

Цитоскелет и факторы элонгации трансляции

Б. С. Негруцкий

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
252143, Киев, ул. Академика Заболотного, 150

Рассмотрено возможное участие эукариотических факторов элонгации в организации и регуляции микротрубочковой и микрофиламентной систем цитоскелета клетки, а также потенциальная роль этих белков в обеспечении координации белкового синтеза и динамики цитоскелета при различных состояниях клетки.

Введение. Обнаруженная в последнее время связь факторов элонгации белкового синтеза с процессами клеточного деления [1—5], роста, развития и старения организма [6—15], онкогенной трансформации [16—19] вызывает значительный интерес. Механизмы, лежащие в основе такой связи, не установлены. Неизвестно, в частности, сопряжена ли вовлеченность факторов элонгации в различные клеточные процессы исключительно с их белок-синтезирующей функцией либо в этих случаях трансляционная активность дополняется проявлением новых, неканонических функций факторов элонгации. Участие данных белков в реорганизации цитоскелета эукариотической клетки является одним из наиболее изученных примеров их неканонической активности [20]. Известны три белковых фактора, участвующих в элонгации полипептидной цепи на эукариотической рибосоме — *EF-1*, состоящий из α -, β - и δ -субъединиц, и моносубъединичные *EF-2* и *EF-3* [21—23]. Поскольку *EF-3* обнаружен исключительно в низших эукариотах, мы ограничимся рассмотрением возможной связи с цитоскелетом общих для всех эукариотических организмов факторов элонгации. В настоящем обзоре обобщены данные о возможном вкладе *EF-1* и *EF-2* в обеспечение динамики цитоскелета, рассмотрены гипотезы об участии факторов элонгации в координировании работы белоксинтезирующего и организующего цитоскелет аппаратов эукариотической клетки.

Взаимодействие факторов элонгации с компонентами цитоскелета. *Взаимодействие с микротрубочками.* Относительно стабильные цитоплаз-

матические микротрубочки исчезают в самом начале М-фазы клеточного цикла. Их место занимают весьма лабильные микротрубочки митотического веретена, скорость роста/распада которых очень велика. Предполагается, что *EF-1 α* участвует в зависимом от клеточного цикла изменении динамики этих компонентов цитоскелета, оказывая воздействие на их размеры и стабильность [24].

Показано, что *EF-1 α* оказывает заметное АТФ-независимое дестабилизирующее действие на микротрубочки *Xenopus* [25]. С другой стороны, *EF-1 α* , по-видимому, обладает и сплетающим микротрубочки *Xenopus* действием *in vitro* [24]. Аналогичный эффект наблюдается в присутствии аналога *EF-1 α* в клетках моркови: добавление этого белка вызывало сплетание микротрубочек, причем этот процесс находился под контролем Ca^{2+} /кальмодулин-чувствительной системы [25]. При микроинъекции *EF-1 α* в фибробласты наблюдалась быстрая и обратимая диссоциация сети микротрубочек [24]. Выдвинуто предположение, что сплетающая и разрушающая микротрубочки реакции конкурентны [24], однако возможные механизмы такой конкуренции неизвестны.

Поскольку молекулы *EF-1 α* , выделенные из яиц морского ежа в интерфазе либо М-фазе, обладают одинаковой специфической активностью, регуляция эффекта этого белка на микротрубочки в ходе клеточного цикла может зависеть от других белков, в частности *EF-1 γ* [24]. Возможная вовлеченность *EF-1 γ* в процессы, связанные с цитоскелетом, подтверждается способностью этого белка взаимодействовать с тубулином [27]. Известно, что *EF-1 γ* фосфорилируется киназой MPF (мульти-

субъединичного белка — регулятора клеточного цикла) в ходе мейоза в ооцитах *Xenopus* [2, 3]. *EF-1 α* может быть одним из структурных компонентов митотического веретена, поскольку этот белок формирует *in vitro* мультикомпонентный комплекс с α -, β - и γ -субъединицами тубулина и белком теплового шока HSP70 [4]. Считается, что такого рода комплексы являются микротрубочковыми центрами формирования митотического веретена.

