

ОБЪЕДИНЕННЫЙ
ИНСТИТУТ
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
ДУБНА

Φ 177

P19-88-836

Ч.Файси

**О ВОЗМОЖНОЙ СВЯЗИ МУТАГЕНЕЗА
С АКТИВНОСТЬЮ ГЕНОВ**

Направлено в журнал
"Успехи современной биологии"

1988

Гипотезу о том, что мутабельность - величина переменная и зависит от условий внешней среды, впервые сформулировали Керкис/8,9/ и Лобашев/11/ более 40 лет назад. Систематические исследования таких явлений начали появляться 15 лет назад в работах, посвященных генетическим эффектам дисбаланса пулов нуклеотидов/34/.

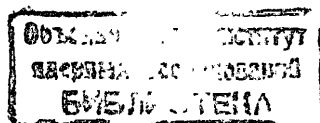
В ходе исследования темпов спонтанного ревертирования ауксотрофных по аденину дрожжей мы заметили, что темп локусного ревертирования сильно зависит от концентрации аденина в питательной среде, частота же супрессорных реверсий почти постоянна/5,10/. Аналогично, частота спонтанной реверсии к прототрофности по лейцину у ауксотрофных по лейцину и лизину дрожжей зависит от концентрации лейцина, а частота реверсии лизинового гена при этом не меняется/15/.

Подобное явление может быть результатом селективного преимущества ауксотрофов над прототрофами/18/ или разности скоростей роста/39/. Но в нашем случае подобные причины могли быть исключены. Гипотеза дисбаланса предшественников ДНК также не объясняет обнаруженных закономерностей, поскольку в случае с лейцином дисбаланс не создавался/15/.

Ближе всего к этим фактам стоит старое наблюдение Клавилье/24,51/. Мутация в гене *ad3* дрожжей приводит к ауксотрофности и по аденину и по гистидину. В диплоидных клетках гистидин ингибирует конверсию мутантного гена, приводящую к прототрофности по обоим метаболитам /при этом не влияет на треониновый ген/. Но в нашем случае речь идет не о конверсии, а о генной мутации /мы работали с гаплоидными клетками, и с миссенс-мутациями/.

При попытке как-то объяснить этот феномен, возникла и такая гипотеза: избыток некоторого метаболита в среде подавляет активность тех генов, которые участвуют в синтезе данного метаболита. Активные же гены мутируют более часто, чем неработающие/5,10/.

Гипотеза звучит заманчиво и правдоподобно. Если она верна, это затрагивает широкий круг генетических и эволюционных проблем. Но ее пока не удалось подтвердить непосредственными экспериментальными данными. Поэтому мы искали в литературе все то, что имеет какое-то отношение к этому вопросу:



- зависимость активности генов от внешней среды;
- различия между работающими и неработающими генами /в конформации, в химических модификациях и т.д./;
- влияние активности гена на чувствительность данного участка ДНК и на протекающие на ней другие процессы /репарация, репликация, .../;
- намеки на связь мутаций с активностью генов.

ИЗБЫТОК КОНЕЧНОГО ПРОДУКТА ПОДАВЛЯЕТ АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТА/ГЕНА

Это - давно и твердо установленный факт для ряда генов.

Большая концентрация какого-то метаболита вызывает в клетке изменения, направленные на уменьшение его концентрации. Изменения могут быть чисто биохимическими или же генетическими. Примеров тому множество. Здесь мы приводим лишь некоторые, в основном относящиеся к дрожжам и к тем генам, с которыми мы работали.

Продукт биохимической реакции может ингибировать фермент, его производящий. Много таких примеров можно найти в любой книге по кинетике ферментов.

Более высокий уровень регуляции биохимической активности клетки состоит в том, что метаболит ингибирует первый фермент /или один из первых/ своего пути биосинтеза. Например, у дрожжей аденин /более точно, АМФ/ ингибирует ФРПФ-амидотрансферазу, являющуюся первым ферментом пути биосинтеза пуринов^{/63/}. Точно так же лейцин ингибирует фермент α -изопротилмалатсинтазу, которая является первым ферментом пути биосинтеза лейцина^{/64/}.

Обычно после связывания субстрата комплекс фермент - субстрат более стабилен, чем свободный фермент. Так как при уменьшении активности первого фермента метаболического пути остальные ферменты будут лишены своих субстратов /продуктов предшествующих реакций/, то тем самым они легче разрушаются, их количество уменьшается, и метаболический путь еще больше затормаживается. Такое положение наблюдается на пути биосинтеза пуринов у дрожжей. Ферменты АИР-карбоксилаза и САИКАР-синтетаза в отсутствие своих субстратов подвергаются повышенной протеолитической деградации. К снижению концентрации этих субстратов приводит высокая концентрация аденина в культуральной среде^{/3,13/}. Подобным образом увеличение внутриклеточного пула лейцина приводит к возрастанию *in vivo* стабильности фермента α -изопротилмалатсинтазы /первого фермента биосинтеза лейцина/^{/22/}.

