

P19-2008-105

О. В. Белов, Е. А. Красавин, А. Ю. Пархоменко

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ  
ИНДУЦИРОВАННОГО МУТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА  
БАКТЕРИИ *ESCHERICHIA COLI*  
ПРИ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОМ ОБЛУЧЕНИИ

Направлено в журнал «Радиационная биология. Радиоз экология»

---

\*E-mail: dem@jinr.ru

Белов О. В., Красавин Е. А., Пархоменко А. Ю. P19-2008-105  
Математическая модель индуцированного мутационного процесса  
бактерии *Escherichia coli* при ультрафиолетовом облучении

Разработана математическая модель мутационного процесса бактерий *Escherichia coli*, индуцированного ультрафиолетовым излучением. Исследована динамика концентраций основных белковых комплексов системы SOS-ответа *E. coli*. Получена оценка вероятности возникновения мутаций при реализации translesion-синтеза.

Работа выполнена в Лаборатории радиационной биологии ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2008

Belov O. V., Krasavin E. A., Parkhomenko A. Yu. P19-2008-105  
Mathematical Model of Induced Mutagenesis  
in Bacteria *Escherichia coli* under Ultraviolet Irradiation

The mathematical model of mutational process in bacteria *Escherichia coli* induced by ultraviolet radiation is developed. Dynamics of the basic protein complexes of the *E. coli* SOS-response system is investigated. The probability of mutations occurring during translesion-synthesis is estimated.

The investigation has been performed at the Laboratory of Radiation Biology, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2008

Как известно, бактерии *Escherichia coli* являются исключительно удобным объектом при изучении фундаментальных механизмов мутационного процесса. У клеток *E. coli* детально изучена структурно-функциональная организация генетического аппарата, выяснены биохимические механизмы, контролирующие мутационный процесс. В последние годы изучен ключевой механизм формирования мутаций из первичных повреждений ДНК, который получил название translesion-синтеза (TLS) [1]. Этот механизм реализуется не только у прокариот, но и в клетках млекопитающих и человека [2, 3].

Известно, что воздействие разных агентов, задерживающих репликацию ДНК, вызывает в клетке сложную цепь реакций, проявляющихся в виде повышения частоты мутирования, задержке клеточного деления, синтезе различных ферментов, в том числе синтезе RecA-белка, UmuCD-белков, изменении W-реактивации и W-мутагенеза, индукции лямбдоидных профагов. В настоящее время все эти реакции клеток рассматриваются как неспецифический ответ на повреждение ДНК, ингибирующий ее репликацию. Ответ клетки на эти воздействия получил название SOS-ответа, а соответствующая система регуляции получила название SOS-системы [4–6]. Разные аспекты SOS-ответа клеток освещены во многих работах [7–9]. Аналоги SOS-системы клеток *E. coli* были найдены у многих видов прокариотических клеток.

В настоящее время представляется возможной разработка модели, описывающей магистральные пути реализации TLS в бактериальных клетках от момента возникновения первичного повреждения в молекуле ДНК, которым является изменение химического состава или физического состояния ДНК, до проявления конечной реакции (генной мутации).

### МЕХАНИЗМ SOS-ОТВЕТА И TLS-СИНТЕЗ

Интенсивное изучение SOS-системы прокариотических клеток позволило выяснить роль ключевых белков в регуляции SOS-функций. Современные экспериментальные данные, относящиеся к описанию цепи событий, возникающих после индукции SOS-ответа, могут быть обобщены в виде схемы, представленной на рис. 1. Главные черты этой схемы описаны в работе [4].

Воздействие ультрафиолетового (УФ) излучения на клетки приводит к формированию в цепи ДНК фотоаддуктов различных видов. Типичными УФ-повреждениями (УФП) являются *cys-sin* пиримидиновые димеры циклобу-

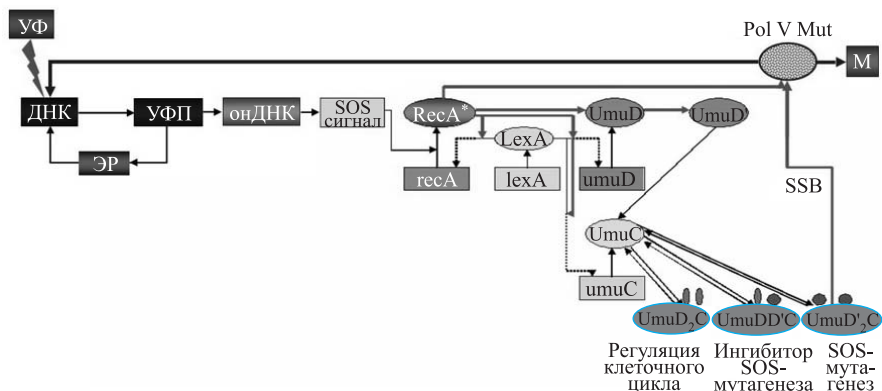


Рис. 1. Схема формирования мутаций у бактерий *E. coli* при действии ультрафиолетового излучения (пояснения в тексте)

танового типа и тиминовые (6–4) фотопродукты. Часть первичных УФ-повреждений ДНК эффективно удаляется посредством реализации репарационных механизмов, представляющих собой фотореактивацию (т. е. процесс мономеризации димера при воздействии видимого «фотореактивирующего» света с длиной волны 310–400 нм с помощью специального фермента фототиазы [10]) и эксцизионную репарацию (ЭР) [11] (т. е. выщепление фрагмента однонитевой ДНК длиной 12–13 нуклеотидов, содержащего димер, с последующей застройкой образовавшегося в дуплексе пробела по комплементарной матрице ДНК). Поскольку большинство экспериментов проводятся в условиях, исключающих влияние фотореактивации на исследуемые процессы, будем предполагать отсутствие фотореактивации.

Пиримидиновые димеры, которые не были удалены указанными типами репарации («первичные» повреждения), приводят к образованию «вторичных» повреждений — участков однонитевой ДНК (онДНК) в нативной дуплексной ДНК [12]. Возникшие участки онДНК являются сигналом к запуску системы SOS-ответа клеток (SOS-сигнал). Белок RecA, связываясь с участками однонитевой ДНК, образует спиральные многомерные нуклеопротеиновые филаменты и активируется, приобретая протеазную конформацию (активная форма — RecA\*) и способность расщеплять репрессор LexA и другие белки. Сокращение пула инактивных молекул LexA в результате расщепления RecA-протеазой приводит к дерепрессии индуцибельных генов SOS-системы, включая гены *umuD*, *umuC*. Увеличение экспрессии *lexA*-гена не приводит к повышению уровня LexA-белка, поскольку он сразу расщепляется RecA-протеазой [4]. RecA-протеаза играет важную роль в реализации следу-