Взаимодействие с микрофиламентами. Актиновые филаменты — это другой компонент цитоскелета, в регуляцию организации которого может быть вовлечен *EF-1 α* . Этот белок обладает определенным сродством к F-актину ($K_d = 2, 1$ мкМ) [28]. *EF-1 α* проявляет сплетающую F-актин активность в *Dictyostelium*, причем эта активность не зависит от GTP либо GDP [29]. В *Physarum polycephalum* аналогичный *EF-1 α* белок вызывал сплетание актиновых филаментов и микротрубочек [30]. В *Tetrahymena* *EF-1 α* прочно связан с 14 нм филаментами [31], хотя никакого регуляторного действия этого белка на 14 нм филаменты не обнаружено [32]. Показано, что *EF-1 α* характеризуется значительной F-актин-сплетающей активностью в *Tetrahymena*, причем эта активность регулируется Ca^{2+} /кальмодулином [33]. Интересно, что, несмотря на отсутствие прямого влияния GTP и GDP на цитоскелет-ассоциированные функции фактора, *EF-1 α* теряет сродство к кальмодулину в присутствии β - и γ -субъединиц *EF-1* [34], единственная известная до настоящего времени функция которых — ускорение GDP/GTP-обмена в молекуле *EF-1 α* [22]. Поскольку *EF-1 α* из *Trypanosoma brucei*, *Tetrahymena* и ретикулоцитов кролика обладают выраженной способностью связывать кальмодулин в присутствии Ca^{2+} [33, 34], это свойство, по-видимому, является универсальным для *EF-1 α* различного происхождения. Существенная роль Ca^{2+} в организации сети микрофиламентов хорошо известна. Предполагается, что ряд чувствительных к Ca^{2+} актин-связывающих белков (фрагмин, северин, гелсонин, виллин, немышечный α -актинин) регулирует систему микрофиламентов в клетках [35—41]. На основании приведенных выше данных к числу этих белков, вероятно, может быть причислен и *EF-1 α* .

Высказано предположение, что каждая молекула *EF-1 α* имеет единственный сайт связывания F-актина, и сплетание актиновых филаментов вызвано образованием антипараллельных димеров, регулируемых Ca^{2+} и кальмодулином [33]. Косвенные данные свидетельствуют о возможном расположении сайта связывания актина в N-концевой

части молекулы *EF-1 α* [42]. Нельзя, впрочем, исключить того, что эти два эффекта — ассоциация *EF-1 α* со свободными актиновыми филаментами и вызванное *EF-1 α* сплетание актиновых филаментов никак не связаны между собой.

При изучении внутриклеточной локализации *EF-1 α* выяснено, что фактор 1 локализован *in vivo* на пересечениях актиновых филаментов в фибробластах [43] и на актиновых филаментах в *Dictyostelium* [44]. Иммуофлюоресцентная микроскопия показала, что и другой фактор элонгации эукариот, *EF-2*, колокализован с пучками актиновых филаментов [45, 46] в фибробластах, причем такая колокализация сохраняется как при «аресте» клеточного деления, так и при переходе клеток из G_0 -фазы к пролиферации, что, по-видимому, сопровождается реорганизацией цитоскелета [47]. Недавно опубликованные данные седиментационного анализа подтверждают способность *EF-2* взаимодействовать с актином [48]. Интересно, что в отличие от *EF-1 α* связывание *EF-2* с актином весьма зависит от гуанозин-фосфатов. Максимальный стимулирующий связывание эффект был обнаружен в присутствии негидролизуемого аналога GTP — GTP γ S. GTP и GDP обладали менее выраженным стимуляторным действием, тогда как GMP никак не влиял на связывание *EF-2* с актином. На основании ряда данных вполне вероятным представляется участие SH-групп в белок-белковом взаимодействии [48]. Стехиометрия связывания *EF-2*: актин довольно низкая — 0,12:1, с константой диссоциации 0,85 мкМ [48]. Весьма интересно, что *EF-1 α* является конкурентным ингибитором связывания *EF-2* с актином, что указывает на возможность существования в молекуле актина единого либо совпадающего сайта связывания обоих факторов.

