

МУТАЦИИ КАК ОШИБКИ ПРОГРАММАЦИИ

Современные представления о мутациях и мутационном процессе являют собой обширную область биологического знания. Достаточно сказать, что Информационный центр по изучению мутагенов окружающей среды — ЕМИС (Environmental Mutagen Information Center) — ежегодно фиксирует около тысячи публикаций по химическому мутагенезу (Wasson, 1973). Наиболее плодотворными в этой области следует признать установление молекулярной природы мутаций и обнаружение специфических мутагенов, которые вызывают определенный тип молекулярных изменений генетического материала (Drake, 1970).

Вследствие этого мутации и мутагенез стали как объектом, так и орудием молекулярной биологии. Достаточно напомнить, что применение некоторых акридинов, вызывающих так называемые сдвиги считывания, позволило установить общую природу генетического кода, а использование акридинов и мутагенов, которые вызывают преимущественно замены оснований (аналоги оснований, азотистая кислота, гидроксилламин), позволило расшифровать некоторые кодоны (Ичас, 1971). Однако тут же нельзя не согласиться с мнением М.Ичаса (1971, с.186), что "в настоящее время мы больше знаем о коде, чем о механизме действия мутагенов, и поэтому скорее код может быть использован для исследования мутагенного действия, чем мутагены для изучения кода".

Действительно, наиболее однозначно интерпретируемые результаты мутационных исследований получены при изучении так называемых систем "ген-фермент". В таких системах молекулярная природа индуцированной мутации определяется на уровне первичной структуры генного продукта (белка-фермента) (Isono, Youno, 1974; Murgola, Yanofsky, 1974; Stewart, Sherman, 1974). Особо следует отметить, что в последнее время стало возможным определять не только изменение аминокислотной последовательности в белке, кодируемом данным геном, но и изменение последовательности нуклеотидов в соответствующей индивидуальной мРНК (Bronson, Yanofsky, 1974). Тем не менее подобные исследования фиксируют лишь конечный результат действия мутагена, т.е. устанавливает молекулярную природу мутации, но отнюдь не механизм ее становления.

Прав, по-видимому, Дж.Дрейк, говоря, что теория действия многочисленных химических мутагенов остается до некоторой степени в застойном догматическом состоянии (Drake, 1973). Не удивительно поэтому, что устоявшиеся и казавшиеся неколебимыми представления о молекулярных "механизмах" действия некоторых мутагенов в настоящее время все чаще вступают в противоречие с экспериментальными фактами. Например, до сих пор считалось, что 2АП/2-аминопурин/ вызывает у фагов и бактерий исключительно транзиции (Drake, 1970). Однако (правда, по самым предварительным данным) у фага ϕ 80 2АП вызывает, по-видимому, больше трансверсий, чем транзиций (Chu e.a., 1974).

Гидроксилламин (ГА), как известно, вызывает у фагов преимущественно транзиции (Будовский, 1974), однако у кишечной палочки в большей степени вызывает делеции (Ishii, Kondo, 1975) и в меньшей степени, но примерно в равном соотношении — и транзиции и трансверсии (Breckenridge, Gorini, 1970). Азотистая кислота (АК) вызывает у дрожжей не только транзиции, но — и не менее эффективно — трансверсии, сдвиги считывания, делеции, дубликации, а также принципиально новый тип мутаций — множественная замена оснований (Sherman, Stewart, 1973; Stewart, Sherman, 1974). Наконец, если у фага Т4 профлавин вызывает преимущественно сдвиги считывания (Drake, 1970; Roth, 1974), то при действии на клетки бактерий почти в половине случаев он вызывает замены оснований (Kohn, Roth, 1974).

Эти и другие подобные факты заставляют признать, что в различных биологических системах действие данного мутагена далеко не универсально и неоднозначно. По-видимому, активность и специфичность мутагена определяются не только и не столько его химической активностью и молекулярной специфичностью, сколько физиологическими особенностями объекта, и, видимо, взаимодействием мутагена только с генетическим материалом клетки нельзя объяснить все наблюдаемые эффекты.

Роль генетических процессов в становлении мутаций

Обычно любая схема индуцированного мутагенеза подразумевает реакцию ДНК с мутагеном. Однако, и на этом следует заострить внимание, первичный продукт этой реакции еще не есть мутация. В подавляющем большинстве случаев первичные изменения ДНК мутагеном неспособны реплицироваться как таковые. Поэтому за модификацией ДНК обязательно должна следовать стадия становления мутации, в ходе которой повреждение генетического материала превращается в наследуемое. Одним из первых, еще в 1947 г., это осознал профессор М.Е. Лобашев, введя понятие о "нетождественной репарации" нанесенного мутагеном повреждения как об основном принципе становления мутации (Лобашев, 1947, 1975; Хромов-Борисов, 1975).

Идентификация продуктов генов-мутаторов убеждает в том, что становление мутации определяют такие генетические процессы, как репликация, репарация, рекомбинация и распределение генетического материала (Каменева, 1973; Гончарова, 1974; Mohn, Wurgler, 1972; Drake, 1973). Эти генетические процессы, очевидно, охватывают все возможные типы мутаций — от замен оснований до геномных мутаций. Изучение штаммов фага Т4 с мутагенной и антимутагенной ДНК-полимеразой и с измененным ДНК-связывающим белком (продуктом гена 32) и изучение штаммов бактерий с мутагенной ДНК-полимеразой III убедительно показали ведущую роль этих компонентов аппарата репликации в становлении замен оснований и сдвигов считывания, как спонтанных, так и индуцированных (Bazill, Gross, 1973; Drake, 1973; Gass, Cozzarelli, 1973; Hall, Brammar, 1973).