ющего этапа SOS-ответа, на котором происходит расщепление белка UmuD и переход его в активную форму UmuD'. Образовавшийся UmuD'-белок не чувствителен к действию Lon-протеазы, осуществляющей деградацию неактивного UmuD. Активная форма UmuD' и UmuD-протеин формируют гомодимеры [13, 14], но в условиях ограниченности процесса расщепления белка UmuD (что наблюдается при умеренном повреждающем воздействии) UmuD'-протеин взаимодействует предпочтительно с неактивным UmuD, поскольку концентрация последнего выше. Таким образом, описанные межмолекулярные реакции приводят к формированию двух гомодимеров (UmuD<sub>2</sub>, UmuD'<sub>2</sub>) и одного гетеродимера UmuDD'. Все три димера способны взаимодействовать с UmuC-белком, обладая различным сродством к нему [14–16]. Результатом реакций связывания димеров с белком UmuC является формирование трех белковых комплексов: UmuD<sub>2</sub>C, UmuDD'C и UmuD'<sub>2</sub>C. Комплекс UmuD<sub>2</sub>C, включаясь в регуляцию клеточного цикла, останавливает репликативный синтез ДНК при наличии SOS-индуцирующих повреждений и позволяет осуществить процесс TSL. Комплекс UmuDD'C играет ингибирующую роль в SOS-мутагенезе, секвестрируя активность UmuD' [17]. Основная роль в реализации индуцированного мутационного процесса в клетках *E. coli* принадлежит комплексу UmuD'<sub>2</sub>C. Стабильный UmuD'<sub>2</sub>C-протеин (ДНК-полимераза V, PolV) способен образовывать мультиферментный комплекс Pol V Mut, в состав которого входят индуцибельная ДНК-полимераза V (UmuD'<sub>2</sub>C), RecA-протеаза, SSB-белки, субъединицы ДНК-полимеразы III. Обладая выраженной полимеразной активностью, образовавшийся мультиферментный репликационный комплекс продолжает синтез дочерней цепи ДНК на поврежденной матрице и, преодолевая различные ДНК-аддукты, подставляет на месте повреждений нуклеотиды случайным образом. Репликация при этом доходит до конца, но дочерняя цепь ДНК имеет дефекты в местах, находящихся напротив повреждений в материнской цепи. По сравнению со спонтанным мутагенезом наблюдается тысячекратное возрастание уровня мутаций [18]. Заметим, что кроме PolV в клетках бактерий *E. coli* существует еще две LexA-регулируемые ДНК-полимеразы: Pol II [19] и Pol IV [20]. ДНК-полимераза IV, предположительно, вносит некоторый вклад в появление индуцированных повреждений хромосомных мутаций, однако уровень возникающих в этом случае мутаций настолько мал, что может быть приравнен к уровню спонтанных фоновых изменений. Кроме того, известно, что Pol IV не вызывает возникновения мутаций в λ-фагах [21] и F'-эписомах [22]. Исследования, связанные с ДНК-полимеразой II, показали, что этот фермент играет центральную роль в реинициации процесса репликации [23] и не обладает мутагенной активностью. Таким образом, объектом исследования настоящей работы выбран белковый комплекс ДНК-полимераза V как наиболее значимый в реализации индуцированного мутационного процесса клеток бактерий *E. coli*.

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Попытки математического моделирования механизмов различных этапов репарационного процесса предпринимались в ряде работ [24–26]. Основные модельные подходы, используемые в настоящем исследовании, изложены в работах [27–29]. Создание многочисленных математических моделей генетической регуляции и репарационного процесса бактериальных клеток обусловлено необходимостью изучения структурно-функциональной организации генетического аппарата и биохимических механизмов, контролирующих мутационный процесс.

Уравнения для динамики белков SOS-системы в общем виде представляют собой дифференциальные уравнения в частных производных:

$$\frac{\partial X}{\partial t \partial D} = V_{i+}(X_i, X_0) - V_{i-}(X_i, X_0), \quad (1)$$

где  $X_i$  ( $i = 1, \dots, n$ ) — внутриклеточные концентрации регуляторных белков  $n$  видов;  $X_0$  — концентрация индуцирующего сигнала (однонитевой ДНК) для исследуемой системы;  $t$  — время,  $D$  — доза ультрафиолетового облучения.  $V_{i+}$  — скорость синтеза регуляторного белка вида  $i$ ;  $V_{i-}$  — скорость распада регуляторного белка вида  $i$ ;  $V_{i+}$  и  $V_{i-}$  — функции, описывающие вклад того или иного процесса в накопление и распад белка вида  $i$ .

Безразмерные уравнения математической модели, описывающей динамику концентрации однонитевой ДНК, имеют следующий вид [27]:

$$\begin{aligned} \text{для } \tau < \tau_2 \quad y_0(\tau, D) &= D e^{-k_1 \tau} \int_0^{\tau} \frac{e^{k_1 \xi} d\xi}{k_2 D + e^{k_3 \xi}}, \\ \text{для } \tau \geq \tau_2 \quad y_0(\tau, D) &= D e^{-k_1 \tau} \int_0^{\tau_2} \frac{e^{k_1 \xi} d\xi}{k_2 D + e^{k_3 \xi}}, \end{aligned} \quad (2)$$

$$\text{где } \tau_2 = \frac{1}{k_3} \ln (e^{k_4} (1 + k_2 D) - k_2 D).$$

В уравнениях (2)  $y_0$  — нормированная внутриклеточная концентрация индуцирующего сигнала;  $\tau = \alpha_1 t$  — безразмерное время;  $\tau_2$  — безразмерное время окончания репликации;  $\xi$  — переменная интегрирования. Определим параметры уравнений (2):  $k_1 = \frac{\delta_3}{\alpha_1}$ ,  $k_2 = \frac{25t_1}{T_0}$ ,  $k_3 = \frac{v_1}{\alpha_1}$ ,  $k_4 = v_1 T_0$ . Здесь  $\delta_3$  есть константа, характеризующая процесс неспецифической деградации белка RecA\*. Поскольку процесс деградации имеет первый порядок по концентрациям, он описывается следующим уравнением:

$$\frac{\partial X_3}{\partial t} = -\delta_3 X_3.$$

Решением этого уравнения является экспоненциальная функция:

$$X_3(t) = X_3(0)e^{-\delta_3 t}.$$

Значение времени полураспада белка RecA\* найдено из экспериментальной литературы  $t_{1/2(\text{RecA}^*)} = 2,95$  мин [30]. Выражая  $\delta_3$  через  $t_{1/2(\text{RecA}^*)}$ , соответственно, получим

$$\delta_3 = \frac{\ln 2}{t_{1/2(\text{RecA}^*)}} = 0,235 \text{ мин}^{-1}.$$

Параметр  $\alpha_1 = 0,0116 \text{ мин}^{-1}$  — константа скорости в процессах неспецифических потерь продукта гена *lexA* [27];  $t_1 = 0,17$  мин — время задержки нормального репликативного комплекса на димере [27];  $T_0 = 40$  мин — длительность репликации в нормальных условиях роста [27];  $v_1 = 0,7 \text{ мин}^{-1}$  — константа скорости удаления димеров эксцизионной репарацией [27].

Безразмерные уравнения модели, полученные для каждого белка SOS-системы, имеют вид

$$\begin{aligned} \frac{\partial y_1}{\partial \tau \partial D} &= \frac{1 + k_5^{h_1}}{1 + (k_5 y_1)^{h_1}} - y_1 (1 + k_6 y_3), \\ \frac{\partial y_2}{\partial \tau \partial D} &= \frac{1 + k_7^{h_2}}{1 + (k_7 y_1)^{h_2}} - y_2 (1 + k_8 y_0) + k_1 y_3, \\ \frac{\partial y_3}{\partial \tau \partial D} &= k_8 y_0 y_2 - k_9 y_4 y_3 - k_1 y_3, \\ \frac{\partial y_4}{\partial \tau \partial D} &= \frac{k_{10} (1 + k_{11}^{h_4})}{1 + (k_{11} y_1)^{h_4}} - k_9 y_4 y_3 - k_{12} y_4^2 - k_{13} y_4, \\ \frac{\partial y_5}{\partial \tau \partial D} &= \frac{k_{14} (1 + k_{15}^{h_5})}{1 + (k_{15} y_1)^{h_5}} - k_{16} y_7 y_5 - k_{17} y_8 y_5 - k_{18} y_9 y_5 - k_{19} y_5, \\ \frac{\partial y_6}{\partial \tau \partial D} &= k_9 y_4 y_3 + k_{20} y_8 y_4 - k_{21} y_6^2 - k_{22} y_6, \\ \frac{\partial y_7}{\partial \tau \partial D} &= k_{12} y_4^2 - k_{23} y_7, \\ \frac{\partial y_8}{\partial \tau \partial D} &= k_{21} y_6^2 - k_{20} y_8 y_4 - k_{24} y_8, \\ \frac{\partial y_9}{\partial \tau \partial D} &= k_{25} y_6 y_4 + k_{20} y_8 y_4 - k_{26} y_9, \\ \frac{\partial y_{10}}{\partial \tau \partial D} &= k_{16} y_7 y_5 - k_{27} y_{10}, \end{aligned} \quad (3)$$

$$\frac{\partial y_{11}}{\partial \tau \partial D} = k_{17} y_8 y_5 - k_{28} y_{11} y_4 - k_{29} y_{11},$$

$$\frac{\partial y_{12}}{\partial \tau \partial D} = k_{18} y_9 y_5 + k_{28} y_{11} y_4 - k_{30} y_{12}.$$