Возможные механизмы регуляции взаимодействия факторов элонгации с цитоскелетом. Вопрос о регуляции взаимодействия факторов элонгации с цитоскелетом еще далек от окончательного решения. С одной стороны, в механизме регуляции может участвовать посттрансляционная модификация первичной структуры белков-факторов. С другой стороны, регуляторное значение может иметь также взаимодействие факторов элонгации с другими лигандами и/или определенное изменение внутриклеточных условий. Необходимо отметить, что *EF-1 α* может оказывать на цитоскелет и не прямое, опосредованное, действие, являясь, например, актин-ассоциированным активатором фосфатидилинозитол-4-киназы [49], которая регулирует уровни содержания в клетке фосфатидилинозитол-4-фосфата и фосфатидилинозитол-(4, 5)-бифосфа-

та, в свою очередь, контролирующих «экспонирование» и сшивание актиновых филаментов различными актин-связывающими белками.

Эффект модификации первичной структуры белков. Различные субъединицы *EF-1* подвергаются фосфорилированию самыми различными киназами [2, 50—56]. Специфическими для *EF-1a* модификациями являются метилирование [57—59] и присоединение глицерил-фосфорилэтаноламина к двум остаткам глутаминовой кислоты в структуре белка [59]. Несмотря на разнообразие посттрансляционных модификаций в структуре *EF-1*, их эффект на функции фактора в белковом синтезе не установлен. Это позволяет предположить важность таких модификаций для других функций *EF-1*, в частности, для взаимодействия этого фактора с цитоскелетом.

Модификации *EF-2*, напротив, оказывают существенное влияние на активность фактора в белковом синтезе. His-715 в структуре фактора может быть модифицирован в дифтамид с последующим ADP-рибозилированием [60]. *EF-2* также может быть посттрансляционно фосфорилирован [61]. Поскольку ADP-рибозилирование и фосфорилирование фактора приводят к резкому угнетению белкового синтеза, эти модификации могут иметь решающее значение для регуляции основной функции фактора в белковом синтезе. До настоящего времени не обнаружено влияния ADP-рибозилирования *EF-2* на способность фактора взаимодействовать с цитоскелетом *in vitro* [48]. Однако тот факт, что дифтерийный токсин, вызывающий ADP-рибозилирование *EF-2*, усиливает фрагментацию фибрилл миокарда, свидетельствует о возможной вовлеченности такой модификации *EF-2* в процесс взаимодействия этого белка с цитоскелетом.

Эффект лигандов. Поскольку связывание с GTP или GDP определяет конформацию прокариотических аналогов обоих факторов элонгации, эти лиганды потенциально являются одними из наиболее вероятных низкомолекулярных компонентов, влияющих на ассоциацию *EF-1a* и *EF-2* с цитоскелетом. Однако отсутствие кардинальной зависимости конформации эукариотического фактора *EF-1a* от природы связанного гуанозинфосфата [62] ставит под сомнение важность GTP и GDP для связывания *EF-1a* с цитоскелетом. Действительно, сплетающая F-актин активностью *EF-1a* не зависит от GTP либо GDP в *Dictyostelium* [29] и в *Tetrahymena* [33]. Более того, в *Tetrahymena* обнаружено, что GDP, GTP и его негидролизруемые аналоги не оказывают никакого действия и на связывание *EF-1a* с F-актином [33]. Интересно, что для *EF-2*, существование GTP/GDP-зависимого конформаци-

онного изменения молекулы которого не вызывает к настоящему времени никаких сомнений, обнаружен и выраженный стимуляторный эффект гуанозинфосфатов на связывание фактора с F-актином [48].

Другим низкомолекулярным лигандом, вовлеченным потенциально в регулирование связи эукариотических факторов элонгации с цитоскелетом, может быть Ca^{2+} . Ионы кальция являются кофактором связывания *EF-1a* с регуляторным белком кальмодулином *in vitro* [34]. Ca^{2+} и кальмодулин вызывали в присутствии *EF-1a* сплетание микротрубочек в клетках моркови [26]. Кроме того, *EF-1a* проявлял регулируемую Ca^{2+} /кальмодулином F-актин-сплетающую активность в *Tetrahymena* [33]. Данные о взаимодействии *EF-2* с Ca^{2+} /кальмодулином отсутствуют. Известно только, что этот фактор может фосфорилироваться специфической Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназой [61].