Избыток метаболита может приводить к снижению активности ферментов пути своего биосинтеза не только ингибируя фермент, но и путем репрессирования генов, их кодирующих. Так, у дрожжей избыток аденина репрессирует ген ADE4, кодирующий первый фермент пути биосинтеза пуринов - ФРПФ-амидотрансферазу^{/37/}. Эта репрессия происходит на уровне транскрипции^{/53/}. Присутствующий в среде лейцин репрессирует гены LEU1 и LEU2 /их продукты: ферменты α -изопротилмалатизомераза и β -изопротилмалатдигидрогеназа/^{16,64/}, даже когда ген LEU2 перенесен на другую хромосому^{/44/}.

Существуют комплементарные к вышеупомянутым схемы регуляции концентрации метаболитов в клетке: метаболит может активировать фермент, расщепляющий его самого, и/или может дерепрессировать гены, кодирующие ферменты, использующие этот метаболит в качестве субстрата. Примером такой регуляции является лактозный оперон *Escherichia coli*: лактозный репрессор находится под контролем небольшой углеводной молекулы аллолактозы, которая образуется в клетке в присутствии лактозы. Таким образом, бактерия производит ферменты, необходимые для расщепления лактозы, только тогда, когда в клетке присутствует лактоза^{/1, стр.263/}.

Кроме такой специфической регуляции, существует также "общая регуляция", когда высокая концентрация какого-то метаболита влияет не только на свой путь биосинтеза, но и на некоторые другие метаболические пути. Ярким примером такой регуляции является координация путей биосинтеза аминокислот у дрожжей^{/40/}. Другим примером такого рода регуляции является каталитическая репрессия, адаптирующая ферментативную систему к энергетически наиболее выгодному использованию источников углерода: источники углерода, которые могут быть деградированы путем простого гликолиза /напр., глюкоза/, репрессируют синтез ферментов, связанных с использованием менее выгодных источников углерода^{/79/}.

Активность гена, по-видимому, может иметь три уровня: полностью репрессированный ген; нерепрессированный, но и не экспрессированный ген; и, наконец, активно экспрессированный ген^{/49; 1, стр.275/}. Известно также, что контроль синтеза белка может происходить на уровне транскрипции или трансляции^{/68/}, а у эукариот также на уровне процессинга, транспорта и деградации мРНК^{/1, стр.261/}. Существуют и другие пути контроля экспрессии: транслокация гена в активно транскрибируемую область генома, как, например, для гена типа спаривания у дрожжей^{/69/}, или генов антител в лимфоцитах^{/61/}; или регулируемая смена σ -фактора, и тем самым изменение промоторной специфичности полимеразы^{/70/}.

Из этих механизмов трансляция тоже подвержена ингибированию своим продуктом: у *E. coli* рибосомальный белок L1 ингибирует трансляцию мРНК, считываемого с того гена, где записан код этого белка^{/77/} /белок присоединяется к 5'-концу своей мРНК^{/1, стр.146/}.

АКТИВНОСТЬ И КОНФОРМАЦИЯ ГЕНА

При работе гена /при его транскрипции/ ДНК должна в определенном смысле раскрыться, стать доступной для ферментов транскрипции. Поэтому конформация транскрибируемого, активного участка генома будет отличаться от конформации остальной ДНК^{/72; 6, стр.192; 1, стр.271/}.

Первое доказательство отличия структуры активных генов от структуры нетранскрибируемых генов было получено с помощью деоксирибонуклеазы-I /ДНазы-I/. Оказалось, что транскрибируемые гены более чувствительны к атаке ДНазой-I, чем нетранскрибируемые^{/30, 71/}. При этом и транскрибируемая, и нетранскрибируемая нити ДНК расщепляются^{/71/}. Но чувствительность эта не связана с актуально протекающей транскрипцией, а характеризует транскрипционный потенциал данной клетки: гены, которые транскрибируются в интерфазе, более чувствительны к атаке ДНазой-I даже в метафазе^{/33, 73/}. После температурного шока у дрозофилы включаются новые гены и выключаются те, которые были активны до шока. Но их ДНаза-I-чувствительность не меняется^{/19/}. Более того, глобиновые гены эритроцитов курицы сохраняют чувствительную конформацию и во взрослой особи, когда синтез РНК уже прекратился^{/71/}. Естественно, что такая чувствительность не зависит от того, с какой частотой транскрибируется ген^{/31/}. Чувствительные области с большой точностью соответствуют активным генам: даже соседние гены различаются по чувствительности, если один из них транскрибируется, а другой нет: ДНаза-I-чувствительная конформация связана с присутствием определенных белков /из группы белков высокой подвижности HMG-14 и HMG-17/. При репликации чувствительная конфигурация передается заново синтезированной ДНК^{/32/}.