Начальные условия математической модели:

$$\begin{aligned} y_1(0, D) = 1, \quad y_2(0, D) = 1, \quad y_3(0, D) = 0, \quad y_4(0, D) = 1, \\ y_5(0, D) = 1, \quad y_6(0, D) = 0, \quad y_7(0, D) = 1, \quad y_8(0, D) = 0, \\ y_9(0, D) = 0, \quad y_{10}(0, D) = 0, \quad y_{11}(0, D) = 0, \quad y_{12}(0, D) = 0. \end{aligned}$$

В уравнениях (2)  $y_1, y_2, y_3, y_4, y_5, y_6, y_7, y_8, y_9, y_{10}, y_{11}, y_{12}$  — нормированные внутриклеточные концентрации регуляторных белков LexA, RecA, RecA\*, UmuD, UmuC, UmuD', UmuD<sub>2</sub>, UmuD'<sub>2</sub>, UmuDD', UmuD<sub>2</sub>C, UmuD'<sub>2</sub>C, UmuDD' соответственно.

Определим параметры уравнений (2).

$$k_5 = \frac{X_{10}}{\gamma_1}, \quad k_6 = \frac{\beta_1 X_{20}}{\alpha_1}, \quad k_7 = \frac{X_{10}}{\gamma_2}, \quad k_8 = \frac{\beta_2 50 l_1}{T_0 \alpha_1^2 N_A}, \quad k_9 = \frac{\beta_3 X_{20}}{\alpha_1},$$

$$k_{10} = \frac{\delta_4 + X_{40} \varepsilon}{\alpha_1}, \quad k_{11} = \frac{X_{10}}{\gamma_4}, \quad k_{12} = \frac{\varepsilon X_{40}}{\alpha_1}, \quad k_{13} = \frac{\delta_4}{\alpha_1},$$

$$k_{14} = \frac{\delta_5 + a_1 X_{70}}{\alpha_1}, \quad k_{15} = \frac{X_{10}}{\gamma_5}, \quad k_{16} = \frac{a_1 X_{40}}{\alpha_1}, \quad k_{17} = \frac{a_2 X_{40}}{\alpha_1},$$

$$k_{18} = \frac{a_3 X_{40}}{\alpha_1}, \quad k_{19} = \frac{\delta_5}{\alpha_1}, \quad k_{20} = \frac{\phi X_{40}}{\alpha_1}, \quad k_{21} = \frac{\eta X_{40}}{\alpha_1}, \quad k_{22} = \frac{\delta_6}{\alpha_1},$$

$$k_{23} = \frac{\delta_7}{\alpha_1}, \quad k_{24} = \frac{\delta_8}{\alpha_1}, \quad k_{25} = \frac{\mu X_{40}}{\alpha_1}, \quad k_{26} = \frac{\delta_9}{\alpha_1}, \quad k_{27} = \frac{\delta_{11}}{\alpha_1},$$

$$k_{28} = \frac{b_2 X_{40}}{\alpha_1}, \quad k_{29} = \frac{\delta_{12}}{\alpha_1}, \quad k_{30} = \frac{\delta_{13}}{\alpha_1}.$$

Здесь  $X_{10} = 1300/N_A = 2,2 \cdot 10^{-21}$  моль [31],  $X_{20} = 7200/N_A = 1,2 \times 10^{-20}$  моль [32],  $X_{40} = 2,99 \cdot 10^{-22}$  моль [33],  $X_{50} = 2,49 \cdot 10^{-23}$  моль [34],  $X_{70} = 1/2 X_{40} = 1,49 \cdot 10^{-22}$  моль — конститутивные концентрации белков LexA, RecA, UmuD, UmuC, UmuD<sub>2</sub> соответственно.

Параметр  $\alpha_2 = 0,0116 \text{ мин}^{-1}$  — константа скорости в процессе неспецифических потерь продукта гена *recA* [27]. Параметры  $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_4, \gamma_5$  являются равновесными константами диссоциации продукта гена *lexA* при связывании с операторной ДНК генов *lexA, recA, umuD, umuC* соответственно. Константы  $\gamma_1 = 2,0 \cdot 10^{-23}$  моль и  $\gamma_2 = 2,0 \cdot 10^{-24}$  моль определены в [27],



$\gamma_4 = 5,5 \cdot 10^{-22}$  моль и  $\gamma_5 = 2 \cdot 10^{-25}$  моль могут быть вычислены с использованием модели репрессии транскрипции белком LexA, изложенной в [27].

Параметры  $h_1, h_2, h_4, h_5$  есть коэффициенты Хилла, характеризующие меру кооперативности в реакциях связывания продукта гена *lexA* с операторами генов *lexA, recA, umuD, umuC* соответственно. Значение параметра  $h_2 = 2$  определено в [27]. Численное значение коэффициента  $h_1 = 1$  найдено на основе результатов исследований, свидетельствующих об отсутствии кооперативности связывания продукта гена *lexA* с оператором гена *lexA* [35]. Анализ экспериментальных данных позволяет сделать вывод о том, что связывание продукта гена *lexA* с операторными последовательностями некоторых репрессируемых генов обладает чертами кооперативности [36, 37]. Известно также, что продукт гена *lexA* существует в растворе в виде мономера [38], но связывается с ДНК как димер [28]. Кроме того, известно, что операторные последовательности, связывающие продукт гена *lexA* имеют осевую симметрию, и каждая из симметричных половин оператора связывает один мономер белка [39]. Поскольку существует одно место связывания продукта гена *lexA* с операторами генов *umuD* [39] и *umuC* [40], а связывание двух молекул продукта гена *lexA* с двумя половинками места связывания в операторе каждого гена является абсолютно кооперативным, то кооперативность возникает в результате взаимодействия молекул продукта гена *lexA*, связывающихся с двумя соседними местами связывания оператора. Согласно модели репрессии транскрипции белком LexA в случае абсолютной кооперативности связывания коэффициенты Хилла равны максимальному числу молекул продукта гена *lexA*, способных связаться с оператором гена [27]. В нашем случае максимальное число молекул белка LexA, способных связаться с оператором каждого из генов, равно двум (две молекулы белка LexA на единственное место связывания). Следовательно,  $h_4 = 2$  и  $h_5 = 2$ .

Константа  $l_1 = 900$  нукл. есть средняя длина одонитевого пробела ДНК, образующегося в ходе репликации участков, содержащих тиминовые димеры [27],  $l_0 = 2,36 \cdot 10^6$  нукл. представляет собой количество нуклеотидов в половине хромосомы *E. coli* [27].