Столь же несомненна роль генетической репарации и рекомбинации в становлении и замен оснований и сдвигов считывания у различных микроор-

ганизмов (Pietrzykowska, 1973; Green, Drake, 1974; Prakash, 1974; Parisi, 1974; Person e.a., 1974; Ishii, Kondo, 1975).

Репарация и рекомбинация, как известно, ассоциируются с работой нуклеаз, полимераз и лигаз, и оба процесса являются тесно сопряженными (Howard-Flanders, 1973). Участием этих процессов в становлении мутаций, по-видимому, обусловлены множественные замены, наблюдаемые в гене изо-1-цитохрома с у дрожжей (Sherman, Stewart, 1973). Роль систем репарации в возникновении делеций также признана ведущей (Iyer, 1972; Ishii, Kondo, 1975). Работа митотического аппарата, по-видимому, определяет становление геномных мутаций, т.е. изменение числа хромосом. Это очевидно, если вспомнить, например, что колхицин в первую очередь препятствует образованию нитей веретена (Wilson e.a., 1974; Wilson, Bryan, 1974). Вполне возможно, что это не единственный путь, ведущий к полиплоидии. Например, многократное удвоение хромосом вследствие нарушения регуляции репликации также приведет к геномным мутациям.

Таким образом, мутирование есть превращение ненаследуемой модификации генетического материала в наследуемое состояние посредством перечисленных выше генетических процессов.

Определение понятия "мутация"

Описательная (пусть даже на молекулярном уровне, но все же описательная) феноменологическая сущность наших знаний о природе мутаций всецело отражена в классическом определении мутаций как наследуемых, или наследственных изменений. Определение это, к сожалению, страдает тавтологией, которую У.Хэйс, например, обнажил следующим шутливым, но категоричным заявлением: "Слово "мутация" означает "изменение" и это почти все, что мы можем сказать в настоящее время" (Хэйс, 1965, с.131).

Очевидно, возможность дать более или менее исчерпывающее и логически непротиворечивое определение отражает степень изученности определяемого явления и причин, его вызывающих. Еще Аристотель указал, что дабы не быть тавтологией, "определение [предмета] должно вскрывать не только то, что он есть, как это делается в большинстве определений, но оно должно заключать в себе и выявлять причину" (Аристотель, 1975, с.396).

Итак, возникает вопрос, возможно ли в случае понятия "мутация" выйти за рамки феноменологии и дать ему искомое "причинное" определение? Логика здесь может быть следующая.

В клетке имеется программа, роль которой чаще всего играет ДНК. Очевидно, нет программы без "программирующих устройств", т.е. ДНК, хромосомы, гены не "самоудваиваются", не сами рекомбинируют, не сами репарируются, не сами расходятся (Энгельгардт, 1966), но их удваивают, репарируют, рекомбинируют специальные программирующие устройства клетки или, по терминологии Р.Б.Хесина (1975 а, б), "ферменты генетических процессов": репликазы, репаразы, рекомбиназы, митотический аппарат. К сожалению, процессы реализации генетической программы — транскрипцию и трансляцию — часто также относят к генетическим процессам, да и сам мутагенез является процессом генетическим. Поэтому, чтобы избежать очевидных противоречий и в дальнейшем не перечислять "поименно" процессы репликации, репарации и ре-

комбинации и распределения хромосом, мы предлагаем обозначить их одним общим термином-неологизмом "программация", т.е. мы предлагаем вычленить в клетке процесс "программации" и определить структуры, которые наделены соответствующей функцией и которые можно назвать "аппаратом программации".

Аппарат программации - это те компоненты клетки, которые осуществляют удвоение, репарацию, рекомбинацию и расхождение хромосом. Образно говоря, в клетке существуют программа и ее копировальщики, корректоры и коллекторы (распределители). Они создают точную, по мере возможностей, копию исходной программы, обнаруживают и исправляют обнаруженные опечатки и искажения, тасуют части программы и распределяют ее копии. Еще раз подчеркнем, что процесс программации в нашем понимании ни в коем случае не тождествен процессу реализации программы, т.е. процессам транскрипции и трансляции. Подчеркнем также, что сама программа не входит в состав аппарата программации.

Как известно, в клетке регулярно осуществляются многочисленные превращения генетического материала, такие как расплетание нитей ДНК, разрыв старых и образование новых водородных связей, разрыв и воссоединение нитей ДНК, изменение числа хромосом. Все такие изменения мы не называем мутацией, считаем их необходимыми, нормальными. Поэтому когда обычно мы говорим, что мутация есть изменение генетической программы, то негласно подразумеваем не всякое изменение, а лишь то, которое мы признаем отклонением от нормы, "искажением" программы. Причем оно, это искажение, должно пройти "жернова" программации и "перемолотся" в наследуемое. Если принять, что "в идеале" любое искажение программы должно полностью репарироваться, то превращение этого искажения в наследуемое можно назвать "ошибкой программации". Если аппарат программации допустит такую оплошность, то возникшее наследуемое искажение мы назовем мутацией.

Таким образом, наследуемое изменение генетического материала следует называть мутацией тогда и только тогда, когда причиной его является неправильный, ошибочный ход программации. С этой точки зрения вырисовываются контуры определения понятия "мутация". М у т а ц и я - э т о такое наследуемое искажение генетической программы, способность которого наследоваться обусловлена ошибками программации.