Влияние условий среды. Среди возможных изменений внутриклеточной среды, оказывающих влияние на связывание факторов элонгации с цитоскелетом, можно упомянуть изменения pH и ионной силы клетки. Поскольку *EF-1a* в близкой к нейтральной среде цитоплазмы обладает значительным положительным зарядом (pI 9,0), вполне возможным представляется эффект pH на изменение сродства этого белка к другим клеточным компонентам. Действительно, возрастание pH с 6,2 до 7,8 приводит к диссоциации сплетенных *EF-1a* актиновых филаментов в *Dictyostelium* как в опытах *in vitro*, так и непосредственно в клетках [42]. Значение константы диссоциации комплекса [*EF-1a* — F-актин] возрастает при этом на порядок. Данный эффект pH полностью обратим. Известно, что внутриклеточная алкализация является одним из следствий действия на клетки cAMP [63], что может указывать на роль этого регулятора в качестве первичного сигнала для опосредованной как *EF-1a*, так и другими pH-чувствительными актин-связывающими белками реорганизации цитоскелета. Показано также, что сплетающая F-актин активностью *EF-1a* может зависеть от внутриклеточной ионной силы, причем эффект проявляется уже при незначительном изменении концентрации солей [42]. Данные о том, как влияет изменение внутриклеточных условий на способность *EF-2* взаимодействовать с цитоскелетом, нам неизвестны.

Возможная роль факторов элонгации в координировании процессов организации цитоскелета и белкового синтеза. Поскольку канонической функцией *EF-1* и *EF-2* является их участие в

трансляции мРНК на рибосоме, логично предположить, что факторы элонгации могут участвовать в координированной регуляции динамики цитоскелета и белкового синтеза [20]. Хотя данных, прямо подтверждающих это предположение, пока не получено, существует целый ряд наблюдений, косвенно свидетельствующих о такой возможности.

Так, транспорт мРНК и ее иммобилизация в специфических компартаментах клетки осуществляются на актиновых филаментах и через сеть микротрубочек [64, 65]. Более того, показана трансляция непосредственно связанной с цитоскелетом мРНК [66]. Совместная локализация *EF-1 α* , *EF-2*, рибосом и мРНК на актиновых филаментах *in situ* [43, 67], возможность связывания *EF-1 α* , мРНК и полисом с микротрубочками [25, 26, 68, 69] свидетельствуют о потенциальном значении для белкового синтеза иммобилизации факторов элонгации на компонентах цитоскелета.

Биосинтез белка в эукариотических клетках компарментализован [70]. Функциональное значение существования трансляционных компарментов может заключаться в обеспечении структурного базиса для эффективной работы механизма каналирования (channelling) тРНК в ходе трансляции мРНК на рибосомах [71—74]. Заметное влияние факторов элонгации на полимеризацию/деполимеризацию различных компонентов цитоскелета может, в свою очередь, влиять на структурную организацию трансляционных компарментов. Поскольку транслируемая мРНК часто бывает связана с компонентами цитоскелета, факторы элонгации, способные участвовать в реорганизации цитоскелета, могут быть вовлечены и в регуляцию трансляции таких мРНК.

Интересная гипотеза о связи актин-связывающих и трансляционных функций *EF-1 α* предложена недавно Конделисом, изучавшим рН-зависимость связывания *EF-1 α* с F-актином [42]. Как упоминалось выше, при искусственном повышении внутриклеточного рН (в границах физиологически приемлемых значений) *EF-1 α* теряет способность сшивать актиновые филаменты и переходит в свободную форму. Известно, что искусственное повышение рН само по себе способно стимулировать белковый синтез в клетке [75]. Предположение заключается в том, что стимуляция белкового синтеза при повышении рН может быть прямым следствием увеличения концентрации свободного *EF-1 α* в цитоплазме [42]. Недостатком данной гипотезы является необходимость постулирования исходной недостаточности количества свободного *EF-1 α* в клетке для трансляции, в то время как известно, что внутриклеточная концентрация этого

белка очень высока (1—5 % общего клеточного белка). Можно, однако, предположить, что вследствие практически эквивалентного количества актина и *EF-1 α* в клетке подавляющее большинство молекул *EF-1 α* связано с актиновыми филаментами и не участвует в белковом синтезе. Дальнейшие исследования должны показать, насколько реален подобный механизм сопряжения белок-синтезирующей и организующей цитоскелет функций *EF-1 α* .

Таким образом, изучение неканонической деятельности факторов элонгации, в частности, взаимодействия этих белков с цитоскелетом находится еще в самом начале пути. В ближайшем будущем вполне возможен качественный скачок в понимании как внутриклеточной организации и регуляции биосинтеза белка на уровне цитоскелета, так и роли факторов элонгации в координации процессов белкового синтеза и динамики различных компонентов цитоскелета при росте, развитии и старении эукариотических организмов, в процессах деления и трансформации клеток.