Численное значение параметра  $\beta_1$ , представляющего собой константу скорости в реакции расщепления репрессора LexA белком RecA\*, из экспериментальной литературы не известно. Он является свободным параметром модели. Его значение  $\beta_1 = 2,1 \cdot 10^{19}$  моль было получено из наилучшего соответствия решений модели экспериментальным данным. Константа скорости реакции связывания продукта гена *recA* с одонитовой ДНК  $\beta_2 = 3,7 \cdot 10^{20}$  моль была определена в работе [27]. Константа скорости реакции  $\beta_3$ , характеризующая процесс перехода продукта гена *umuD* из неактивной (*UmuD*) в активированную форму (*UmuD'*), может быть рассчитана следующим образом. Поскольку процесс перехода имеет первый порядок по концентрациям, он описывается следующим дифференциальным уравнением:

$$\frac{\partial X_4}{\partial t} = -\beta_3 X_4 X_3.$$

Полагая концентрацию активированного продукта гена *recA* ( $X_3$ ) постоянной, получим решение этого уравнения в виде

$$X_4(t) = X_4(0)e^{-\beta_3 X_3 t}.$$

Из экспериментальных данных известно значение времени полураспада продукта гена *umuD*  $t_{1/2}(UmuD)$ . За это время концентрация UmuD-белка уменьшается ровно в два раза, поэтому, выражая  $\beta_3$  через  $t_{1/2}(UmuD)$ , получим

$$\beta_3 = \frac{\ln 2}{t_{1/2}(UmuD)X_3}.$$

Время полураспада продукта гена *umuD* в реакции *in vivo* расщепления активированной формой продукта гена *recA* (RecA-протеазой) было измерено в работе [41]:  $t_{1/2}(UmuD) = 30$  мин. Воспользуемся предположением, изложенным в работе [42], о том, что почти сразу же после индуцирующего воздействия почти весь продукт гена *recA* находится в активированной форме, т. е. что  $X_3 = X_{20}$ . Получим следующую оценку:

$$\beta_3 = \frac{\ln 2}{t_{1/2}(UmuD)X_{20}} = 1,93 \cdot 10^{18} \text{ моль}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}.$$

Константы  $\delta_4, \delta_5, \delta_6, \delta_7, \delta_8, \delta_9, \delta_{11}, \delta_{12}, \delta_{13}$ , характеризующие процессы неспецифической деградации белков UmuD, UmuC, UmuD', UmuD<sub>2</sub>, UmuD'<sub>2</sub>, UmuDD', UmuD<sub>2</sub>C, UmuD'<sub>2</sub>C и UmuDD'C соответственно, могут быть определены аналогично  $\beta_3$ . Выражая эти константы через  $t_{1/2}(UmuD) = 30$  мин,  $t_{1/2}(UmuC) = 20$  мин,  $t_{1/2}(UmuD') = 40$  мин,  $t_{1/2}(UmuD_2) = 45$  мин,  $t_{1/2}(UmuD'_2) = 60$  мин,  $t_{1/2}(UmuDD') = 65$  мин,  $t_{1/2}(UmuD_2C) = 31$  мин,  $t_{1/2}(UmuD'_2C) = 60$  мин,  $t_{1/2}(UmuDD'C) = 45$  мин соответственно [15, 41, 43, 33, 44], получим  $\delta_4 = 0,023 \text{ мин}^{-1}$ ,  $\delta_5 = 0,041 \text{ мин}^{-1}$ ,  $\delta_6 = 0,017 \text{ мин}^{-1}$ ,  $\delta_7 = 0,015 \text{ мин}^{-1}$ ,  $\delta_8 = 0,012 \text{ мин}^{-1}$ ,  $\delta_9 = 0,011 \text{ мин}^{-1}$ ,  $\delta_{11} = 0,022 \text{ мин}^{-1}$ ,  $\delta_{12} = 0,012 \text{ мин}^{-1}$ ,  $\delta_{13} = 0,015 \text{ мин}^{-1}$ .

Из работы [27] следует, что скорость репарации одонитевых пробелов ДНК по рекомбинационному механизму  $v_2$  может быть принята равной скорости уменьшения концентрации продукта гена *recA*, связанного с одонитевой ДНК (т. е. скорости уменьшения концентрации белка RecA\*). Получим  $v_2 = \delta_3 = 0,235 \text{ мин}^{-1}$ .

Для констант скорости  $a_1, a_2, a_3$  в процессах взаимодействия продукта гена *umuC* с димерами UmuD<sub>2</sub>, UmuD'<sub>2</sub> и UmuDD' соответственно, а также

для константы реакции димеризации продукта гена *umuD*  $\varepsilon$  получим следующие выражения:

$$a_1 = \frac{\ln 2}{t_{1/2}(UmuD_2) \cdot X_{50}} = 6,18 \cdot 10^{20} \text{ моль}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1},$$

$$a_2 = \frac{\ln 2}{t_{1/2}(UmuD'_2) \cdot X_{50}} = 4,64 \cdot 10^{20} \text{ моль}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1},$$

$$a_3 = \frac{\ln 2}{t_{1/2}(UmuDD') \cdot X_{50}} = 4,28 \cdot 10^{20} \text{ моль}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1},$$

$$\varepsilon = \frac{\ln 2}{t_{1/2}(UmuD) \cdot X_{40}} = 7,73 \cdot 10^{19} \text{ моль}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}.$$

Здесь  $t_{1/2}(UmuD_2) = 45$  мин,  $t_{1/2}(UmuD'_2) = 60$  мин,  $t_{1/2}(UmuDD') = 65$  мин,  $t_{1/2}(UmuD) = 30$  мин [15], [41].

Для константы скорости  $\varphi$  реакции взаимодействия белка  $UmuD'_2$  с неактивным продуктом гена *umuD* получим

$$\varphi = \frac{\ln 2}{t_{1/2}(UmuD'_2) \cdot X_{40}} = 3,86 \cdot 10^{19} \text{ моль}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}.$$

Определить численное значение константы  $\eta$  реакции димеризации активной формы продукта гена *umuD* из экспериментальных данных не представляется возможным. Таким образом,  $\eta$  является свободным параметром модели. Численное значение параметра  $\eta = 4,0 \cdot 10^{20} \text{ моль}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$  было определено из наилучшего соответствия полученных результатов экспериментальным данным.

Для константы скорости  $\mu$  реакции взаимодействия гетеродимера  $UmuDD'$  с неактивной формой продукта гена *umuD* получим

$$\mu = \frac{\ln 2}{t_{1/2}(UmuD') \cdot X_{40}} = 5,8 \cdot 10^{19} \text{ моль}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1},$$

где  $t_{1/2}(UmuD') = 40$  мин [15].

Параметр  $b_2$  — константа скорости реакции взаимодействия белкового комплекса  $UmuD'_2C$  (Pol V) с неактивированной формой продукта гена *umuD*:

$$b_2 = \frac{\ln 2}{t_{1/2}(UmuD'_2C) \cdot X_4} = 3,86 \cdot 10^{19} \text{ моль}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1},$$

где  $X_4 = X_{40}$ ,  $t_{1/2}(UmuD'_2C) = 60$  мин [33], [44].

Уравнения (2), (3) справедливы в диапазоне доз:  $0,5 \text{ Дж/м}^2 < D < 100 \text{ Дж/м}^2$  [27].

Рассмотрим уравнения модели, описывающие процесс возникновения мутаций. В работе [27] была предложена формула для расчета числа образовавшихся одонитевых пробелов к моменту окончания репликации:

$$N_1(D) = \frac{1}{t_1 v_1} \ln \frac{1 + \frac{T_0}{N_0(D)t_1}}{e^{-v_1 \tau_2 / \alpha_1} + \frac{T_0}{N_0(D)t_1}}, \quad (4)$$

где  $N_0(D) = 25D$  — число образовавшихся димеров в половине хромосомы.