Эти активные гены также недометилованы, и часто содержат ДНаза-I-сверхчувствительные сайты /где ДНаза-I может вызвать двунитевой разрыв^{/38, 59/}. У дрозофилы ДНаза-I-сверхчувствительные сайты расположены у 5'-концов генов температурного шока, и могут представлять собой сайты узнавания для регуляторных молекул^{/74/}. Было также показано, что первый надрез ДНазой-I в 25 раз чаще приходится на активный ген^{/78/}.

К сожалению, у дрожжей нет различий в чувствительности к ДНазе-I /т.к. практически весь геном транскрибируется^{/27/}.

Потенциально активный хроматин селективно чувствителен также к ДНазе-II^{/20,36/} и к микрококковой нуклеазе^{/17,58,60,62/}.

Соляное фракционирование тоже различает активные и неактивные гены: нуклеосомы, растворимые при низких концентрациях соли, оказываются обогащенными транскрипционно-компетентными последовательностями^{/62/}.

Наблюдаемая в микроскоп картина дисков в политенных хромосомах дрозофилы в разных линиях, тканях или стадиях развития варьирует параллельно с транскрипционной активностью клеток: деконденсированные участки соответствуют активному хроматину^{/4/}. "Коэффициент улакованности" ДНК /packing ratio/ также выше для нетранскрибируемого хроматина^{/29/}.

В выборе активной или неактивной конформации важную роль играют хромосомные белки. Гистон H6 расположен преимущественно в активных участках хроматина форели^{/48/}. У дрозофилы при умеренной транскрипции удаляется с ДНК гистон H1, а при интенсивной транскрипции - все гистоны, что приводит к декомпактизации ДНК^{/12/}. Добавление определенной фракции негистоновых хромосомных белков из S-фазных HeLa клеток к диссоциированному препарату хромосом непролиферирующих клеток человека или мыши делает гистоновые гены доступными для транскрипции^{/67/}.

На голой вирусной ДНК транскрипция *in vitro* идет в обратном направлении, чем на нуклеопротеине или *in vivo*^{/42/}. С другой стороны, Марушиге^{/54/} нашел, что транскрипция идет хуже, если темплатом является хроматин, чем на лишенной белков ДНК. К увеличению транскрипции приводит также ацетилирование гистонов. Но в клетке темплатно-активная часть хроматина не обогащена ацетилированными гистонами. Марушиге приходит к выводу, что транскрипцию гена включает другой механизм, а ацетилирование гистонов регулирует скорость транскрипции.

Суперспирализация также причастна к поддержанию активной конформации. В *E. coli* скорость *in vitro* транскрипции больше, если в качестве темплата используется суперспирализованная ДНК, чем в случае расплетенной ДНК^{/35/}. У дрозофилы для транскрипции необходимо постоянное присутствие топоизомеразы-II. А в эритроцитах курицы гены β -глобинов потеряют свою ДНаза-I-чувствительность, если добавить новобицин, являющийся ингибитором топоизомеразы-II^{/57/}.

На дрозофиле также было показано, что Z-ДНК находится в транскрипционно-активных участках ДНК, но не во всех таких участках^{/47/}.

АКТИВНОСТЬ ГЕНА И СТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНА/КЛЕТКИ

Если при транскрипции ген принимает специфическую конформацию, как бы раскрывается, то она должна по-иному реагировать также на разнообразные внешние воздействия, не только на уже упомянутую нуклеазную атаку. Работающий ген может быть более или менее чувствителен к летальным или мутагенным воздействиям, или как-то иначе проявлять свое отличие от неработающих генов. В литературе действительно могут быть найдены разрозненные свидетельства таких отличий.

Гены галактозного оперона *Escherichia coli* в репрессированном состоянии более чувствительны к инактивирующему влиянию ультрафиолетового облучения, чем в дерепрессированном^{/45/}. Это было показано как индукцией генов /галактокиназы и β -галактозидазы/, так и сравнением конститутивных и индуцибельных штаммов. В то же время фотореактивация УФ-инактивации возможна лишь при отсутствии индуктора^{/46/}.