Автор признателен А. В. Ельской за ценные замечания и Министерству науки и технологий Украины — за финансовую поддержку (проект 5.4/73).

Б. С. Негруцкий

Цитоскелет і фактори елонгації трансляції

Резюме

Розглянуто можливу участь еукариотичних факторів елонгації в організації і регуляції микротрубочкової та микروفіламентної систем цитоскелета клітини, а також потенційна роль цих білків у забезпеченні координації білкового синтезу і динаміки цитоскелета за різних станів клітини.

B. S. Negrutskii

Cytoskeleton and translation elongation factors

Summary

Data about possible participation of the eukaryotic elongation factors in the organization and regulation of microtubular and microfilament networks of cellular cytoskeleton are reviewed. Potential role of the factors to co-ordinate protein synthesis and polymerization/depolymerization of cytoskeleton under different cellular conditions is suggested.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ohta K., Toriyama M., Miyazaki M. et al. The mitotic apparatus-associated 51-kDa protein from sea urchin eggs is a GTP-binding protein and is immunologically related to yeast polypeptide elongation factor 1 α // *J. Biol. Chem.*—1990.—265.—P. 3240—3247.
2. Belle R., Derancourt J., Poulhe R. et al. A purified complex from *Xenopus* oocytes contains a p47 protein, an *in vivo* substrate of MPF, and a p30 protein, respectively homologous to elongation factors EF-1 γ and EF-1 β // *FEBS Lett.*—1989.—255.—P. 101—104.