Известно, что в состав каждой молекулы модифицированного репликационного комплекса входит по одной молекуле ДНК-полимеразы V (белка UmuD'2 C) и что в заполнении каждого одонитевого участка участвует только одна молекула репликационного комплекса [45]. Анализ экспериментальной литературы показывает, что комплекс PolV Mut способен осуществлять синтез дочерней цепи ДНК и по матрице, не содержащей повреждения [18]. Поскольку число молекул PolV, синтезируемых при определенной дозе УФ-излучения, больше, чем число одонитевых пробелов, возникающих при той же дозе, предполагается, что во время работы SOS-системы комплекс PolV Mut способен включаться в процесс синтеза неповрежденной цепи ДНК, заменяя при этом нормальный репликационный комплекс.

При анализе вероятности возникновения мутаций при реализации TLS возникает необходимость моделирования случайной величины, представляющей собой число ошибок в цепи ДНК, возникших за фиксированное время, при условии, что данные события происходят с некоторой фиксированной средней интенсивностью и независимо друг от друга. Поскольку число нуклеотидов  $n$ , пройденных модифицированным репликационным комплексом, велико (порядка нескольких тысяч), а вероятность возникновения мутации в каждом отдельном случае мала ( $p = 10^{-4} - 10^{-3}$  [18]), полагаем, что число возникших в цепи ДНК ошибок  $m$  распределено по закону Пуассона:

$$P_n(m) = \frac{a^m}{m!} e^{-a}. \quad (5)$$

Для расчета параметра  $a$  распределения Пуассона в среде C++ была разработана программа, определяющая параметр  $a$  на основе следующих входных данных: доза УФ-облучения; время, в пределах которого необходимо провести расчеты и файл, содержащий зависимость числа молекул ДНК-полимеразы V от времени для конкретной дозы УФ-облучения. При вычислении параметра  $a$  необходимой величиной является количество нуклеотидов, пройденных на данный момент времени комплексом PolV Mut. Известно, что процесс translesion-синтеза обладает различными характеристиками в зависимости от времени и последовательности ДНК, на которой он происходит.

Рассмотрим отдельно процессы, реализуемые на тиминовых димерах, на одонитевых пробелах ДНК, исключая тиминовые димеры, и при синтезе на неповрежденной ДНК. Разработанная программа моделирует возникновение мутаций при движении модифицированного репликационного комплекса с учетом особенностей и характеристик всех трех процессов.

Параметр  $a$  распределения Пуассона в зависимости от времени и дозы УФ-облучения будет принимать значения в соответствии со следующей формулой:

$$a(t, D) = P(X) (L_{und}(t, D) + L_{ss}(t, D)) + P(Y) L_{td}(t, D), \quad (6)$$

где  $1,3 \cdot 10^{-4} \leq P(X) \leq 3 \cdot 10^{-3}$  — вероятность подстановки комплексом PolV Mut некомплементарного нуклеотида на участках цепи ДНК, не содержащих тиминовых димеров [18], [46],  $L_{und}$ ,  $L_{ss}$ ,  $L_{td}$  — количество нуклеотидов, пройденных на неповрежденной ДНК, на одонитевой ДНК пробелов, исключая тиминовые димеры, и на тиминовых димерах,  $v_{und} = 16,8$  нуклеотидов в минуту [47],  $P(Y)$  — вероятность подстановки некомплементарного нуклеотида при прохождении димеров.

Как известно, основную часть повреждений, вызванных воздействием ультрафиолетового излучения, составляют *cys-sin* пиримидиновые димеры циклобутанового типа (порядка 80 %) [48, 49]. Следовательно, тиминовые (6–4) фотопродукты составляют долю порядка 20 % от общего числа вызванных УФ-повреждений. Из работы [50] известны вероятности ошибочной подстановки нуклеотида напротив 3'- и 5'-конца для каждого из двух основных типов повреждений. Пусть  $P(Y|H_1) = 0,875$  — вероятность возникновения мутации при прохождении тиминового (6–4) фотопродукта с 3'-концом,  $P(Y|H_2) = 0,078$  — вероятность возникновения мутации при прохождении тиминового (6–4) фотопродукта с 5'-концом,  $P(Y|H_3) = 0,02$  — вероятность возникновения мутации при прохождении *cys-sin* пиримидинового димера циклобутанового типа с 3'-концом и  $P(Y|H_4) = 0,048$  — вероятность возникновения мутации при прохождении *cys-sin* пиримидинового димера циклобутанового типа с 5'-концом. Положим, что в рамках одного из двух основных УФ-обусловленных повреждений ДНК (ТТ (6–4) фотопродукта или ТТ *cys-sin* фотодимера) события возникновения повреждения с 3'-концом и 5'-концом являются равновероятными. Тогда вероятности гипотез  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_4$  будут иметь следующие численные значения:  $P(H_1) = 0,1$ ;  $P(H_2) = 0,1$ ;  $P(H_3) = 0,4$ ;  $P(H_4) = 0,4$ . Для вычисления вероятности подстановки некомплементарного нуклеотида при прохождении фотоаддуктов комплексом PolV Mut (события  $Y$ ) применим формулу полной вероятности:

$$P(Y) = P(H_1) P(Y|H_1) + P(H_2) P(Y|H_2) + \\ + P(H_3) P(Y|H_3) + P(H_4) P(Y|H_4) = 0,12. \quad (7)$$

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках динамической модели SOS-системы клеток *E. coli* было проведено численное исследование уравнений (2), (3). Были построены трехмерные графики, описывающие динамику продуктов генов *lexA*, *recA*, *umuC*, *umuD*. Также были построены наборы кривых, характеризующих динамику белков LexA, RecA, RecA\*, UmuD, UmuC, UmuD<sub>2</sub>C при различных дозах ультрафиолетового излучения. Решения математической модели, полученные для различных белков, представлены на рис. 2.

В табл. 1–3 представлены основные характеристики построенных кривых:  $X_{i \min}$  — минимальная концентрация белка, наблюдаемая на временах  $t_{\min}$ ;  $X_{i \max}$  — максимальная концентрация белка, наблюдаемая на временах  $t_{\max}$ .

Анализ динамики регуляторных белков SOS-системы показывает, что положение максимума (минимума) концентрации варьирует в зависимости от дозы УФ-облучения. Результаты, полученные для белка LexA (рис. 2), согласуются с экспериментальными данными [51]. Расчеты, выполненные для продукта гена *recA* в нормальной форме, подтверждаются экспериментальными данными о максимальном уровне концентрации белка RecA: порядка 100000 молекул на клетку [52]. На ранних временах (порядка 2–4 мин) при дозах выше 5 Дж/м<sup>2</sup> проявляется резкий перегиб кривой концентрации белка RecA\*. Ход кривой объясняется, по-видимому, переходными процес-

Таблица 1.

| Белки | $D$ , Дж/м <sup>2</sup> | $t_{\min}$ , мин | $X_{i \min}$ , молекул на клетку |
|-------|-------------------------|------------------|----------------------------------|
| LexA  | 1                       | 14               | 513                              |
|       | 5                       | 15               | 263                              |
|       | 50                      | 20               | 153                              |
|       | 100                     | 22               | 132                              |
| RecA  | 1                       | 5                | 3431                             |
|       | 5                       | 3                | 739                              |
|       | 50                      | 3                | 222                              |
|       | 100                     | 3                | 180                              |

Таблица 2.