Возможно, нашему определению недостает каких-то новых понятий, и следует найти иные слова взамен "ошибок" и "искажений", например, понятие "неоднозначность" (см. Инге-Вечтомов, 1976), но в некотором смысле они являются данью современной научной моде.

Действительно, подобные взгляды и подобное их словесное оформление не новы, и их отстаивают многие исследователи (von Borstel, 1968; Kondo, 1968; von Borstel e.a., 1971; 1973; Orgel, 1973; Kondo, 1973; Ishii, Kondo, 1975; Кларк, 1972; Шварц, Лысиков, 1976).

Предлагаемое определение отграничивает мутации от немутационных изменений генетического материала, которые обычно протекают в ходе нормальной, правильной работы аппарата программации. В норме работа этого аппарата подразумевает: однократное (на один клеточный цикл) удвоение хромосом; строгое соблюдение правил комплементарности оснований ДНК: $A = T$, $G = C$; полное восстановление всех повреждений, возникающих в структуре

хромосом; равный кроссинговер; гомозиготацию, т.е. исправление ошибок предшествующих поколений посредством механизма геномной конверсии; расхождение хромосом с сохранением исходного генома. В таком случае ошибками программирования соответственно будут: удвоение или, напротив, многократная репликация одной или нескольких хромосом; нарушение правил комплементарности; исправление структуры генетического материала, но не тождественно исходному состоянию; неравный кроссинговер; нерасхождение хромосом и другие изменения генома. Следовательно, такие события, как увеличение количества ДНК в момент ее синтеза, гомозиготизация вследствие геномной конверсии, обмен участками гомологичных хромосом вследствие равного кроссинговера, "перетасовка" хромосомных наборов в мейозе с сохранением генома и им подобные, ошибками программирования не являются и к мутациям не приведут. К мутациям могут привести нарушения перечисленных правил в процессе программирования. Так, ошибки в работе ферментов, назначенных соблюдать комплементарность оснований ДНК, могут приводить к заменам оснований и сдвигам считывания (Drake, 1973; Roth, 1974). Сохранение гетерозиготного состояния также может привести к заменам оснований вследствие последующей рекомбинации внутри "гетерозиготных" кодонов (Яновский, 1965; 1967). Ошибки ферментов, осуществляющих разрыв, выщепление, ресинтез и воссоединение нитей ДНК в процессах репарации и рекомбинации, могут приводить как к заменам оснований и сдвигам считывания, так и к множественным заменам или другим более крупным перестройкам хромосом (Green, Drake, 1974; Isono, Yorno, 1974; Roth, 1974; Stewart, Sherman, 1974; Ishii, Kondo, 1975). Ошибки в работе митотического аппарата или в регуляции репликации хромосом могут приводить к геномным мутациям.

Мы задержались на этом вопросе потому, что из него логически вытекают некоторые нетривиальные аспекты теории мутагенеза, к рассмотрению которых мы и переходим.

Возможный механизм образования замен оснований

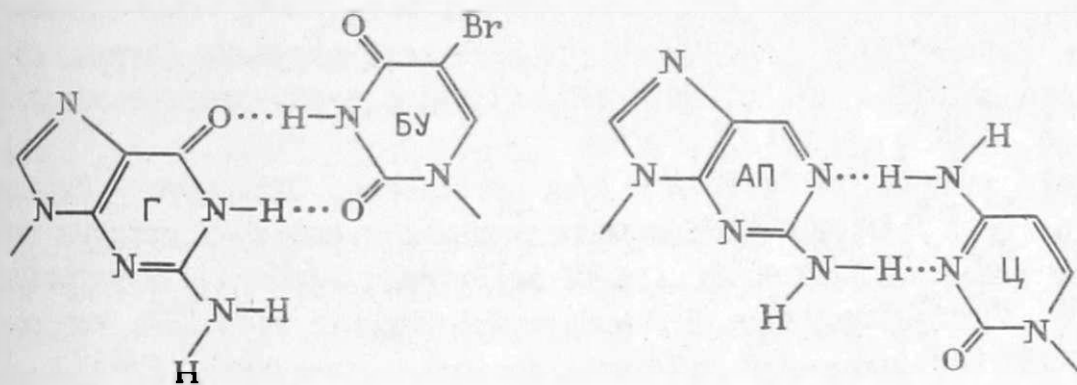
Первое, что следует из предлагаемого определения, — это неразрывная причинно-следственная связь между изменениями ДНК и изменениями аппарата программирования. По-видимому, они настолько взаимообусловлены, что, например, мутагенное действие ионов двухвалентного марганца Mn^{2+} вряд ли можно приписать их действию только на ДНК или только на ДНК-полимеразу, но именно на их комплекс, и именно в процессе работы ДНК-полимеразы (Hall, Lehman, 1968).

Давно стало хрестоматийным предположение Дж. Уотсона и Ф. Крика (1957) о таутомерных превращениях азотистых оснований в момент редупликации ДНК как об источнике мутаций. Согласно "таутомерному" механизму мутагенный аналог оснований или основание, модифицированное мутагеном, должно иметь большую константу таутомерного равновесия (K_T), чем природное основание. Мало того, что такой механизм объяснял возникновение только одного класса оснований — транзиций, но вопреки ему оказывается, что у мутагена 2АП (2-аминопурина) K_T меньше, чем у аденина (Данилов, Квенцель, 1971). Более того, 5БДУР (5-бромдезоксисуридин) и 2АП не являются мутагенами для штам-

мов фага T4 с антимутагенной ДНК-полимеразой (Drake, Greening, 1970; Drake, 1973). Известна также линия клеток, в ДНК которых 5БДУР полностью замещает тимидин без видимого мутагенного эффекта (Bick, Davidson, 1974). Трудно представить, что ДНК-полимераза способна изменять таутомер-равновесие основания.