3. Janssen G. M. C., Morales J., Schipper A. et al. A major substrate of maturation promoting factor identified as elongation factor 1 beta gamma delta in *Xenopus laevis* // J. Biol. Chem.—1991.—266.—P. 14885—14888.
4. Marchesi V. T., Ngo N. In vitro assembly of multiprotein complexes containing α , β , and γ tubulin, heat shock protein HSP70, and elongation factor 1 α // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1993.—90.—P. 3028—3032.
5. Mulner-Lorillon O., Cormier P., Cavadore J.-C. et al. Phosphorylation of *Xenopus* elongation factor 1 γ by cdc2 protein kinase: identification of the phosphorylation site // Exp. Cell Res.—1992.—202.—P. 549—551.
6. Sanders J., Maasen J., Möller W. Elongation factor-1 messenger RNA levels in cultured cells are high compared to tissue and are not drastically altered further by oncogenic transformation // Nucl. Acids Res.—1992.—20.—P. 5907—5910.
7. Krieg P. A., Varnum S. M., Wormington W. M., Melton D. A. The mRNA encoding elongation factor 1 α (EF-1 α) is a major transcript at the midblastula transition in *Xenopus* // Dev. Biol.—1989.—133.—P. 93—100.
8. Grant A., Flomen R., Tizard M., Grant D. Differential screening of a human pancreatic adenocarcinoma IgT 11 expression library has identified increased transcription of elongation factor EF-1 α in tumor cells // Int. J. Cancer.—1992.—51.—P. 740—745.
9. Cavallius J., Rattan S. I., Clark B. F. C. Changes in activity and amount of active elongation factor 1 α in aging and immortal human fibroblast cultures // Exp. Gerontol.—1986.—21.—P. 149—157.
10. Shepherd J. C. W., Walldorf U., Hug P., Gehring W. J. Fruit flies with additional expression of the elongation factor EF-1 α live longer // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1989.—86.—P. 7520—7521.
11. Viel A., Dje M. K., Mazabraud A. et al. Thesaurin a, the major protein of *Xenopus laevis* previtellogenic oocytes, present in the 42S particles, is homologous to elongation factor EF-1 α // FEBS Lett.—1989.—223.—P. 232—236.
12. Mattaj J. W., Coppard N. J., Brown R. S. et al. 42Sp48 — the most abundant protein in previtellogenic *Xenopus* oocytes — resembles elongation factor 1 α structurally and functionally // EMBO J.—1987.—6.—P. 2409—2413.
13. Coppard N. J., Poulsen K., Madsen H. O. et al. 42Sp48 in previtellogenic *Xenopus* oocytes is structurally homologous to EF-1 α and may be a stage-specific elongation factor // J. Cell Biol.—1991.—112.—P. 237—243.
14. Deschamps S., Morales J., Mazabraud A. et al. Two forms of elongation factor 1 α (EF-1 α O and 42Sp50) present in oocytes, but absent in somatic cells of *Xenopus laevis* // Ibid.—1991.—114.—P. 1109—1111.
15. Johnson A. D., Krieg P. A. A *Xenopus laevis* gene encoding EF-1 α S, the somatic form of elongation factor 1 α : sequence, structure and identification of regulatory elements required for embryonic transcription // Develop. Genet.—1995.—17.—P. 280—290.
16. Tatsuka M., Mitsui H., Wada M. et al. Elongation factor-1 α gene determines susceptibility to transformation // Nature.—1992.—359.—P. 333—336.
17. Lew Y., Jones D. W., Mars W. M. et al. Expression of elongation factor-1 γ -related sequence in human pancreatic cancer // Pancreas.—1992.—7.—P. 144—152.
18. Mimori K., Mori M., Tanaka S. et al. The overexpression of elongation factor 1 γ mRNA in gastric carcinoma // Cancer.—1995.—75.—P. 1446—1449.
19. Mimori K., Mori M., Inoue H. et al. Elongation factor 1 γ mRNA expression in oesophageal carcinoma // Gut.—1996.—38.—P. 66—70.