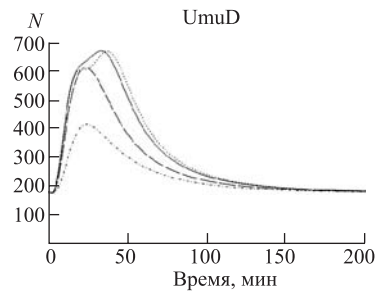
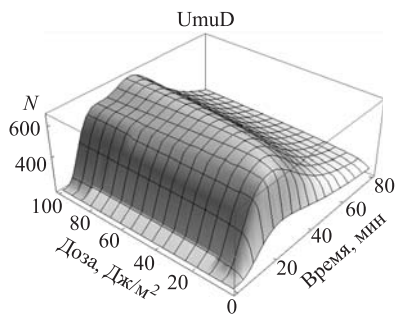
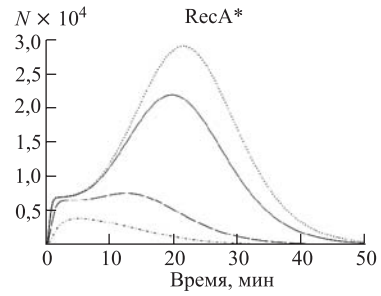
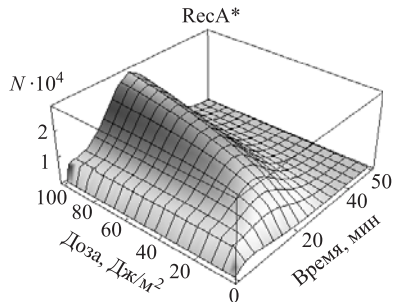
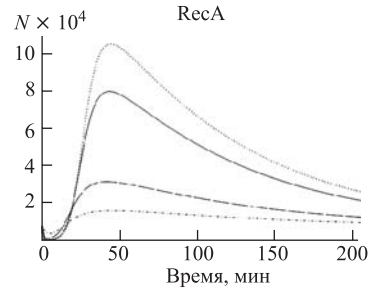
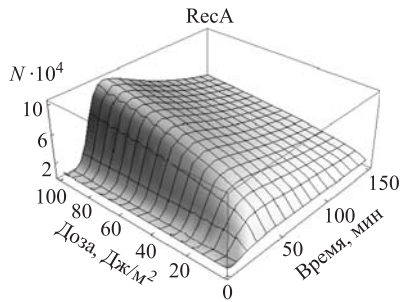
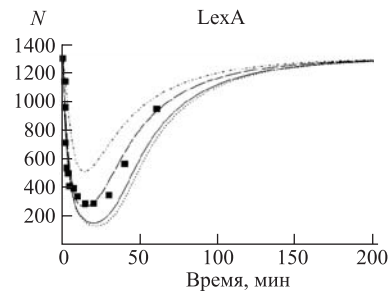
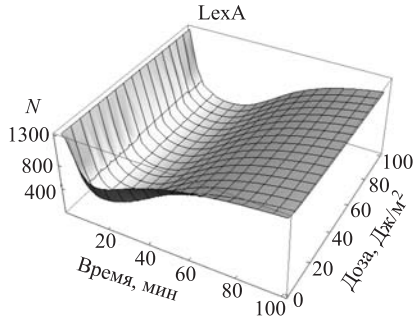
| Белки               | $D$ , Дж/м <sup>2</sup> | $t_{\max}$ , мин | $X_{i \max}$ , молекул на клетку |
|---------------------|-------------------------|------------------|----------------------------------|
| UmuD <sub>2</sub> C | 5                       | 31               | 7                                |
|                     | 50                      | 33               | 102                              |
|                     | 100                     | 34               | 191                              |

Таблица 3.

| Белки | $D$ , Дж/м <sup>2</sup> | $t_{\max}$ , мин | $X_{i \max}$ , молекул на клетку |
|-------|-------------------------|------------------|----------------------------------|
| RecA  | 1                       | 44               | 15635                            |
|       | 5                       | 40               | 31077                            |
|       | 50                      | 43               | 79355                            |
|       | 100                     | 44               | 104694                           |
| RecA* | 1                       | 5                | 3808                             |
|       | 5                       | 12               | 7465                             |
|       | 50                      | 19               | 21802                            |
|       | 100                     | 21               | 28876                            |
| UmuD  | 1                       | 24               | 417                              |
|       | 5                       | 23               | 613                              |
|       | 50                      | 33               | 670                              |
|       | 100                     | 37               | 668                              |
| UmuC  | 1                       | 14               | 42                               |
|       | 5                       | 13               | 101                              |
|       | 50                      | 15               | 175                              |
|       | 100                     | 16               | 195                              |

сами, связанными с окончанием репликации. Согласно полученным результатам, кривая концентрации белка UmuD имеет плато при высоких дозах УФ-облучения. Так, при дозе 100 Дж/м<sup>2</sup> плато наблюдается в промежутке времен от 15 до 25 мин. Значения максимальной концентрации белков UmuD и UmuC, а также распределение пиков максимальной концентрации по времени хорошо согласуются с экспериментальными наблюдениями [53, 54]. Численное исследование было выполнено и для димеризованных продуктов гена *umuD*. Результаты для белков UmuD<sub>2</sub>, UmuD'<sub>2</sub> и UmuDD' отдельно не показаны. Наибольший интерес представляют решения, характеризующие изменение концентрации ДНК-полимеразы V (белкового комплекса UmuD'<sub>2</sub>C), так как именно этот белковый комплекс является ответственным за возникновение мутаций во время синтеза ДНК по матрице, содержащей повреждения. Анализ динамики ДНК-полимеразы V (рис. 2) показывает, что увеличение дозы УФ-излучения ведет к сужению пика концентрации и незначительному смещению области максимальной концентрации в сторону более поздних времен. В экспериментальной литературе указывается, что SOS-ответ достигает максимума на промежутке времен 20–40 мин [55]. Все полученные при расчетах времена максимумов концентрации ДНК-полимеразы V лежат в пределах указанного промежутка времени.

Решение модели формирования мутаций с использованием результатов, характеризующих динамику ДНК-полимеразы V, дает возможность построить





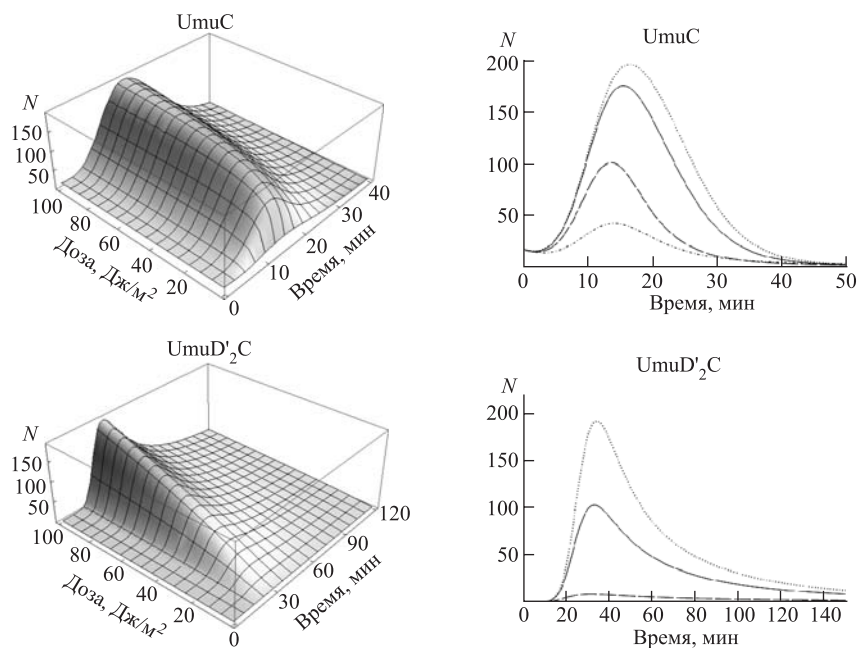


Рис. 2. Поверхности и наборы кривых, характеризующие изменение концентрации белков LexA, RecA, RecA\*, UmuD, UmuC, UmuD<sub>2</sub>C во времени и в зависимости от дозы УФ-излучения.  $N$  — число молекул белка, содержащееся в одной клетке. Кривые построены для следующих доз УФ-излучения: штрихпунктирная линия — 1 Дж/м<sup>2</sup>, штриховая линия — 5 Дж/м<sup>2</sup>, сплошная линия — 50 Дж/м<sup>2</sup>, точечная линия — 100 Дж/м<sup>2</sup>, ■ — экспериментальные данные для белка LexA при дозе 5 Дж/м<sup>2</sup> [51]

функции распределения случайной величины, представляющей собой число мутаций в цепи ДНК.