Довольно запоздалое подтверждение этих наблюдений пришло в результате исследования клеток млекопитающих. Ханавалт с сотрудниками показали, что УФ-индуцированные пиримидиновые димеры быстрее и более полно удаляются из транскрипционно активных генов, чем из нетранскрибируемых. В одной серии экспериментов сравнивались два мышинных протоонкогена: экспрессируемый *c-ab1* и транскрипционно неактивный локус *c-mos*^{/52/}. В другой сравнили человеческий ген дигидрофолатредуктазы с нетранскрибируемой повторяющейся последовательностью α ДНК, а также с тотальной клеточной ДНК^{/55/}.

Более того, они же показали, что быстрое удаление пиримидиновых димеров происходит именно с той нити, с которой происходит и транскрипция, а на комплементарной нити вырезание идет с такой же скоростью, как на нетранскрибируемых участках^{/56/}. Эта работа проводилась на культивированных клетках хомяка и человека, с геном дигидрофолатредуктазы /ДГФР/. Речь здесь идет не о каком-то /мистическом/ различии двух нитей, а именно об отличии транскрибируемых и нетранскрибируемых участков ДНК. В 5'-фланкирующей области человеческого гена дигидрофолатредуктазы существует другая единица транскрипции, которая транскрибируется в противоположном направлении. Так вот в этой области пиримидиновые димеры удаляются быстрее с нити, противоположной нити гена ДГФР. Эти данные естественным образом наводят на мысль о том, что может существовать репарация, связанная с транскрипцией. Но это пока лишь предположение.

Здесь же можно упомянуть интересное наблюдение^{/43/}, что плаزمид *pVH5*, носящая триптофановый оперон, становится менее

стабильной, если оперон дерепрессуруется с помощью 3-бетаин-долакриловой кислоты, являющейся аналогом триптофана.

В мышинной миеломе гены μ и $\gamma 1$ цепей иммуноглобулина делетируются из экспрессированной хромосомы и сохраняются в неэкспрессированной хромосоме. Ген цепи $\gamma 2$ перестраивается в экспрессированном аллеле, и остается неизменным в неэкспрессированном^{/76/}. С этим согласуется и предположение о том, что транскрипционная активность может быть предпосылкой /необходимым условием?/ рекомбинации^{/61/}.

АКТИВНОСТЬ ГЕНА И МУТАГЕНЕЗ

Темпы индуцированного мутагенеза тоже оказались в некоторых случаях зависимы от активности генов.

При воздействии УФ и диэтилсульфата дерепрессированные клетки *E. coli* с мутантной щелочной фосфатазой чаще ревертируют, чем репрессированные: в логарифмической фазе в 2 раза чаще, а в стационарных условиях в 15-20 раз^{/50/}.

У *E. coli* под действием мутагена ICR-191 некоторые мутанты *Lac⁻* со сдвигом рамки считывания ревертируют в два раза чаще в присутствии *lac*-индуктора, чем в его отсутствие^{/41/}. В нереплицирующихся клетках *E. coli* алкилирующие агенты тоже вызывают в несколько раз более высокую частоту ревертирования точковых мутаций в индуцированном гене β -галактозидазы, чем в неиндуцированном^{/21/}. Напротив, ревертирование под влиянием аналогов оснований и γ -облучения происходит с одинаковой частотой как в активных, так и в неактивных генах. В спонтанной реверсии тоже нет значимого различия.

У конститутивного мутанта гистидинового оперона *Salmonella typhimurium* скорость УФ-индуцированной реверсии к прототрофности по гистиниду в 5-8 раз выше, чем у штамма с оператором дикого типа /при этом оперон дерепрессирован в 15 раз/^{/65/}. В то же время частота мутаций к стрептомицин-устойчивости не менялась.

О спонтанном мутагенезе в этом аспекте практически ничего нет в литературе. Правда, Савич и Каназир^{/65/} наблюдали некоторое повышение спонтанного ревертирования некоторых мутаций сдвига рамки у оператор-конститутивного мутанта *Salmonella*. Но это повышение не слишком велико / < 80%/, наблюдается не для всех мутаций сдвига рамки, и, вдобавок, различия получаются при сравнении разных штаммов /где, возможно, разный генетический фон/. Они же ссылаются на одну работу^{/25/}, в которой якобы была найдена повышенная частота спонтанного ревертирования некоторых триптофановых мутантов в штаммах с конститутив-

но дерепрессированным триптофановым опероном. Но эта их ссылка неточна, и оригинальную статью найти не удалось.

Наши коллеги провели опыты для проверки возможной зависимости спонтанной мутабельности от активности генов. Частота прямых мутаций гена *LYS2* у *Saccharomyces cerevisiae* не менялась при индукции /в 7 раз/ 3-амино-1,2,4-триазолом/15/. При индукции же *lac*-оперона *E. coli* индуктором MTG число клеток с прямой мутацией в *lac*-опероне возросло только на 10% в логарифмической фазе культуры, но в 3,5 раз - в стационарной фазе/27/.