20. Condeelis J. Elongation factor 1 α , translation and the cytoskeleton // TIBS.—1995.—20.—P. 171—172.
21. Nygard O., Nilsson L. Translational dynamics. Interactions between the translation factors, tRNA and ribosomes during eukaryotic protein synthesis // Eur. J. Biochem.—1990.—191.—P. 1—17.
22. Merrick W. C. Mechanism and regulation of eukaryotic protein synthesis // Microbiol. Rev.—1992.—56.—P. 291—315.
23. Triana F. J., Nierhaus K. H., Ziehler J., Chakraburty K. Defining the functions of EF-3, a unique elongation factor in low fungi // The translation apparatus / Eds K. Nierhaus et al.—New York: Plenum press, 1993.—P. 327—338.
24. Shina N., Gotoh Y., Nishida E. Microtubule-severing activity in M phase // Trends Cell Biol.—1995.—5.—P. 283—286.
25. Shina N., Gotoh Y., Kubomura N. et al. Microtubule severing by elongation factor 1 α // Science.—1994.—266.—P. 282—285.
26. Durso N. A., Cyr R. J. A calmodulin-sensitive interaction between microtubules and a higher plant homologue of elongation factor-1 α // Plant Cell.—1994.—6.—P. 893—905.
27. Janssen G. M. C., Möller W. Elongation factor 1 $\beta\gamma$ from *Artemia*: purification and properties of its subunits // Eur. J. Biochem.—1988.—171.—P. 119—129.
28. Demma M., Warren V., Hock R. et al. Isolation of an abundant 50.000-dalton actin filament bundling protein from *Dictyostelium amoebae* // J. Biol. Chem.—1990.—265.—P. 2286—2291.
29. Yang F., Demma M., Warren V. et al. Identification of an actin-binding protein from *Dictyostelium* as elongation factor 1 α // Nature.—1991.—347.—P. 494—496.
30. Itano N., Hatano S. F-actin bundling protein from *Physarum polycephalum*: Purification and its capacity for coupling of actin filaments and microtubules // Cell Motil. Cytoskeleton.—1991.—19.—P. 244—254.
31. Numata O. Multifunctional proteins in *Tetrahymena*: 14 nm filament protein/cytrate synthase and translation elongation factor-1 α // Int. Rev. Cytol.—1996.—164.—P. 1—35.
32. Takeda T., Kurawawa Y., Watanabe Y., Numata O. Polymerization of highly purified *Tetrahymena* 14-nm filament protein/cytrate synthase into filaments and its possible role in regulation of enzymatic activity // J. Biochem.—1995.—117.—P. 869—874.
33. Kurawawa Y., Hanyu K., Watanabe Y., Numata O. F-actin bundling activity of *Tetrahymena* elongation factor 1 α is regulated by Ca²⁺/calmodulin // Ibid.—1996.—119.—P. 791—798.
34. Kaur K. J., Ruben L. Protein translation elongation factor-1 α from *Trypanosoma brucei* binds calmodulin // J. Biol. Chem.—1994.—269.—P. 23045—23050.
35. Hasegawa T., Takahashi S., Hayashi H., Hatano S. Fragmin: A calcium ion sensitive regulatory factor on the formation of actin filaments // Biochemistry.—1980.—19.—P. 2677—2683.
36. Giffard R. G., Weeds A. G., Spudich J. A. Ca²⁺-dependent binding of severin to actin: a one-to-one complex is formed // J. Cell Biol.—1984.—98.—P. 1796—1803.
37. Yin H. L., Stosel T. P. Control of cytoplasmic actin gel-sol transformation by gelsolin, a calcium-dependent regulatory protein // Nature.—1979.—281.—P. 583—586.
38. Bretscher A., Weber K. Villin is a major protein of the microvillus cytoskeleton which binds both G and F actin in a calcium-dependent manner // Cell.—1980.—20.—P. 839.
39. Burrige K., Feramisco J. R. Non-muscle α -actinins are calcium-sensitive actin-binding proteins // Nature.—1981.—294.—P. 565—567.
40. Edmonds B. T., Murray J., Condeelis J. pH regulation of the

