

## ИНФОРМОСОМЫ, ВОСТОК И ЗАПАД

© 2021 Т. Pederson

Department of Biochemistry and Molecular Pharmacology, University of Massachusetts Medical School,  
Worcester, MA 01605 USA; e-mail: thoru.pederson@umassmed.edu

Поступила в редакцию 18.04.2021

После доработки 18.04.2021

Принята к публикации 22.04.2021

Хотя Александр Спирин был наиболее известен своими исследованиями рибосом, его более ранние исследования синтеза РНК во время эмбриогенеза позвоночных также были новаторскими. В них он сформулировал идею о том, что информационная РНК существует в виде комплекса с белками. Он назвал эти частицы «информосомами» в основном из-за содержащихся в них видов РНК, намекая на то, что эта форма рибонуклеопротеина может обеспечивать контроль трансляции мРНК. Хотя представление о том, что мРНК образует комплекс с белками, выглядело тогда полностью правдоподобным и было подкреплено значительными данными, тем не менее в некоторых кругах оно было воспринято скептически. Настоящий краткий обзор посвящён этим ранним научным исследованиям Спирина, в нём я излагаю свои представления и предположения, почему результаты этой работы необоснованно долго не принимались.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** информационный РНП, материнская мРНК, регуляция трансляции.

**DOI:** 10.31857/S0320972521090013

### ВВЕДЕНИЕ

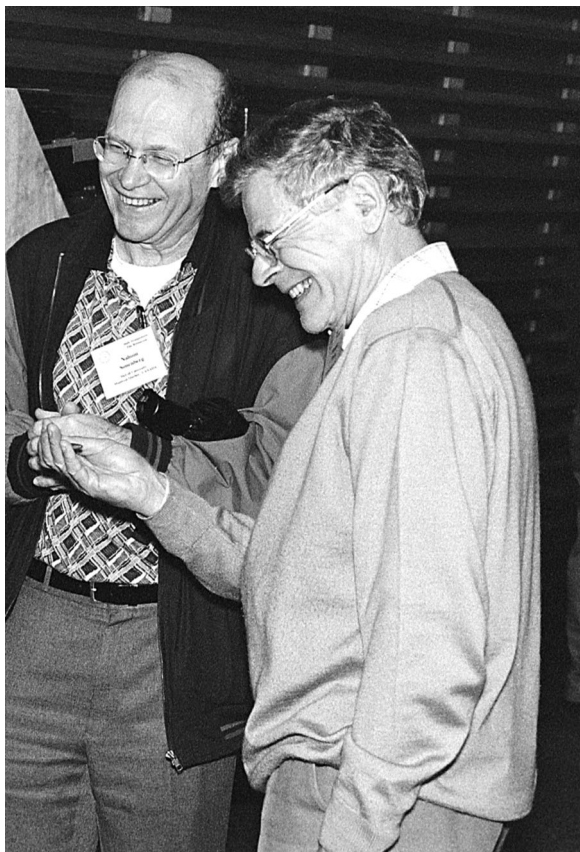
Ранние работы Александра Спирина были посвящены изучению синтеза РНК в эмбрионах рыб. Хотя особенно широкую известность получили его более поздние работы с рибосомами, эти ранние исследования также были плодотворными. В то время большинство работ в этой области проводилось на эмбрионах морского ежа, и, хотя эта система была продуктивной [1], все ведущие деятели эмбриологии признавали её филетическую ограниченность. Их восхищала работа Спирина [2], о которой они были хорошо информированы и в которой основное внимание уделялось оперативности развёртывания сохраненной и новой мРНК во время эмбриогенеза костистых рыб *Misgurnus fossilis* [3, 4].