Графики, представленные на рис. 3, 4, позволяют сделать вывод о распределении вероятности возникновения  $m$  ошибок во времени при заданной дозе УФ-облучения. Резкий пик, проявляющийся на рис. 3, 4, *в*, обусловлен прохождением репликационного комплекса PolV Mut через тиминные димеры, где вероятность возникновения ошибки при подстановке нуклеотида выше. При дозе 5 Дж/м<sup>2</sup> вероятность того, что мутация не возникнет (т. е.  $m = 0$ ), представляет собой величину, близкую к единице для всего временного промежутка, исключая времена, на которых осуществляется translesion-синтез участков ДНК, содержащих тиминные димеры (рис. 3, *а*). На этом временном промежутке (71–74 мин) значение вероятности для параметра  $m = 0$  составляет  $P_n(0) = 0,781–0,783$ . Максимальное значение вероятности воз-

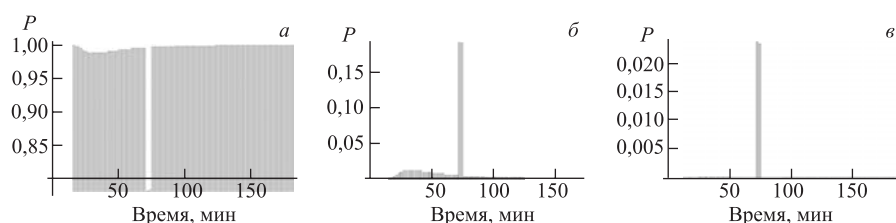


Рис. 3. Распределение вероятности для дозы УФ-облучения  $5 \text{ Дж/м}^2$  и  $P(X) = 1,3 \cdot 10^{-4}$ : *a* — при  $t = 0$ ; *б* — при  $t = 1$ ; *в* — при  $t = 2$ .  $P$  — вероятность возникновения  $t$  ошибок

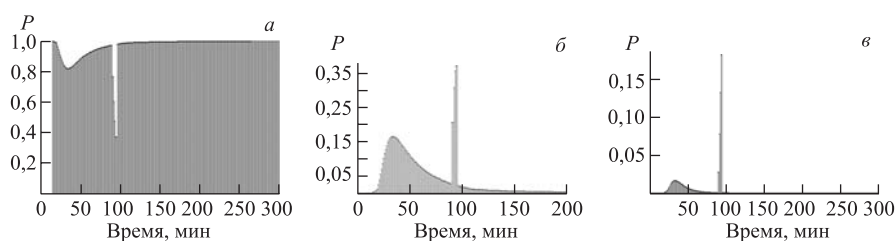


Рис. 4. Распределение вероятности для дозы УФ-облучения  $50 \text{ Дж/м}^2$  и  $P(X) = 1,3 \cdot 10^{-4}$ : *a* — при  $t = 0$ ; *б* — при  $t = 1$ ; *в* — при  $t = 2$ .  $P$  — вероятность возникновения  $t$  ошибок

никновения одной ошибки ( $t = 1$ ) при репликации неповрежденной ДНК и односторонней ДНК пробелов для дозы  $5 \text{ Дж/м}^2$  составляет  $P = 1,17 \cdot 10^{-2}$ , в то время как при репликации участков ДНК с димерами максимальное значение вероятности становится равным  $P = 0,193$  (рис. 3, б). Доза  $50 \text{ Дж/м}^2$  дает следующее распределение вероятностей при различных значениях параметра  $t$ . Минимальное значение вероятности того, что ошибка не возникнет ( $t = 0$ ), составляет  $P = 0,818$  для ДНК, не содержащей тиминных димеров, и  $P = 0,372$  для участков ДНК с димерами. Указанные значения вероятности принимает на временах 34 и 94 мин соответственно (рис. 4, а). Событие возникновения одной ошибки при дозе  $50 \text{ Дж/м}^2$  ( $t = 1$ ) имеет максимальную вероятность  $P = 0,165$  для ДНК без димеров и  $P = 0,368$  на участках, содержащих димеры. Времена, на которых вероятность  $P$  имеет указанные значения так же, как и при дозе  $5 \text{ Дж/м}^2$ , составляют 34 и 94 мин соответственно (рис. 4, б).

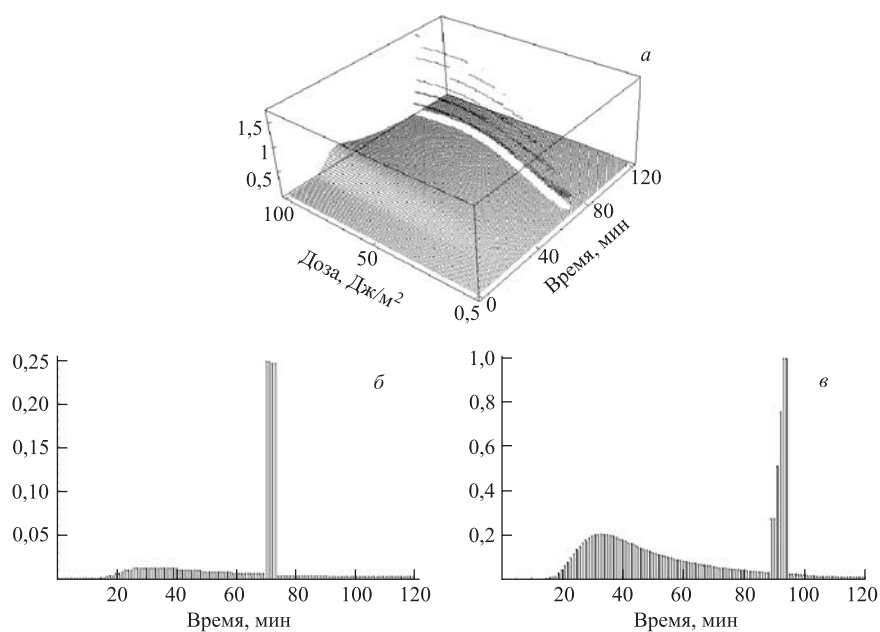


Рис. 5. Наивероятнейшее число возникновения мутаций в зависимости от времени и дозы УФ-облучения при  $P(X) = 1,3 \cdot 10^{-4}$ : *a* — для диапазона доз УФ-облучения  $0,5 \text{ Дж/м}^2 \leq D \leq 100 \text{ Дж/м}^2$ ; *b* — для дозы УФ-облучения  $5 \text{ Дж/м}^2$ ; *c* — для дозы УФ-облучения  $50 \text{ Дж/м}^2$

Важным вопросом при анализе SOS-мутагенеза является анализ зависимости наивероятнейшего числа ошибок  $a$  от времени и дозы УФ-облучения (рис. 5).