Эта статья была уже написана, когда появилась примечательная работа Кернса и др./23/, см. также/66/. В ней приведены результаты экспериментов, наводящие авторов на мысль о том, что в клетках могут существовать механизмы, позволяющие выбирать мутации, которые будут происходить. Реверсия амбер-мутации в гене *lacZ* у *Escherichia coli* на селективной среде происходит только тогда, когда там присутствует лактоза. Ее в этой роли не может заменить даже IPTG, негидролизуемый индуктор лактозного оперона. На мутацию по устойчивости к валину присутствие лактозы влияния не оказывает.

В другой серии экспериментов использовали специально сконструированный штамм *E. coli*, в котором *araC*, контролирующий арабинозный оперон, расположен вверх /upstream/ над *lacZ*, и отделен от него коротким сегментом ДНК бактериофага μ , содержащим терминирующий сигнал. Если этот μ -сегмент удаляется, то штамм может расти на лактозе в присутствии арабинозы. Такое удаление происходит только на средах с лактозой и арабинозой.

Еще один пример - это активация скрытых /cryptic/ генов. *E. coli* с делецией гена *lacZ* может использовать лактозу, если активируется скрытый ген *ebgA⁰*. Для этого нужно не меньше двух мутаций. Тем не менее, такая активация происходит на среде, содержащей лактозу.

Все эти результаты не являются прямым доказательством связи мутагенеза с активностью гена. Особенно противоречащей сказанному кажется роль IPTG. Но эти данные явно указывают на то, что изменениям подвержены именно те гены, которые как-то связаны с селективным давлением среды. А рассуждения авторов о различных механизмах, могущих обуславливать наблюдаемые явления, хотя и выраженные в терминах обратной транскрипции отличившихся в синтезе нужных белков мРНК, по существу означают фиксацию изменений именно в работающих в данный момент генах.

Довольно отдаленные, опосредованные намеки содержатся еще в некоторых сообщениях. Во-первых, фаг λ мутирует в 100 раз чаще при воспроизведении в литическом цикле, чем в состоянии профага/26; 6, стр.165/, и это может быть интерпретировано так,

что фаговые гены включаются только в литическом цикле, а в состоянии профага они молчат /и потому реже мутируют/. Во-вторых, было выяснено, что частота мутирования различна на двух нитях ДНК, ведущей и отстающей/75/. Это показано путем сравнения гомологичных участков ДНК близких видов /человека и обезьян/, и авторы однозначно связывают его с тем, что механизмы репликации двух нитей ДНК различны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Если окажется, что темпы спонтанного мутирования активно работающих генов действительно выше, чем неработающих, это будет означать, что как в эксперименте, так и в природе, мутационные спектры отражают функциональное состояние генома организмов при разных условиях их обитания/5/. Такая зависимость имела бы существенное значение не только для уточнения механизмов мутагенеза, но и для общей теории эволюции/41/, тем более, что эволюционисты уже предсказывали, что для успешного действия отбора должен существовать механизм изменения скорости мутаций, обеспечивающий ее увеличение в неблагоприятных условиях и замедление в благоприятных/14/. И даже допустили, что такое изменение затрагивает только небольшую часть генов в геномах/28/.

Известен, да и то в самых общих чертах, только один механизм, связывающий работу генетической системы с условиями существования - клеточный стресс/7/.

Наша гипотеза, таким образом, конкретизирует этот механизм изменения скорости мутаций.

Автор благодарит В.И.Корогодина, А.И.Чепурного и В.Л.Корогодину за полезные обсуждения и постоянный интерес к работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбертс Б. и др. - Молекулярная биология клетки, т.2. М.: Мир, 1986.
2. Амиртаев К.Г. и др. - ОИЯИ, Р19-88-191, Дубна, 1988.
3. Дрейлиня Д.Э. - Изучение активности АИР-карбоксилазы и ФРФП-амидотрансферазы у штаммов дрожжей, несущих мутации, затрагивающие биосинтез пуринов *de novo*. Автореферат диссертации на соискание уч. ст. канд. биол. наук. Л.: изд. ЛГУ, 1984.
4. Жимулев И.Ф., Беляева Е.С. - Генетика, 1977, 13, №8, с.1398.

