении синтеза тех или иных регуляторов генной активности. Однако эта альтернатива обладает тем преимуществом, что не требует первичного толчка, избавляет нас от вопроса, какой ген-регулятор запускается в первую очередь и как он запускается. Эта проблема может быть решена в рамках развиваемой гипотезы, например, следующим образом: первое поколение рибосом, имеющееся в зиготе (или на каком-либо ключевом этапе онтогенеза) и характеризующееся какой-то начальной частотой ошибок кодирования, синтезируют гистоны первого поколения и рибосомы второго поколения. Последние синтезируют гистоны второго поколения с несколько большей частотой ошибок кодирования и, следовательно, несколько другого состава, и рибосомы третьего поколения, работающие с еще большей частотой ошибок кодирования, и т.д. и т.д.

Таким образом, состав и строение гистонов в каждый данный момент онтогенеза будут определяться как генетической программой, так и ее модуляцией на уровне рибосом. Несмотря на случайный характер ошибок кодирования изменение популяции гистонов должно быть статистически закономерным, так как характер, частота ошибок кодирования и изменение этой частоты запрограммированы в структуре генов, ответственных за синтез гистонов, и в структуре аппарата трансляции.

Развиваемая гипотеза в какой-то мере объясняет не только механизм запуска регуляции генетической информации, но и особенности аминокислотного состава гистонов, а также большую гетерогенность так называемых минорных компонентов гистонов.

Регуляция режима работы рибосом

Ошибки кодирования представляют собой лишь один из классов ошибок, происходящих на различных этапах передачи генетической информации. Этот класс ошибок отличается от других наибольшей плейотропностью, так как на одних и тех же рибосомах синтезируется, по-видимому, большое количество

различных видов белковых молекул. Тем не менее влияние ошибок кодирования на функции различных белков, вероятно, неодинаково и определяется строением соответствующих иРНК. Это связано с тем, что частоты ошибок декодирования различных кодонов должны существенно различаться, ибо в каждом отдельном случае создается своя особая конкурентная ситуация. Поэтому аминокислотная специфичность кодонов иРНК, их относительное содержание, частота использования тех или иных синонимических кодонов, локализация на матрице и различное влияние всех этих особенностей на различные функции белков должны, по-видимому, обуславливать различия в чувствительности различных белков к той или иной степени точности механизма "рибосомного сита".

Изложенное в предыдущих разделах позволяет думать, что работа рибосом в живой клетке находится под контролем как специфических генов, ответственных за синтез тех или иных компонентов рибосомы, так и под контролем неспецифических факторов, таких как рН, температура, содержание различных ионов и т.д. Видимо, можно говорить о том, что все эти факторы (как специфические, так и неспецифические) обуславливают определенный режим работы рибосом, который в свою очередь по принципу обратной связи и не совсем случайным образом оказывает влияние на многие внутриклеточные процессы.

Регуляция режима работы рибосом в живой клетке подчинена определенным биологическим задачам. Однако сама принципиальная возможность такой регуляции позволяет поставить вопрос о сознательном, целенаправленном регулировании режима работы рибосом, подчиненном уже чисто социальным задачам.

Два функциональных параметра транслирующей рибосомы — точность синтеза белка и его интенсивность — определяют (в прикладном плане) качество и количество продукта. Эти два функциональных параметра, по-видимому, являются сопряженными, так как связаны с одним и тем же структурным параметром рибосомы — константой равновесия перехода из сомкнутого состояния в разомкнутое и обратно.

Эта внутренне присущая аппарату трансляции связь между двумя его важнейшими параметрами не позволит, видимо, регулировать их по отдельности (если ограничиться воздействиями только на рибосомы). Однако для ряда специальных задач такая регуляция может оказаться полезной. В случаях, когда важен валовый выход белка (сельскохозяйственное или микробиологическое производство пищевого и кормового белка), следует заставить рибосомы работать в режиме максимальной интенсивности синтеза, даже в ущерб его точности. Когда же важна функциональная активность белка (например, производство ферментных препаратов), может оказаться полезным заставить рибосомы работать в режиме максимальной точности синтеза, даже в ущерб его интенсивности.

Не исключено, что некоторые эмпирические приемы, применяемые в сельском хозяйстве и микробиологической промышленности, неосознанно направлены именно на такого рода регуляцию. Однако целенаправленные воздействия на режим работы рибосом должны оказаться более эффективными.

В некоторых специальных случаях сознательное повышение частоты ошибочного кодирования может, в принципе, явиться средством улучшения аминокислотного состава хозяйственно важных белков. Так, например, можно пытаться включать в зенин кукурузы остатки лизина за счет ошибочного считывания кодонов других, не лимитирующих пищевую ценность зенина аминокислот.

S u m m a r y

The model of mechanism of specificity of protein biosynthesis is developed. This model states the necessity of the sufficient codon exposure time for its correct decoding. It appears that equilibrium locking-unlocking of ribosomal subparticles provides for the sufficient codon exposure time. The model also explains the change of the activity of cell-free system of protein synthesis. Two hypothesis of possible biological role of miscoding are discussed: the hypothesis of indirect mutagenesis and the hypothesis of gene activity regulation by histone population, changing (based on miscoding) in ontogenesis. Some applications of the theory of miscoding are considered.