В связи с этим альтернативой "таутомерного" механизма может служить механизм "конформационный", который учитывает взаимную обусловленность конформационных изменений ДНК и белков программирования и способен единообразно объяснить образование как транзиций, так и трансверсий. Согласно этому механизму в ходе программирования могут образовываться пары оснований, аналогичные тем, какие Ф.Крик постулировал в своей гипотезе непостоянства (Crick, 1966).

В первую очередь таковыми являются пара Г=Т, при дальнейшей репликации которой возникает транзиция, и пары Ц=Т и Т=Т, которые приведут к трансверсиям. Подобная конфигурация пар возможна и для мутагенных аналогов оснований, например для 2АП и 5-бромурацила (5БУ):



Для образования этих пар не требуются таутомерные превращения оснований, а необходимы лишь незначительные изменения конформации нуклеотидов (Crick, 1966).

Таким образом, взаимообусловленные конформационные изменения ДНК и белков программирования являются одним из возможных механизмов мутаций. Доказательством существенной роли таких конформационных изменений в индукции мутаций служит мутаторный эффект ДНК-связывающего белка (продукта гена 32) у соответствующих мутантов фага T4 (Drake, 1973).

Опосредованный мутагенез

Вторым следствием, которое вытекает из предложенного определения понятия "мутация", является возможность индукции мутаций без непосредственного воздействия мутагена на генетический материал.

Современные теории мутагенеза в качестве обязательного условия возникновения мутации провозглашают непосредственную реакцию мутагена с ДНК. Представление столь традиционно, что мы не будем на нем останавливаться. Тем не менее можно представить ситуацию, когда модификации мутагеном подвергается не генетический материал, а один или несколько фер-

ментов программирования. В таком случае эти модифицированные ферменты будут имитировать действие продуктов генов-мутаторов, т.е. будут "мутагенными". Такой путь действия мутагенов предложено называть "опосредованным мутагенезом" (Хромов-Борисов, Степанова, 1971; Хромов-Борисов, 1972; 1975; Шварц, Лыиков, 1976).

Имеется чрезвычайно мало экспериментальных доказательств того, что под действием мутагена образуется мутагенный аппарат программирования. Наиболее убедительным является изменение специфичности ДНК-полимеразы после воздействия на нее мутагенными факторами *in vitro* (Goddard e.a., 1969; Saffhill, 1974). Особого внимания заслуживает в этой связи также мутагенное действие аналогов аминокислот, которые, включаясь в белки, имитируют ошибки трансляции и, по-видимому, приводят к образованию мутагенных белков (McBridge, Gowan, 1969; Lewis, Tarrant, 1971; Orgel, 1973; Talmud, Lewis, 1974 a, b). В литературе можно найти аналогичные предположения о действии некоторых других мутагенов: инкорпорированного изотопа серы-35 (Плученник, 1966, 1974; Pluciennic, Kanski, 1975); нитрозогуанидина (Sugimura e.a., 1968; Nagao e.a., 1971; La Polla e.a., 1972; Kondo, Ichikawa, 1973; Johnson, Greenberg, 1973; Kondo, 1974; Ishii, Kondo, 1975; Jimenez, Cerda-Olmedo, 1975) ионизирующей радиации (Кузин, 1970, 1973; Ашмарин, 1974; Кузин, Паскевич, 1975); 1,4-бис-диазоацетилбутана (Зоз и др., 1973).

Итак, возможны два основных пути мутагенеза. Один путь - "традиционный" - реакция мутагена с ДНК с последующим становлением мутации посредством аппарата программирования. Сюда же мы относим включение мутагенного модифицированного основания во вновь синтезируемую цепь ДНК, которое иногда называют "непрямым" действием мутагена (Коваленко, 1964).

Второй путь - путь "опосредованного мутагенеза", т.е. действие мутагена на один или несколько компонентов аппарата программирования, вследствие чего они становятся мутагенными. Опосредованный мутагенез с логической точки зрения, по-видимому, не должен вызывать возражений. Проблема заключается в том, как оценить его удельный вклад в спонтанный и индуцированный мутагенез. Можно предположить, что для достижения наибольшего мутагенного эффекта необходимы сопряжение и координация непосредственного и опосредованного путей мутагенеза.

Возможен третий путь, еще более опосредованный, который мы предлагаем назвать "эстафета ошибок", т.е. вмешательство мутагена в работу аппаратов трансляции и транскрипции.

Эстафета ошибок

"Для перекодирования наследственной информации в макроскопические свойства организма необходим специальный физический процесс - механизм усилителя" (Тимофеев-Ресовский, Ромпе, 1959, с. 215). В терминах молекулярной биологии это, очевидно, означает, что с одного гена транскрибируется несколько одинаковых молекул мРНК, каждая из которых несколько раз транслируется в одинаковые молекулы белка-фермента, и в свою очередь каждая из этих молекул много раз осуществляет свою функцию.