5. Ильина В.Л., Корогодин В.И., Файси Ч. - Генетика, 1987, 23, №4, с.637.
6. Инге-Вечтомов С.Г. - Введение в молекулярную генетику. М.: Высшая школа, 1983.
7. Календо Г.С. - Успехи совр. биол., 1972, 73, №1, с.59.
8. Керкис Ю.Я. - Доклады АН СССР, 1939, 24, №4, с.388.
9. Керкис Ю.Я. - Успехи совр. биол., 1940, 12, №1, с.143.
10. Корогодин В.И. и др. - ОИЯИ, P19-88-351, Дубна, 1988.
11. Лобашев М.Е. - Вестник Ленинградского ун-та, 1947, №8, с.10.
12. Преображенская О.В. и др. - Молекулярная биология, 1984, 18, вып. 1, с.8.
13. Фундули А.Х. - Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. канд. биол. наук. Л.: изд. ЛГУ, 1981.
14. Чайковский Ю.В. - Генетика, 1977, 13, №8, с.1467.
15. Чепурной А.И., Михова-Ценова Н. - Препринт ОИЯИ P19-88-333, Дубна, 1988.
16. Andreadis A. et al. - J. Biol. Chem., 1984, 259, No.13, p.8059.
17. Bellard M., Gannon F., Chambon P. - Cold Spring Harbor Symp. Quant Biol., 1978, 42, Part 2, p.779.
18. Berg C.M. - J. Bacteriol, 1971, 106, No.3, p.797.
19. Biesmann H. et al. - Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1978, 42, Part 2, p.829.
20. Bonner J. et al. - Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1978, 42, Part 2, p.851.
21. Brock R.D. - Mutation Res, 1971, 11, p.181.
22. Brown H.D., Satyanarayana T., Umbarger H.E. - J. Bacteriol, 1975, 121, No.3, p.959.
23. Cairns J., Overbaugh J., Miller S. - Nature, 1988, 335, No.6186, p.142.
24. Clavilier L., Luzzati M., Slonimski P.P. - Comp. Rend. Soc. Biol. (Paris), 1960, 154, p.1970.
25. Cordaro J.C., Balbinder E. - Bact. Proc. GP, 1967, 15, p.51. По другому источнику: Bact. Proc., 1967, 1967, p.51.
26. Dove W.F. - Ann. Rev. Genetics, 1961, 2, p.305.
27. Fangman W.L., Zakian V.A. - In: The Molecular Biology of the Yeast Saccharomyces, vol. 1: Life Cycle and Inheritance. CSH Lab., 1981, p.27.
28. Fitch W.M. - Evolution, 1982, 36, No.6, p.1132.
29. Foe V.E. - Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1978, 42, Part 2, p.723.
30. Garel A., Axel R. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1976, 73, No.11, p.3966.
31. Garel A., Zolan M., Axel R. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1977, 74, No.11, p.4867.
32. Gazit B. et al. - Science, 1982, 217, p.648.
33. Gazit B., Panet A., Cedar H. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1980, 77, No.4, p.1787.
34. Genetic consequences of nucleotide pool imbalance (Ed. F.J. de Serres), Plenum Publ. Co., New York, 1985.
35. Giorno R. et al. - J. Mol. Biol., 1975, 96, No.2, p.217.
36. Gottesfeld J.M., Murphy R.F., Bonner J. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1975, 72, p.4404.
37. Gross T.S., Woods R.A. - Heredity, 1972, 28, Part 2, p.275.
38. Groudine M., Eisenman R., Weintraub H. - Nature, 1981, 292, No.5821, p.311.
39. Guthrie R. - J. Bacteriol., 1949, 57, p.39.
40. Henry S.A., Klig L.S., Loewy B.S. - Ann. Rev. Genet., 1984, 18, p.207.
41. Herman R.K., Dworkin N.B. - J. Bacteriol, 1971, 106, No.2, p.543.
42. Jakobovits E.B. et al. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1980, 77, No.11, p.6556.
43. Kim S.H., Ryu D. - Biotechnol. Bioeng, 1984, 26, p.497.
44. Kohlhaw G.B. et al. - J. Bacteriol, 1980, 144, No.2, p.852.
45. Kölsch E., Starlinger P. - Z. Vererbungsl., 1965, 96, p.297.
46. Kölsch E., Starlinger P. - Z. Vererbungsl., 1965, 96, p.304.
47. Lancillotti F. et al. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1987, 84, p.1560.
48. Levy W.B. et al. - Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1978, 42, Part 2, p.793.
49. Lohr D. - Nucl. Acids Res., 1984, 12, No.22, p.8457.
50. Lipschutz R., Falk R., Avigad C. - Israel J. Medical Sci., 1965, 1, No.2, p.323.
51. Luzzati M., Clavilier L., Péré G. - Genetics Today. Proc. XI Int. Congr. Genetics, Pergamon Press, Oxford, 1963, v.1, p.40.
52. Madhani H.D., Bohr V.A., Hanawalt P.C. - Cell, 1986, 45, p.417.
53. Mäntsälä P., Zalkin H. - J. Biol. Chem., 1984, 259, No.13, p.8478.
54. Marushige K. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1976, 73, No.11, p.3937.
55. Mellon I. et al. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1986, 83, p.8878.
56. Mellon I., Spivak G., Hanawalt P.C. - Cell, 1987, 51, p.241.
57. North G. - Nature, 1985, 316, No.6027, p.394.
58. Panet A., Cedar H. - Cell., 1977, 11, No.4, p.933.
59. Pollack Y. et al. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1980, 77, No.11, p.6463.
60. Reeves R. - Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1978, 42, Part 2, p.709.