В ходе этой работы Спирин и его коллеги получили доказательства того, что вновь синтезированная цитоплазматическая РНК была связана с белками. (Попутно они показали, что новые рибосомы строятся только на более поздних стадиях эмбриогенеза, что исключило возможность того, что их меченая РНК могла быть рибосомной РНК.) Рибонуклеопротеиновый статус меченой РНК был подтверждён тремя наблюдениями. Во-первых, эта меченая РНК седиментировала в градиенте сахарозы быстрее, чем депротенинизированная РНК (но медленнее, чем рибосомная, что отслеживалось по УФ-поглощению). Во-вторых, радиоактивная аминокислотная метка соосаждалась совместно с мече-

ной РНК. В-третьих, если предполагаемые частицы цитоплазматических экстрактов подвергались фиксации формальдегидом, меченая РНК имела плотность в градиентах плотности хлорида цезия, соответствующую комплексу РНК–белок, а не свободной РНК.

Спирин и его коллеги опубликовали результаты этой работы в 1964 г. [3, 4], и к тому времени эта идея была подхвачена на Западе [5, 6], и действительно, Спирин приехал в Филадельфию (США), чтобы в 1964–1965 гг. практически проверить свою концепцию информосомы на эмбрионах морских ежей и подтвердить её [7]. Но всего лишь через несколько месяцев после этого была опубликована работа, показавшая, что депротенинизированная РНК, добавленная в экстракт клеток HeLa, связывалась с белком [8], что вызвало скептицизм по поводу любых заявлений об эндогенных комплексах РНК–белок.

Спирин и его коллеги немедленно исследовали это в своей системе и сделали ряд важных выводов. Они обнаружили, что рибосомная РНК *E. coli*, добавленная к цитоплазматическим экстрактам из эмбрионов *M. fossilis*, действительно связалась с белком. Далее они центрифугировали эти комплексы в градиенте сахарозы, фиксировали их формальдегидом с последующим центрифугированием в градиентах плотности CsCl. Тем самым они показали, что «искусственные» комплексы потеряли большую часть своего белка, будучи отделёнными (в градиенте сахарозы) от пула цитоплазматических белков,



Полувековая история мРНК. Нахум Зоненберг и Александр Спири́н, симпозиум по количественной биологии: Рибосома. Колд Спринг Харбор, 2001. Представлено с разрешения архива лаборатории в Колд Спринг Харбор

которые не связались с РНК. Когда же они провели аналогичные эксперименты с эндогенными частицами (информосома), то такой нестабильности они не наблюдали. Эти критические эксперименты, среди прочего, были подробно описаны в статье, основанной на Второй лекции имени сэра Ганса Кребса, которую Спири́н прочитал на 6-м конгрессе Федерации европейских биохимических обществ в Мадриде [9]. Эту статью я рекомендую всем, кто хочет ознакомиться с более подробным содержанием его работ в этой области. Весьма почетное приглашение прочитать кребсовскую лекцию отразило растущее признание работы Спирина в области информосом ещё до того, как сложилась его репутация лидера в области изучения рибосом.

В течение 1971–1975 гг. информационные РНП были обнаружены во многих других системах [10–23], а затем произошёл ключевой, все проясняющий методологический прорыв, а именно, использование УФ-кросслинкинга для фиксации комплексов мРНК–белок в живых клетках [24]. И, как следствие, все сомнения бы-

ли устранены или, по крайней мере, в значительной степени сведены к минимуму. Тем временем начала развиваться и расширяться область трансляционного контроля.