Логично предположить, что если мутаген затронул аппарат транскрипции или трансляции, то это иногда может приводить к синтезу мутагенных белков программы. Подобное соображение впервые было выдвинуто Л.Оргелом в его молекулярной теории старения, согласно которой процесс старения связан с накоплением ошибок транскрипции и трансляции (Orgel, 1963, 1973). Ошибки трансляции и транскрипции приводят к синтезу испорченных белков, которые, в свою очередь, приводят к ошибкам в синтезе самих аппаратов трансляции и транскрипции и, в конце концов, приводят к "катастрофе ошибок". Л.Оргел предположил также, что "ошибки в синтезе белка должны иногда приводить к образованию молекул "мутаторной" ДНК-полимеразы, которая будет реплицировать ДНК неаккуратно" (Orgel, 1973).

Таким образом, ошибки транскрипции и трансляции могут вызывать ошибки программы, т.е. приводить к мутациям. Такой процесс, напоминающий детскую игру в "испорченный телефон", можно назвать "эстафетой ошибок". Из этого следует, что мутагеном может быть агент, усиливающий неоднозначность процессов транскрипции и трансляции (Инге-Вечтомов, 1976; Шварц, Лысков, 1976). Действительно, в настоящее время основные положения теории Л.Оргела находят свое подтверждение в опытах по старению и индукции мутаций у микроорганизмов под действием 5-фторурацила, аналогов аминокислот, стрептомицина, т.е. агентов, имитирующих ошибки транскрипции и трансляции (Lewis, Tarrant, 1971; Orgel, 1973; Talmud, Lewis, 1974 a, b; Branscomb, Galas, 1975).

Эстафета ошибок, по-видимому, возможна не только в пределах одной клетки, но и в ряду поколений - при распределении цитоплазмы и ее оргanelл между дочерними клетками. В последнем случае это будет выглядеть как длительная модификация (фенокопия) мутагенного состояния аппарата программы. Подобные явления могут оказаться решающими в изучении проблем потенциальных повреждений и отсроченных мутаций и связанных с ними "резонансного", "цепного" или продленного мутагенеза (Auerbach, Kilbey, 1971; Сойфер, 1969; Дубинин, 1975).

Методология мутационных исследований

В классической мутационной теории модификационная и мутационная изменчивости считаются полностью независимыми (Филипченко, 1923). Современная "релятивистская" теория мутаций должна признать их причинно-следственную связь. Ведь размножение ошибок трансляции и транскрипции, их "эстафета" и образование мутагенного аппарата программы суть не что иное, как модификационная изменчивость на молекулярном уровне (Медников, 1968). И именно эта естественная или искусственно индуцированная изменчивость как аппарата программы, так и ДНК есть непосредственная причина мутационной изменчивости. Поэтому без знания молекулярных механизмов ненаследственной изменчивости нельзя понять механизмы мутагенеза. Однако "стремление изучать объект во всей полноте приводит в конечном счете к такой же бессодержательности, как и слишком обедняющая формализация. В результате получается, что мы не можем сказать ничего, кроме банальностей" (Шрейдер, 1971, с.8). Поэтому следует сознательно ограничивать изучение механизмов мутагенеза изучением процесса программы.

Практические приложения мутационных исследований преследуют две, на первый взгляд, противоположные и взаимоисключающие цели. Одна цель диктуется задачами селекции и заключается в использовании активных мутагенов; другая, напротив, заключается в изъятии мутагенов из обращения как одних из наиболее опасных факторов загрязнения окружающей среды (Committee 17, 1975). Объединяет эти две цели то, что для их достижения необходимы поиск и выявление новых мутагенов, необходимы быстрые и точные методы оценки их активности и специфичности. Фундаментальными здесь являются проблема механизмов действия мутагенов и связанная с ней проблема специфичности, ибо чем более специфичен мутаген, тем более однозначен механизм его действия и тем более тонким инструментом молекулярной биологии он является.

Если современная селекционная практика довольствуется сверхактивными мутагенами, то в недалеком будущем проблема специфичности неизбежно встанет здесь со всей остротой. Вторая прикладная область мутационных исследований - охрана окружающей среды - уже сейчас нуждается в "эталонных" мутагенах с известным типом действия, которые можно было бы использовать для "мутанотипирования", т.е. для сравнения и классификации выявляемых в окружающей среде мутагенов. В этой связи следует отметить, что опосредованный мутагенез значительно осложняет решение проблемы специфичности мутагенов: чем более опосредовано действие мутагена, тем оно менее специфично. Если попытаться представить себе некий гипотетический агент, который вызывал бы *in vivo* исключительно мутации без каких-либо побочных эффектов, например, без токсичности, то станет ясно, что такой "истинный мутаген" - недостижимая идеализация. Из известных ныне агентов к этой идеализации больше всего приближаются мутагенные аналоги оснований. Но, как это ни парадоксально, две, казалось бы, несовместимые концепции - опосредованного мутагенеза и "истинного мутагена" - тесно совмещаются при решении проблемы генетического контроля мутабельности. Именно среди продуктов генов-мутаторов обнаруживаются те специфические истинные мутагены опосредованного типа действия, которые исследователь пока не в состоянии вводить в клетку *извне*.

Автор благодарит И.А.Захарова, С.Г.Инге-Вечтомова, К.В.Квитко и Т.Р.Сойдлу, критическим замечаниям и ценным советам которых обязана данная статья своим появлением на свет.

S u m m a r y

Mutations are such inheritable distortions of genetic program which inheritability is caused by errors of programming where programming consists in replication, repair, recombination and redistribution of the genetic material. Hence the mediated mutagenesis is possible as result of mutagenic programming machinery action. The more mediated mutagenesis pathway (error relay-race) may exist due to induction of transcription and translation errors with mutagen.