У к а з а т е л ь л и т е р а т у р ы

- Бреслер С.Е. и др. Элементарные процессы генетики. М., 1973. 251 с.
- Будовский Э.И. Специфичность матричного синтеза биополимеров. - В кн.: II Всесоюз. биохим. съезд. Тезисы докл. на симпозиумах. ФАН УзССР. 1969, с.79-79.
- Инге-Вечтомов С.Г., Кожин С.А., Симаров Б.В. и др. Неоднозначность действия гена. - В кн.: Исследования по генетике. Л., 1971. Вып.4, с.13-36.
- Ичас М. Биологический код. М., 1971. 351 с.
- Медников Б.М., Галимова Л.М., Белозерский А.Н. О закономерностях ошибок трансляции *in vivo* и *in vitro*. - "Биохимия", 1970, т.35, с.216-223.
- Спирин А.С. О механизме работы рибосомы. - "Докл. АН СССР", 1968, т.179, № 6, 1467-1470.
- Тугаринов В.В., Инге-Вечтомов С.Г. Генетические аспекты действия стрептомицина на бактериальную клетку. - В кн.: Успехи генетики. Вып.2. М., 1969, с.245-252.
- Шварц В.С., Лысков В.Н. Физические механизмы "рибосомного сайта". - "Докл. АН СССР", 1974, т.217, № 6, с.1446-1448.
- Шварц В.С., Спирин А.С. Смыкание-размыкание рибосомных субчастиц и механизм "рибосомного сайта". - В кн.: III Всесоюз. биохим. съезд. Тезисы симпозиальных докл. Рига, 1974, с.36.
- Davies J., Gilbert W., Gorini L. Streptomycin, suppression, and the code. - "Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.", 1964, vol.51, p.883-889.

- D a v i e s J., D a v i s B.D. Misreading of ribonucleic acid code words induced by aminoglycoside antibiotics. - "J. Biol. Chem.", 1968, vol.243, p.3312-3316.
- F r i e d m a n S.M., W e i n s t e i n I.B. Lack of fidelity in the translation of synthetic polyribonucleotides. - "Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.", 1964, vol.52, p.988-996.
- G o r i n i L., K a t a j a E. Phenotypic repair by streptomycin of defective genotypes in E.coli. - "Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.", 1964, vol.51, p.487-493.
- G o r i n i L., J a c o b y G.A., B r e c k e n r i d g e L. Ribosomal ambiguity. - "Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.", 1966, vol.31, p.657-664.
- G o r i n i L. The contrasting role of strA and ram gene products in ribosomal functions. - "Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.", 1969, vol.34, p.101-102.
- G o r i n i L. Ribosomal discrimination of tRNAs. - "Nature New Biol.", 1971, vol.234, p.261-264.
- G r u n b e r g - M a n a g o M., D o n d o n J. Influence of pH and s-RNA concentration on coding ambiguities. - "Biochem. Biophys. Res. Commun.", 1965, vol.18, N 4, p.517-522.
- H i l l Z., L e h m a n J. An in vitro translation by a mutationally altered T-4 induced DNA polimerase. - "J. Mol. Biol.", 1968, vol.36, N 13, p.321-333.
- L o f t f i e l d R.B. Non-genetic errors in protein biosynthesis. - "Federat. Proc.", 1963, vol.22, p.644.
- L o f t f i e l d R.B., V a n d e r j a g t D. The frequency of errors in protein biosynthesis. - "Biochem. J.", 1972, vol.128, N 6, p.1353-1356.
- O r g e l L.E. The maintenance of the accuracy of protein synthesis, and its relevance to aging. - "Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.", 1963, vol.49, p.517-521.
- S o G., D a v i e E.W. The effects of organic solvents on protein biosynthesis and their influence on the amino acid code. - "Biochemistry", 1964, vol.3, p.1165-1169.
- S p i r i n A.S. Model of the functioning ribosome: locking and unlocking of the ribosome subparticles. - "Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.", 1969, vol:34, p.197-207.
- S p i r i n A.S. The stability of association of ribosomal subparticles and the problem of miscoding. Proceedings of molecular mechanisms of antibiotic action on protein biosynthesis and membranes (Granade, Spaine, 1971), 1972, p.11-27, Elsevier scientific publishing Company, Amsterdam-London-N.Y.
- S z e r W., O c h o a S. Complexing ability and coding properties of synthetic polynucleotides. - "J. Mol. Biol.", 1964, vol.8, p.823-834.
- W e i n s t e i n I.B., F r i e d m a n S.M., O c h o a M. Fidelity during translation of the genetic code. - "Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.", 1966, p.671-681.
- W o e s e C.R. The biological significance of the genetic code. Progress in molecular and subcellular biology, 1969, vol.1, p.5-46.
- W o e s e C.R. Codon recognition: the allosteric ribosome hypothesis. - "J. Theoret. Biol.", 1970, vol.26, p.83-88.