### ЛИЧНАЯ ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Уход из жизни Александра Спирина побудил меня спустя много лет задуматься о его работах по информосомам (тема, из которой я ушёл) с ещё большим восхищением, хотя восхищение они вызывали у меня и раньше. Теперь, оглядываясь назад, я понимаю, как сложилось «дихотомическое» восприятие концепции информосомы. Для эмбриологов представление о том, что часть мРНК «замаскирована» и, таким образом, сохраняется для дальнейшего использования, было очень привлекательным. Но для некоторых ученых на Западе, работавших с клетками HeLa и другими быстро растущими клетками, не содержащими неактивную мРНК, эта концепция была менее актуальна и находилась вне их основного внимания. А у тех молекулярных биологов, которые открыли мРНК в 1961 г. и продолжали анализировать её активность, связанную с рибосомами, не было концептуальной необходимости искать белки, ассоциированные с мРНК. Третью точку зрения я сначала решил не упоминать, но всё же должен это сделать, и это никого не удивит. Даже в 1960-е годы, когда эта работа развивалась, на Западе было много ученых, которые с подозрением относились к работам из России. Тем, кто так не думал, и я в их числе, было больно все это наблюдать. И сейчас мне больно осознавать, что некоторые в моей стране так думали.

Я счастлив, что Александр Сергеевич Спири́н приобрёл уважение в моей стране и во всём мире. В этом номере другие коллеги ярко описывают всё то, что он сделал в области изучения рибосом и для развития молекулярной биологии в Пушкино, Москве, в своей стране и за её пределами. В последний раз я встречался с ним на симпозиуме в Колд Спринг Харборе в 2001 г., где мы с удовольствием делились воспоминаниями об эре информосом/мРНК. Я и все мы всегда будем помнить Александра Сергеевича Спирина за его широту, дальновидность и всестороннюю научную проницательность.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Эта статья не содержит описания исследований с участием людей или животных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pederson, T. (2006) The sea urchin's siren, *Dev. Biol.*, **300**, 9-14, doi: 10.1016/j.ydbio.2006.10.006.
- Davidson, E. H. (1968) *Gene Activity in Early Development*, Academic Press, New York.
- Ajtkhozhin, M. A., Belitsina, N. V., and Spirin, A. S. (1964) Nucleic acids in the early developmental stages of fish embryos (based on the loach *Misgurnis fossilis*), *Biochemistry (Moscow)*, **29**, 169-175.
- Belitsina, N. V., Ajtkhozhin, M. A., Gavrilova, L. P., and Spirin, A. S. (1964) Messenger RNA of differentiating animals cells, *Biochemistry (Moscow)*, **29**, 363-374.
- Henshaw, E. C., Revel, M., and Hiatt, H. H. (1965) A cytoplasmic particle bearing messenger ribonucleic acid in rat liver, *J. Mol. Biol.*, **4**, 241-256, doi: 10.1016/s0022-2836(65)80233-3.
- McConkey, E. H., and Hopkins, J. W. (1965) Subribosomal particles and the transport of messenger RNA in HeLa cells, *J. Mol. Biol.*, **14**, 257-270, doi: 10.1016/s0022-2836(65)80245-5.
- Spirin, A. S., and Nemer, M. (1965) Messenger RNA in early sea-urchin embryos: cytoplasmic particles, *Science (Washington)*, **150**, 214-217, doi: 10.1126/science.150.3693.214.
- Girard, M., and Baltimore, D. (1966) The effect of HeLa cell cytoplasm on the rate of sedimentation of RNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **56**, 999-1002, doi: 10.1073/pnas.56.3.999.
- Spirin, A. S. (1969) The second Hans Krebs lecture: informosomes, *Eur. J. Biochem.*, **10**, 20-35, doi: 10.1111/j.1432-1033.1969.tb00651.x.
- Perry, R. P., and Kelley, D. E. (1968) Messenger RNA-protein complexes and newly synthesized ribosomal subunits: analysis of free particles and components of polyribosomes, *J. Mol. Biol.*, **35**, 37-59, doi: 10.1016/S0022-2836(68)80035-X.