Из рис. 5 видно, что при выбранной нижней границе  $P(X) = 1,3 \cdot 10^{-4}$  число возникших мутаций, вероятнее всего, будет определяться только процессами на тиминовых димерах. Избыток молекул ДНК-полимеразы V в данном случае не оказывает существенного влияния на мутагенез при реализации TLS.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Все модельные представления, изложенные в данной работе, в совокупности составляют обобщенную модель мутационного процесса бактериальных клеток *E. coli*, индуцированного одним из самых распространенных в природе повреждающих факторов — ультрафиолетовым излучением. Новый перспек-

тивный подход основан на математическом описании белковых взаимодействий, происходящих после воздействия УФ-облучения, результатом которых является возникновение мутации в цепи ДНК. В рамках одного модельного подхода прослежен путь от возникновения первичного повреждения структуры ДНК до закрепления его в мутацию. Результаты, полученные в ходе исследования, позволяют предсказать динамику димеризованных продуктов гена *umuD*, а также двух регуляторных комплексов SOS-системы: UmuD<sub>2</sub> C и UmuDD' C. Представляется возможным прогнозирование поведения системы SOS-ответа клеток *E. coli* при интересующей дозе УФ-облучения на заданном временном отрезке.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Wang Z. // *Mutat. Res.* 2001. V. 486. P. 59–70.
2. Yang I. et al. // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. № 16. P. 13989–13994.
3. Chiapperino D. et al. // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. № 48. P. 39684–39692.
4. Красавин Е. А., Козубек С. Мутагенное действие излучений с разной ЛПЭ. М.: Энергоатомиздат, 1991. 184 с.
5. Witkin E. M. // *Bacteriol. Review.* 1976. V. 40. P. 869–907.
6. Radman M. Phenomenology of an inducible mutagenic DNA repair pathway in *Escherichia coli*: SOS-repair hypothesis // *Molecular and Environmental Aspects of Mutagenesis* / Ed. Prakash L., Sherman F., Miller M., Lawrence C., Tabor H. W. Springfield. 1974. P. 128–142.
7. Shinoura Y. et al. // *Mutat. Res.* 1983. V. 111. P. 51–59.
8. Калинин В. Л. Индуцибельные и конститутивные функции в мутагенезе и репарации у бактерий и фагов / Диссертация доктора биол. наук. Гатчина, 1986.
9. Жестяников В. Д. Репарация ДНК и ее биологическое значение. Л.: Наука, 1979. 285 с.
10. Rupert C. S. Enzymatic photoreactivation: overview // *Molecular mechanisms for repair of DNA* / Plenum Press, New York. 1975. V. Part A. P. 73.
11. Sancar A., Sancar G. B. // *Annu. Rev. Biochem.* 1988. V. 57. P. 29–67.
12. Rupp W. D., Howard-Flanders P. // *J. Mol. Biol.* 1968. V. 31. P. 291–304.
13. Burckhardt S. E. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1988. V. 85. P. 1811–1815.
14. Woodgate R. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989. V. 86. P. 7301–7305.

15. Frank E. G. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. 1996. V. 93. P. 10291–10296.
16. Jonczyk P., Nowicka A. // J. Bacteriol. 1996. V. 178. P. 2580–2585.
17. Smith B. T., Walker G. C. // Genetics. 1998. Vol. 148. P. 1599–1610.
18. Tang M. et al. // Letters to Nature. 2000. V. 404. P. 1014–1018.
19. Bonner C. A. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. 1990. V. 87. № 19. P. 7663–7667.
20. Wagner J. et al. // Mol. Cell. 1999. V. 4. P. 281–286.
21. Brotocorne-Lannoye A., Maenhaut-Michel G. // Proc. Natl. Acad. Sci. 1986. V. 83, № 11. P. 3904–3908.
22. Kim S. R. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. 1997. V. 94. P. 13792–13797.
23. Rangarajan S., Woodgate R., Goodman M. F. // Proc. Natl. Acad. Sci. 1999. V. 96. P. 9224–9229.
24. Lindahl T., Wood R. D. // Science. 1999. V. 286. P. 1897–1905.
25. Gardner T. S. et al. // Science. 2003. V. 301. P. 102–105.
26. Krishna S., Maslov S., Sneppen K. // PLoS Computational Biology. 2007. V. 3. P. 0451–0462.
27. Aksenov S. V. // Math. Biosci. 1999. V. 157. № 15. P. 269–286.
28. Белов О. В., Борейко А. В. // Вестник Международного университета природы, общества и человека «Дубна». 2006. № 2(15). С. 39–46.
29. Белов О. В. // Письма в ЭЧАЯ. 2007. Т. 4, № 6. С. 519–523.
30. Bryant F. R., Taylor A. R., Lehman I. R. // J. Biol. Chem. 1985. V. 260. № 2. P. 1196–1202.
31. Hegde S. et al. // Mol. Gen. Genet. 1995. V. 246. P. 254–258.
32. Walker G. C. The SOS response of *Escherichia coli*. In: Ingraham J., Low K. B., Magasnik B., Niedhart F., Schaecter M., et al., editors. *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. 1987. Vols. I and II. Washington (D.C.): American Society of Microbiology. Chapter 89.
33. Bianco P. R., Kowalczykowski S. C. // Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group. London. <http://www.els.net>.
34. Goodman M. F., Woodgate R. // Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. 2000. V. 65. P. 31–40.
35. Ronen M. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. 2002. V. 99. № 16. P. 10555–10560.

36. Brent R. // *Biochimie*. 1982. V. 64. P. 565–569.
37. Perry K. L. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1985. V. 82. P. 4331–4335.
38. Schnarr M. et al. // *Biochemistry*. 1985. V. 24. P. 2812–2818.
39. Schnarr M. et al. // *Biochimie*. 1991. V. 73. P. 423–431.
40. Woodgate R. et al. // *J. Bacter.* 1994. V. 176. № 16. P. 5011–5021.
41. Gonzalez M. et al. // *Genes & Dev*. 1998. № 12. P. 3889–3899.
42. Sassanfar M., Roberts J. W. // *J. Mol. Biol.* 1990. V. 212. P. 79–96.
43. Donnelly C. E. Walker G. C. // *J. Bacteriol.* 1989. V. 171(11). P. 6117–6125.
44. Frank E. G. et al. // *J. Bacter.* 1996. V. 178. P. 3550–3556.
45. Pham P. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001. V. 98. № 15. P. 8350–8354.
46. Livneh Z. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 276, № 28. P. 25639–25642.
47. Fujii S., Fuchs R. P. // *EMBO J.* 2004. V. 23. P. 4342–4352.
48. Wang S. Y. In *Photochemistry and Photobiology of Nucleic Acids* // Academic Press, New York. 1976. V. 1. P. 296–359.
49. Cadet J., Vigny P. In: *Bioorganic Photochemistry*. Wiley. New York. 1990. V. 1. P. 1–272.
50. Tang M. et al. // *Letters to Nature*. 2000. V. 404. P. 1014–1018.
51. Sassanfar M., Roberts J. // *J. Bacter.* 1991. V. 173, № 18. P. 5869–5875.
52. Stohl E. A. et al. // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278, № 4. P. 2278–2285.
53. Bianco P. R., Kowalczykowski S. C. // *Encyclopedia of Life Sciences*. Nature Publishing Group. London. <http://www.els.net>
54. Delmas S., Matic I. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2006. V. 103. P. 4564–4569.
55. Voloshin O. N. et al. // *Genes & Dev*. 2001. V. 15, № 4. P. 415–427.

Получено 10 июля 2008 г.

Редактор *М. И. Зарубина*

Подписано в печать 24.09.2008.

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 1,44. Уч.-изд. л. 1,69. Тираж 220 экз. Заказ № 56315.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований  
141980, г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6.

E-mail: [publish@jinr.ru](mailto:publish@jinr.ru)

[www.jinr.ru/publish/](http://www.jinr.ru/publish/)