Указатель литературы

- Аристотель. Сочинения в четырех томах. Том I. О душе. М., 1975, с.371-398.
- Ашмарин И.П. Молекулярная биология. Избр.разделы. Л., 1974. 360с.
- Будовский Э.И. Мутагенное действие гидроксилamina на микроорганизмы и вирусы. - В кн.: Микробиология. Т.3. Генетика микроорганизмов. М., 1974, с.5-72.
- Гончарова Р.И. Антимутагенез. Минск, 1974. 142 с.
- Данилов В.И., Квенцель Г.Ф. Электронные представления в теории точечных мутаций. Киев, 1971. 82 с.
- Дубинин Н.П. Продленный мутагенез и проблема репарации. - "Изв. АН СССР. Сер.биол.", 1975, № 3, с.349-361.
- Зоз Н.Н., Григорова Н.В., Серебряный А.М. и др. К специфичности действия 1,4-бис-диазоацетилбутана и N-нитрозо-N-алкилмочевия на растениях. - "Генетика", 1973, т.9, № 7, с.38-44.
- Янге-Вечтомов С.Г. Принцип поливариантности матричных процессов. - В кн.: Исследования по генетике. Вып.7, Л., 1976, с.3-19.
- Ичас М. Биологический код. М., 1971. 351 с.
- Каменева С.В. О механизмах действия генов-мутаторов. - В кн.: Чувствительность организмов к мутагенным факторам и возникновение мутаций. Вильнюс, 1973, с.53-65.
- Кларк К.Х. Исследование антимутагенов в системе охровых супрессорных мутаций у *Escherichia coli*. - В кн.: Молекулярные механизмы генетических процессов. М. 1972, с.41-28.
- Коваленко С.П. Непрямое действие химических мутагенов как один из вероятных механизмов химического мутагенеза. - "Изв. СО АН СССР, Сер.биол.-мед.", 1964, № 8, вып.2, с.103-108.
- Кузин А.М. Структурно-метаболическая гипотеза в радиобиологии. М., 1970. 222 с.
- Кузин А.М. Молекулярная радиобиология клеточного ядра. М. 1973. 208 с.
- Кузин А.М., Паскевич И.Ф. К развитию структурно-метаболической теории в радиобиологии ("каскадная" гипотеза ошибок регуляции). - В кн.: Современные проблемы радиобиологии. Т. IY. Радиационная биохимия. М., 1975, с.261-268.
- Добашев М.Е. Физиологическая (паранекротическая) гипотеза мутационного процесса. - "Вестн.Ленингр.ун-та", 1947, № 8, с.10-29.
- Добашев М.Е. Физиологическая гипотеза мутационного процесса. - В кн.: Исследования по генетике, вып.6. Л., 1975, с.3-15.
- Медников Б.М. Ненаследственная изменчивость и ее молекулярные механизмы. - "Успехи совр.биол.", 1968, т.68, № 3, с.399-411.
- Плученник Г. Сравнительное изучение мутагенного действия инкорпорированных изотопов важнейших элементов-органогенов. Сообщ.Ш. Мутагенное действие инкорпорированной серы-35 (на примере реверсии к прототрофности диплоида дрожжей, гомозиготного по мутации потребности в аденине). - "Генетика", 1966, т.2, № 5, с.129-135.
- Плученник Г. Сравнительное изучение мутагенного действия инкорпорированных изотопов важнейших элементов-органогенов. Сообщение У1.

- Сравнение летального и мутагенного действия распада инкорпорированных P^{32} и S^{35} на бактерии *Escherichia coli* Try⁻ -штамм WP-2S. - "Генетика", 1974, т.10, № 8, с.129-136.
- С о й ф е р В.Н. Молекулярные механизмы мутагенеза. М., 1969. 511 с.
- Т и м о ф е е в - Р е с о в с к и й Н.В., Р о м п е Р.Р. О статистичности и принципе усилителя в биологии. - В кн.: Проблемы кибернетики, вып.2. М., 1959, с. 213-220.
- У о т с о н Дж., К р и к Ф. Структура дезоксирибонуклеиновой кислоты. - В кн.: Проблемы цитофизиологии. М., 1957, с.58-70.
- Ф и л и п ч е н к о Ю.А. Эволюционная идея в биологии. Исторический обзор эволюционных учений XIX века. М., 1923. 287 с.
- Х е с и н Р.Б. Некоторые вопросы молекулярной генетики. - "Изв.АН СССР. Сер.биол.", 1975а, № 3, с.333-348.
- Х е с и н Р.Б. Современные проблемы молекулярной генетики. - "Генетика", 1975б, т.11, № 8, с.154-170.
- Х р о м о в - Б о р и с о в Н.Н. Опосредованный мутагенез. - В кн.: Химический мутагенез и создание селекционного материала. М., 1972, с.86-92.
- Х р о м о в - Б о р и с о в Н.Н. Физиологическая теория мутационного процесса - четверть века спустя. - В кн.: Исследования по генетике. Вып.6. Л., 1975, с. 16-31.
- Х р о м о в - Б о р и с о в Н.Н., С т е п а н о в а В.П. Действие метоксиамиона на дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*. - "Вестн.Ленингр. ун-та. Сер.биол.", 1971, № 9, с.117-127.
- Х э й с У. Генетика бактерий и бактериофагов. Основы генетики и молекулярной биологии. М., 1965. 555 с.
- Ш в а р ц В.С., Л ы с и к о в В.Н. Ошибки кодирования. Возможные механизмы, биологическая роль и прикладное значение. - В кн.: Исследования по генетике. Вып.7. Л., Изд-во Ленингр.ун-та, 1976, с.34-44.
- Ш р е й д е р Ю.А. О понятии "математическая модель языка". М., 1971. 62 с.
- Э н г е л ь г а р д т В.А. Перспективы молекулярной генетики. - В кн.: Актуальные вопросы современной генетики. М., 1966, с.467-480.
- Я н о в с к и й Ч. Мутационные изменения первичной структуры А-белка триптофансинтетазы. - В кн.: Информационные макромолекулы. М., 1965, с.154-161.
- Я н о в с к и й Ч. Замены аминокислот при мутациях и рекомбинациях в области гена А и сопоставление этих замен с кодонами, установленными *in vitro*. - В кн.: Биосинтез белка и его регуляция. М., 1967, с.141-159.
- A u e r b a c h С., K i l b e y В. J. Mutation in eukaryotes. - "Ann. Rev. Genet.", 1971, vol.5, p.163-218.
- B a z i l l G.W., G r o s s J.D. Mutagenic DNA polymerase in *B.suttilis*. - "Nature New Biol.", 1973, vol.243, N 129, p.241-243.
- B e c k M.D., D a v i d s o n R.L. Total substitution of bromodeoxyuridine for thymidine in the DNA of a bromodeoxyuridine-dependent cell line. - "Proc.Nat.Acad.Sci.USA", 1974, vol.71, N 5, p.2082-2086.