5. Ильина В.Л., Корогодина В.И., Файси Ч. - Генетика, 1987, 23, №4, с.637.
6. Инге-Вечтомов С.Г. - Введение в молекулярную генетику. М.: Высшая школа, 1983.
7. Календо Г.С. - Успехи совр. биол., 1972, 73, №1, с.59.
8. Керкис Ю.Я. - Доклады АН СССР, 1939, 24, №4, с.388.
9. Керкис Ю.Я. - Успехи совр. биол., 1940, 12, №1, с.143.
10. Корогодина В.И. и др. - ОИЯИ, P19-88-351, Дубна, 1988.
11. Лобашев М.Е. - Вестник Ленинградского ун-та, 1947, №8, с.10.
12. Преображенская О.В. и др. - Молекулярная биология, 1984, 18, вып. 1, с.8.
13. Фундули А.Х. - Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. канд. биол. наук. Л.: изд. ЛГУ, 1981.
14. Чайковский Ю.В. - Генетика, 1977, 13, №8, с.1467.
15. Чепурной А.И., Михова-Ценова Н. - Препринт ОИЯИ P19-88-333, Дубна, 1988.
16. Andreadis A. et al. - J. Biol. Chem., 1984, 259, No.13, p.8059.
17. Bellard M., Gannon F., Chambon P. - Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1978, 42, Part 2, p.779.
18. Berg C.M. - J. Bacteriol, 1971, 106, No.3, p.797.
19. Biesmann H. et al. - Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1978, 42, Part 2, p.829.
20. Bonner J. et al. - Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1978, 42, Part 2, p.851.
21. Brock R.D. - Mutation Res, 1971, 11, p.181.
22. Brown H.D., Satyanarayana T., Umbarger H.E. - J. Bacteriol, 1975, 121, No.3, p.959.
23. Cairns J., Overbaugh J., Miller S. - Nature, 1988, 335, No.6186, p.142.
24. Clavilier L., Luzzati M., Slonimski P.P. - Comp. Rend. Soc. Biol. (Paris), 1960, 154, p.1970.
25. Cordaro J.C., Balbinder E. - Bact. Proc. GP, 1967, 15, p.51. По другому источнику: Bact. Proc., 1967, 1967, p.51.
26. Dove W.F. - Ann. Rev. Genetics, 1961, 2, p.305.
27. Fangman W.L., Zakian V.A. - In: The Molecular Biology of the Yeast *Saccharomyces*, vol. 1: Life Cycle and Inheritance. CSH Lab., 1981, p.27.
28. Fitch W.M. - Evolution, 1982, 36, No.6, p.1132.
29. Foe V.E. - Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1978, 42, Part 2, p.723.
30. Garel A., Axel R. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1976, 73, No.11, p.3966.
31. Garel A., Zolan M., Axel R. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1977, 74, No.11, p.4867.
32. Gazit B. et al. - Science, 1982, 217, p.648.
33. Gazit B., Panet A., Cedar H. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1980, 77, No.4, p.1787.
34. Genetic consequences of nucleotide pool imbalance (Ed. F.J. de Serres), Plenum Publ. Co., New York, 1985.
35. Giorno R. et al. - J. Mol. Biol., 1975, 96, No.2, p.217.
36. Gottesfeld J.M., Murphy R.F., Bonner J. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1975, 72, p.4404.
37. Gross T.S., Woods R.A. - Heredity, 1972, 28, Part 2, p.275.
38. Groudine M., Eisenman R., Weintraub H. - Nature, 1981, 292, No.5821, p.311.
39. Guthrie R. - J. Bacteriol., 1949, 57, p.39.
40. Henry S.A., Klig L.S., Loewy B.S. - Ann. Rev. Genet., 1984, 18, p.207.
41. Herman R.K., Dworkin N.B. - J. Bacteriol, 1971, 106, No.2, p.543.
42. Jakobovits E.B. et al. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1980, 77, No.11, p.6556.
43. Kim S.H., Ryu D. - Biotechnol. Bioeng, 1984, 26, p.497.
44. Kohlhaw G.B. et al. - J. Bacteriol, 1980, 144, No.2, p.852.
45. Kölsch E., Starlinger P. - Z. Vererbungsl., 1965, 96, p.297.
46. Kölsch E., Starlinger P. - Z. Vererbungsl., 1965, 96, p.304.
47. Lancillotti F. et al. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1987, 84, p.1560.
48. Levy W.B. et al. - Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1978, 42, Part 2, p.793.
49. Lohr D. - Nucl. Acids Res., 1984, 12, No.22, p.8457.
50. Lipschutz R., Falk R., Avigad C. - Israel J. Medical Sci., 1965, 1, No.2, p.323.
51. Luzzati M., Clavilier L., Péré G. - Genetics Today. Proc. XI Int. Congr. Genetics, Pergamon Press, Oxford, 1963, v.1, p.40.
52. Madhani H.D., Bohr V.A., Hanawalt P.C. - Cell, 1986, 45, p.417.
53. Mäntsälä P., Zalkin H. - J. Biol. Chem., 1984, 259, No.13, p.8478.
54. Marushige K. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1976, 73, No.11, p.3937.
55. Mellon I. et al. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1986, 83, p.8878.
56. Mellon I., Spivak G., Hanawalt P.C. - Cell, 1987, 51, p.241.
57. North G. - Nature, 1985, 316, No.6027, p.394.
58. Panet A., Cedar H. - Cell., 1977, 11, No.4, p.933.
59. Pollack Y. et al. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1980, 77, No.11, p.6463.
60. Reeves R. - Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1978, 42, Part 2, p.709.