- Burny, A., Huez, G., Marbaix, G., and Chantrenne, H. (1969) On a messenger ribonucleoprotein complex from rabbit reticulocytes, *Biochim. Biophys. Acta*, **190**, 228-231, doi: 10.1016/0005-2787(69)90176-2.
- Cartouzou, G., Poirée, J. C., and Lissitzky, S. (1969) Rapidly-labelled ribonucleic acid-protein complexes of the thyroid tissue, *Eur. J. Biochem.*, **8**, 357-359, doi: 10.1111/j.1432-1033.1969.tb00536.x.
- Lebleu, B., Marbaix, G., Huez, G., Temmerman, J., Burny, A., and Chantrenne, H. (1971) Characterization of the messenger ribonucleoprotein released from reticulocyte polyribosomes by EDTA treatment, *Eur. J. Biochem.*, **19**, 264-269, doi: 10.1111/j.143201033.1971.tb01313.x.
- Morel, C., Kayibanda, B., and Scherrer, K. (1971) Proteins associated with globin messenger RNA in avian erythroblasts: isolation and comparison with the proteins bound to nuclear messenger-like RNA, *FEBS Lett.*, **18**, 84-88, doi: 10.1016/0014-5793(71)80413-1.
- Blobel, G. (1972) Protein tightly bound to globin mRNA, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **47**, 88-95, doi: 10.1016/s0006-291x(72)80014-7.
- Kumar, A., and Lindberg, U. (1972) Characterization of messenger ribonucleoprotein and messenger RNA from KB cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **69**, 681-685, doi: 10.1073/pnas.69.3.681.
- Kwan, S.-W., and Brawerman, G. (1972) A particle associated with the polyadenylate segment in mammalian messenger RNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **69**, 3247-3250, doi: 10.1073/pna.69.11.3247.
- Blobel, G. (1973) A protein of molecular weight 78,000 bound to the polyadenylate region of eukaryotic messenger RNAs, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **70**, 924-928, doi: 10.1073/pnas.70.3.924.
- Bryan, R. N., and Hayashi, M. (1973) Two proteins are bound to most species of polysomal mRNA, *Nat. New Biol.*, **244**, 271-274, doi: 10.1038/newbio244271a0.
- Lindberg, U., and Sundquist, B. (1974) Isolation of messenger ribonucleoproteins from mammalian cells, *J. Mol. Biol.*, **86**, 451-468, doi: 10.1016/0022-2836(74)90030-8.
- Auerbach, S., and Pederson, T. (1975) Phosphorylation of messenger RNA-bound proteins in HeLa cells, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **63**, 149-156, doi: 10.1016/0304-4165(75)90351-7.
- Auerbach, S., and Pederson, T. (1975) Metabolic stability of messenger ribonucleoprotein in HeLa cells, *Biochim. Biophys. Acta*, **395**, 388-391, doi: 10.1016/0005-2787(75)90211-7.
- Kumar, A., and Pederson, T. (1975) Comparison of proteins bound to heterogeneous nuclear RNA and messenger RNA in HeLa cells, *J. Mol. Biol.*, **96**, 353-365, doi: 10.1016/0022-2836(75)90165-5.
- Wagenmakers, A. J. M., Reinders, R. J., and Van Venrooij, W. J. (1980) Cross-linking of mRNA to proteins by irradiation of intact cells with ultraviolet light, *Eur. J. Biochem.*, **112**, 323-330, doi: 10.1111/j.1432-1033.1980.tb04780.x.

## INFORMOSOMES, EAST AND WEST

T. Pederson

*Department of Biochemistry and Molecular Pharmacology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA 01605 USA, E-mail: thoru.pederson@umassmed.edu*

Although Alexander Spirin was most known for his ribosome work, his earlier research on RNA synthesis during vertebrate embryogenesis was also pioneering. There he introduced the idea that messenger RNA exists as a complex with proteins. He named these particles "informosomes", mainly for the RNA species they contained but also hinting that this ribonucleoprotein form might underlie control of the mRNA's translation. Although the notion that mRNA is complexed with proteins was entirely plausible and had considerable supporting data, it was received with skepticism in some quarters. Here I briefly summarize this phase of Spirin's early work and offer my perspectives and speculations on why its acceptance was unduly delayed.

**Keywords:** messenger RNP, maternal mRNA, translational control