- Borstel R.C. von. On the origin of spontaneous mutations. - "Proc. XII Intern. Congr. Genetics", 1968, vol.2, p.124-125.
- Borstel R.C., von, Cain K.T., Steinberg C.M. Inheritance of spontaneous mutability in yeast. - "Genetics", 1971, vol.69, N 1, p.17-27.
- Borstel R.C. von, Quah S.-K., Steinberg C.M. e.a. Mutants of yeast with enhanced spontaneous mutation rates. - "Genetics Suppl.", 1973, vol.73, p.141-151.
- Branscomb E.W., Galas D.J. Progressive decrease in protein synthesis accuracy induced by streptomycin in Escherichia coli. - "Nature", 1975, vol.254, N 5496, p.161-162.
- Breckenridge L., Gorini L. Genetic analysis of streptomycin resistance in Escherichia coli. - "Genetics", 1970, vol.65, N 1, p.9-25.
- Bronson M.J., Yanofsky C. Characterization of mutations in the tryptophan operon of Escherichia coli by RNA nucleotide sequencing. - "J. Mol. Biol.", 1974, vol.88, N 4, p.913-916.
- Chu B.C.F., Brown D.M., Burdon M.G. N(4)-Amino- and N(4)-hydroxycytosines as base analogue mutagens. - "Mutation Res.", 1974, vol.23, N 2, p.267-273.
- Committee 17 (J.W.Drake, Chairman). Environmental mutagen hazards. - "Science", 1975, vol.187, N 4176, p.503-514.
- Crick F.H.C. Codon-anticodon pairing: The wobble hypothesis. - "J. Mol. Biol.", 1966, vol.19, N 4, p.548-555.
- Drake J.W. The molecular basis of mutation. San-Francisco, 1970, 237 p.
- Drake J.W. The genetic control of spontaneous and induced mutation rates in bacteriophage T4. - "Genetics Suppl.", 1973, vol.73, p.45-64.
- Drake J.W., Greening E.O. Suppression of chemical mutagenesis in bacteriophage T4 by genetically modified DNA polymerases. - "Proc. Nat. Acad. Sci. USA", 1970, vol.66, N 3, p.823-829.
- Gass K.B., Cozzarelli N.R. Further genetic and enzymological characterization of the three Bacillus subtilis deoxyribonucleic acid polymerases. - "J. Biol. Chem.", 1973, vol.284, N 22, p.7688-7700.
- Goddard J.P., Weiss J.J., Wheeler C.M. Error frequency during in vitro transcription of poly U is increased with γ -irradiated RNA polymerase. - "Nature", 1969, vol.222, N 5194, p.670-672.
- Green R.R., Drake J.W. Misrepair mutagenesis in bacteriophage T4. - "Genetics", 1974, vol.78, N 1, p.81-89.
- Hall R.W., Brammar W.J. Increased spontaneous mutation rates in mutants of E.coli with altered DNA polymerase III. - "Mol. Gen. Genet.", 1973, vol.121, N 3, p.271-276.
- Hall Z.W., Lehman I.R. An in vitro transversion by mutationally altered T4-induced DNA polymerase. - "J. Mol. Biol.", 1968, vol.36, N 3, p.321-333.