- F-actin binding properties of Dictyostelium elongation factor 1 α // *J. Biol. Chem.*—1995.—270.—P. 15222—15230.
43. Bassel G., Powers C., Taneja K., Singer R. Single mRNAs visualized by ultrastructural *in situ* hybridization are principally localized at actin filament intersections in fibroblasts // *J. Cell Biol.*—1994.—126.—P. 863—876.
 44. Dharmawardhane S., Demma M., Yang F., Condeelis J. Compartmentalization and actin binding properties of ABP-50: the elongation factor-1 α of *Dictyostelium* // *Cell Motil. Cytoskeleton.*—1991.—20.—P. 279—288.
 45. Shestakova E. A., Motuz L. P., Minin A. A. et al. Some of eukaryotic elongation factor 2 is colocalized with actin microfilament bundles in mouse embryo fibroblasts // *Cell Biol. Int. Rep.*—1991.—15.—P. 1991.
 46. Shestakova E. A., Motuz L. P., Minin A. A., Gavrilova L. P. Study of localization of the protein-synthesizing machinery along actin filament bundles // *Cell Biol. Int.*—1993.—17.—P. 409—416.
 47. Shestakova E. A., Motuz L. P., Gavrilova L. P. Co-localization of components of the protein-synthesizing machinery with the cytoskeleton in G0-arrested cells // *Ibid.*—P. 417—424.
 48. Bektas M., Nurten R., Gurel Z. et al. Interactions of eukaryotic elongation factor 2 with actin: a possible link between protein synthesis machinery and cytoskeleton // *FEBS Lett.*—1994.—356.—P. 89—93.
 49. Yang W., Burkhart W., Cavallius J. et al. Purification and characterization of a phosphatidylinositol 4-kinase activator in carrot cells // *J. Biol. Chem.*—1993.—268.—P. 392—398.
 50. Venema R. C., Peters H. I., Traugh J. A. Phosphorylation of valyl-tRNA synthetase and elongation factor 1 in response to phorbol esters is associated with stimulation of both activities // *Ibid.*—1991.—266.—P. 11993—11998.
 51. Venema R. C., Peters H. I., Traugh J. A. Phosphorylation of elongation factor 1 (EF-1) and valyl-tRNA synthetase by protein kinase C and stimulation of EF-1 activity // *Ibid.*—P. 12574—12580.
 52. Kielbassa K., Muller H.-J., Meyer H. E. et al. Protein kinase Cd-specific phosphorylation of the elongation factor eEF-1 α and an eEF-1 α peptide at threonine 431 // *Ibid.*—1995.—270.—P. 6156—6162.
 53. Janssen G. M. C., Maessen G. D. F., Amons R., Moller W. Phosphorylation of elongation factor 1 β by an endogenous kinase affects its catalytic nucleotide exchange activity // *Ibid.*—1998.—263.—P. 11063—11066.
 54. Chen C. J., Traugh J. A. Expression of recombinant elongation factor 1 β from rabbit in *Escherichia coli*. Phosphorylation by casein kinase II // *Biochim. et biophys. acta.*—1995.—1264.—P. 303—311.
 55. Palen E., Venema R. C., Chang Y-W. E., Traugh J. A. GDP as a regulator of phosphorylation of elongation factor 1 by casein kinase II // *Biochemistry.*—1994.—3.—P. 8515—8520.
 56. Peters H. I., Chang Y. W., Traugh J. A. Phosphorylation of elongation factor 1 (EF-1) by protein kinase C stimulates GDP/GTP-exchange activity // *Eur. J. Biochem.*—1995.—234.—P. 550—556.
 57. Van Hemert F. I., Amons R., Pluijms W. et al. The primary structure of elongation factor EF-1 α from the brine shrimp *Artemia* // *EMBO J.*—1984.—3.—P. 1109.
 58. Coppard N. J., Clark B. F. C., Cramer F. Methylation of elongation factor 1 α in mouse 3T3B and 3T3B/SV40 cells // *FEBS Lett.*—1983.—164.—P. 330.
 59. Dever T. E., Costello C. E., Owens C. L., Merrick W. C. Location of seven posttranslational modifications in rabbit EF-1 α including dimethyllysine, trimethyllysine and glycerylphosphorylethanolamine // *J. Biol. Chem.*—1989.—264.—P. 20518.
 60. Riis B., Rattan S. I. S., Clark B. F. C., Merrick W. C. Eukaryotic protein elongation factors // *TIBS.*—1990.—15.—P. 420—424.
 61. Ryazanov A. G., Shestakova E. A., Natapov P. G. Phosphorylation of elongation factor 2 by EF-2 kinase affects rate of translation // *Nature.*—1988.—334.—P. 170—173.
 62. Van Damme H. T. F., Amons R., Möller W. Identification of the sites in the eukaryotic elongation factor 1 α involved in the binding of elongation factor 1 β and aminoacyl-tRNA // *Eur. J. Biochem.*—1992.—207.—P. 1025—1034.
 63. Van Duijn B., Inouye K. Regulation of movement speed by intracellular pH during *Dictyostelium discoideum* chemotaxis // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1991.—88.—P. 4951—4955.
 64. Agutter P. Role of cytoskeleton in nucleocytoplasmic RNA and protein distributions // *Biochem. Soc. Trans.*—1991.—19.—P. 1094—1098.
 65. St. Johnston D. The intracellular localization of messenger RNAs // *Cell.*—1995.—81.—P. 161—170.
 66. Biegel D., Pachter J. S. mRNA association with the cytoskeletal framework likely represents a physiological binding event // *J. Cell. Biochem.*—1992.—48.—P. 98—106.
 67. Hesketh J. E., Horne Z., Campbell G. P. Immunohistochemical evidence for an association of ribosomes with microfilaments in 3T3 fibroblasts // *Cell Biol. Int. Rep.*—1991.—15.—P. 141—150.
 68. Hesketh J. P., Pryme J. F. Interaction between mRNA, ribosomes and the cytoskeleton // *Biochem. J.*—1991.—277.—P. 1—10.
 69. Litman P., Barg J., Ginzburg J. Microtubules are involved in the localization of tau mRNA in primary neuronal cell cultures // *Neuron.*—1994.—13.—P. 1463—1474.
 70. Ryazanov A. G., Ovchinnikov L. P., Spirin A. S. Development of structural organization of protein-synthesizing machinery from prokaryotes to eukaryotes // *Biosystems.*—1987.—20.—P. 275—288.
 71. Negrutskii B. S., Deutscher M. P. Channeling of aminoacyl-tRNA for protein synthesis *in vivo* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1991.—88.—P. 4991—4995.
 72. Negrutskii B. S., Deutscher M. P. A sequestered pool of aminoacyl-tRNA in mammalian cells // *Ibid.*—1992.—89.—P. 3601—3604.
 73. Negrutskii B. S., Stapulionis R., Deutscher M. P. Supramolecular organization of the mammalian translation system // *Ibid.*—1994.—91.—P. 964—968.
 74. Stapulionis R., Deutscher M. P. A channeled tRNA cycle during mammalian protein synthesis // *Ibid.*—1995.—92.—P. 7158—7161.
 75. Grinstein S., Rotin D., Mason M. J. Na⁺—H⁺ exchange and growth factor induced cytosolic pH changes. Role in cellular proliferation // *Biochim. et biophys. acta.*—1989.—988.—P. 73—97.

Поступила в редакцию 03.04.97