61. Robertson M. - Nature, 1982, 297, No.5863, p.184.
62. Rocha E. et al. - J. Biol. Chem., 1984, 259, No.3, p.8558.
63. Satyanarayana T., Kaplan J.G. - Arch. Biochem. Biophys., 1971, 142, p.40.
64. Satyanarayana T., Umbarger H.E., Lindegren G. - J. Bacteriol., 1968, 96, No.6, p.2018.
65. Savič D.J., Kanazir D.T. - Molec. Gen. Genet., 1972, 118, p.45.
66. Stahl F.W. - Nature, News and Views, 1988, 335, No.6186, p.112.
67. Stein G.S. et al. - Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1978, 42, Part 2, p.1107.
68. Surdin-Kerjan Y., de Robichon-Szulmajster H. - J. Bacteriol., 1975, 122, No.2, p.367.
69. Symonds N. - Nature, 1982, 297, No.5864, p.288.
70. Wang P.-Z., Doi R.H. - J. Biol. Chem., 1984, 259, No.13, p.8619.
71. Weintraub H., Groudine M. - Science, 1976, 193, No.4256, p.848.
72. Weisbrod S. - Nature, 1982, 297, No.5864, p.289.
73. Weisbrod S., Weintraub H. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1979, 76, No.2, p.630.
74. Wu C. - Nature, 1980, 286, No.5776, p.854.
75. Wu C.-l., Maeda N. - Nature, 1987, 327, No.6118, p.169.
76. Yaoita Y., Honjo T. - Nature, 1980, 286, No.5776, p.850.
77. Yates J.L., Arfsten A.E., Nomura M. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1980, 77, No.4, p.1837.
78. Zasloff M., Camerini-Otero R.D. - Proc. Natl. Acad. Sci., 1980, 77, No.4, p.1907.
79. Zimmermann F.K. et al. - Molec. Gen. Genet., 1977, 151, No.2, p.95.

Рукопись поступила в издательский отдел
2 декабря 1988 года.

Файси Ч.

P19-88-836

О возможной связи мутагенеза
с активностью генов

На основании наших экспериментов по спонтанному мутагенезу дрожжей мы выдвинули гипотезу о том, что активно работающие гены мутируют чаще, чем неработающие. В статье собраны литературные данные, которые могут служить основанием для этой гипотезы:

- зависимость активности генов от внешней среды;
- различия между работающими и неработающими генами /в конформации, в химических модификациях и т.д./;
- влияние активности гена на чувствительность данного участка ДНК и на протекающие на ней другие процессы /репарация, рекомбинация,.../;
- намеки на связь темпа индуцированной и даже спонтанной мутабельности генов с их активностью.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1988

Перевод автора

Fajsi Cs.

P19-88-836

On the Possible Correlation
of Mutagenesis with Gene Activity

On the basis of our experiments on the spontaneous mutagenesis in yeast we proposed the following hypothesis: the mutation rate of actively working genes is higher than that of the inactive genes. In this paper data from the literature are collected which may serve as a basis for this hypothesis:

- dependence of gene activity on the environment;
- differences between active and inactive genes (in conformation, in chemical modification, etc.);
- the effect of the activity of the gene on the sensitivity of the given DNA segment and on the processes running on it (reparation, recombination,...);
- hints on the connection between the rate of induced and even spontaneous mutability and gene activity.

The investigation has been performed at the Laboratory of Nuclear Problems, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna 1988