- Howard - Flanders . DNA repair and recombination. - "Brit. Med. Bull.", 1973, vol.29, N 3, p.226-235.
- Ishii Y., Kondo S. Comparative analysis of deletion and base-change mutabilities of Escherichia coli B strains differing in repair capacity (wild type, *uvrA*⁻, *polA*⁻, *recA*⁻) by various mutagens. - "Mutation Res.", 1975, vol.37, N 1, p.27-44.
- Isono K., Yournon J. Chemical carcinogens as frameshift mutagens: Salmonella DNA sequence sensitive to mutagenesis by polycyclic carcinogens. - "Proc. Nat. Acad. Sci. USA", 1974, vol.71, N 5, p.1612-1617.
- Iyer V.N. Genetic deletions. - In: Metabolic inhibitors. A comprehensive treatise. New York, London, 1972, vol.3, p.205-236.
- Jimenez A., Cerda - Olmedo E. Mutation and DNA replication in Escherichia coli treated with low concentrations of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. - "Mutation Res.", 1975, vol.28, N 3, p.337-345.
- Johnson B.F., Greenberg J. Modification of three enzymes of the β -ketoadipate pathway by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. - "Chem.-Biol. Interactions", 1973, vol.7, N 1, p.17-28.
- Kohn T., Roth J.R. Proflavin mutagenesis of bacteria. - "J. Mol. Biol.", 1974, vol.89, N 1, p.17-32.
- Kondo S. Mutagenicity versus radiosensitivity in Escherichia coli. - "Proc. XII Intern. Congr. Genetics", 1968, vol.2, p.126-127.
- Kondo S. Evidence that mutations are induced by errors in repair and replication. - "Genetics Suppl.", 1973, vol.73, p.109-122.
- Kondo S. Environmental mutagen testing in Escherichia coli and phage lambda. - "Mutation Res.", 1974, vol.26, N 4, p.235-241.
- Kondo S., Ichikawa H. Evidence that pretreatment of Escherichia coli cells with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine enhances mutability of subsequently infecting phage. - "Mol. Gen. Genet.", 1973, vol.126, N 4, p.319-324.
- La Polla J.P., Harris C.M., Vary J.C. Properties of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and its action on Bacillus subtilis transforming DNA. - "Biochem. Biophys. Res. Comm.", 1972, vol.49, N 1, p.133-138.
- Lewis C.M., Tarrant G.M. Induction of mutation by 5-fluorouracil and amino acid analogues in Ustilago maydis. - "Mutation Res.", 1971, vol.12, N 4, p.349-356.
- McBridge A.C., Gowen C.S. The induction of gene mutation and chromosome aberrations in Chlamidomonas eugametos by a phenylalanine analog. - "Genetics", 1969, vol.14, N 1, p.121-126.
- Mohn G., Wurgler F.E. Mutator genes in different species. - "Humangenetik", 1972, vol.16, N 1-2, p.49-58.
- Murgola E.J., Yanofsky C. Selection for new amino acids at position 211 of tryptophan synthetase & chain of E.coli. - "J. Mol. Biol.", 1974, vol.86, N 4, p.775-784.
- Nagao M., Hosoi H., Sugimura T. Modification of cytochrome c with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. - "Biochim.

- Biophys. Acta", 1971, vol.237, N 2, p.369-377.
- Orgel L.E. The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing. - "Proc. Nat. Acad. Sci. USA", 1963, vol.49, N 4, p.517-521.
- Orgel L.E. Ageing of clones of mammalian cells. - "Nature", 1973, vol.243, N 5408, p.441-445.
- Person S., McClaskey J.A., Snipes W. e.a. Ultra-violet mutagenesis and its repair in an Escherichia coli strain containing a nonsense codon. - "Genetics", 1974, vol.78, N 4, p.1035-1049.
- Pietrzykowska I. On the mechanism of bromouracil-induced mutagenesis. - "Mutation Res.", 1973, vol.19, N 1, p.1-9.
- Plucienik H., Kanski R. Comparison of the mutagenic effects of ³⁵S decay in Escherichia coli strains WP-2 and WP-2S. - "Acta Microbiol. Polon.", 1975, vol.7(24), N 1, p.37-40.
- Prakash L. Lack of chemically induced mutation in repair-deficient mutants of yeast. - "Genetics" 1974, vol.78, N 4, p.1101-1118.
- Roth J.R. Frameshift mutations. - "Ann. Rev. Genet.", 1974, vol.8, p.319-346.
- Saffhill R. The effect of ionizing radiation and chemical methylation upon the activity and accuracy of E.coli DNA polymerase I. - "Biochem. Biophys. Res. Comm.", 1974, vol.61, N 2, p.802-810.
- Sherman F., Stewart J.W. Mutations at the end of the iso-1-cytochrome c gene of yeast. - In: The biochemistry of gene expression in higher organisms. Sydney, 1973, p.56-86.
- Stewart J.W., Sherman F. Yeast frameshift mutations identified by sequence changes in iso-1-cytochrome c. - In: Molecular and environmental aspects of mutagenesis. New-York, 1974, ch.7, p.102-127.
- Sugimura T., Fujimura S., Nagao M. e.a. Reaction of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine with protein. - "Biochim. Biophys. Acta", 1968, vol.170, N 2, p.427-429.
- Talmud P., Lewis D. Mutagenicity of amino acid analogues in eukaryotes. - "Nature", 1974a, vol.249, p.563-564.
- Talmud P., Lewis D. The mutagenicity of amino acid analogues in Coprinus lagopus. - "Genet Res.", 1974b, vol.23, N 1, p.47-62.
- Wasom J.S. The literature of chemical mutagenesis. - In: Chemical mutagens. Principles and methods for their detection. New-York - London, 1973, vol.3, ch.34, p.271-287.
- Wilson L., Bambury J.R., Mizel S.B. e.a. Interaction of drugs with microtubule proteins. - "Federation Proc.", 1974, vol.33, N 2, p.158-166.
- Wilson L., Bryan J. Biochemical and pharmacological properties of microtubule. - In: Adv. Cell Mol. Biol., New-York - London, 1974, vol.3, p.21-72.
- Vitkin E.M., Parisi E.C. Bromouracil mutagenesis: Mispairing or misrepair? - "Mutation Res.", 1974, vol.25, N 3, p.407-409.