

УДК: 575.224

## МУТАГЕННА ДІЯ НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ І ЕВОЛЮЦІЙНИЙ ПРОЦЕС

І. С. КАРПОВА, С. С. МАЛЮТА

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України  
Україна, 03143, м. Київ, вул. Акад. Заболотного, 150  
e-mail: karпова\_is@mail.ru

*Розглянуто результати поглибленого вивчення феноменології та можливого механізму ДНК-мутагенезу із застосуванням різних методів та об'єктів. Наведено аргументи на користь інсерційної гіпотези С.М. Гершензона, що проводить аналогію між механізмом мутагенної дії гетерологічних нуклеїнових кислот і процесом активації мобільних генетичних елементів (МГЕ), які є чинниками природної генної інженерії. Сучасні відомості щодо горизонтального перенесення генів між еволюційно віддаленими видами розглянуто згідно із припущенням, що на ранньому етапі виникнення життя саме захоплення чужорідної генетичної інформації відіграло провідну роль у молекулярній еволюції і формуванні видів.*

*Ключові слова: мутагенна дія ДНК, мобільні генетичні елементи, горизонтальні перенесення генів, еволюційний процес.*

**Вступ.** «Академік Академії наук України Сергій Михайлович Гершензон – видатний вчений-генетик і автор щонайменше двох відкриттів, за які його більш успішні колеги на Заході отримали Нобелівські премії...» – із передмови Ю.Ю. Глеби до книги «Тропою генетики» [1]. Лише кілька місяців не дожив професор С.М. Гершензон до офіційного визнання свого відкриття на батьківщині, коли виконаний під його керівництвом цикл робіт «Мутагенна дія нуклеїнових кислот і вірусів» було удостоєно Державної премії в галузі науки і техніки за 1998 рік [2].

Основою наукового напрямку з вивчення мутагенної дії нуклеїнових кислот і вірусів є дослідження феномену, відкритого С.М. Гершензоном ще у період, коли носіями генетичної інформації вважали білкові молекули (1939 р.). Парадоксальність цього відкриття стає зрозумілою, якщо згадати, що основні зусилля та досягнення генетики – науки про спадковість і мінливість, тривалий час були зосереджені на «одній стороні медалі» – спадковості, носієм якої є молекула ДНК. Щодо мінливості існували спрощені уявлення про її стихійний і некерований характер [3]. Можна дивуватись інтуїції вченого, котрий не тільки описав новий для науки факт, але і передбачив його значення для розуміння суті явища мінливості та перспективи цілеспрямованого впливу на окремі гени.

Мета авторів – донести до сучасного читача суть відкриття свого вчителя – академіка С.М. Гершензона та показати його зв'язок із новими даними, які розширюють уявлення про мінливість і молекулярну еволюцію.

**Мутагенні ефекти екзогенних ДНК.** Мутагенну дію ДНК було відкрито випадково при дослідженні впливу тимонуклеїнової кислоти (ДНК з тимусу теля-

ти) на кросинговер у дрозофіли (1939 р.). Коли С.М. Гершензон одержав видимі мутації при додаванні гетерологічної ДНК з тимусу теляти до корму личинок дрозофіли, він вперше висловив припущення, що саме ДНК, а не білок, є органічною молекулою – носієм генетичної інформації [4, 5].

Застосовані методики давали можливість спостерігати видимі рецесивні і домінантні мутації в Х-хромосомі, видимі домінантні мутації в аутосомах і рецесивні летальні мутації в Х-хромосомі. Виявилось, що препарати гетерологічної ДНК по-різному діють на різні хромосоми: спричиняють у дрозофіли чисельні зчеплені зі статтю і аутосомні видимі мутації і лише незначну кількість зчеплених зі статтю леталей (явище хромосомної специфічності) [5, 6].

Основні результати ранніх робіт із вивчення дії ДНК тимусу теляти на дрозофілу було узагальнено таким чином: спектр індукованих мутацій радикально відрізнявся від спектра спонтанних мутацій або мутацій, індукованих хімічними чи фізичними мутагенами; ДНК спричиняла переважно генні мутації або мікроберації, за відсутності великих хромосомних перебудов; ДНК відрізнялась подовженою мутагенною дією. У цьому випадку мутації виникають не тільки в статевих і соматичних клітинах, наявних у момент введення ДНК, але й у багатьох наступних клітинних поколіннях. У випадку виникнення мутацій у соматичних клітинах, спостерігали чисельні мозаїки мутантних тканин. Коли мутували ранні генеративні клітини, з'являлись «пучки» мутантних осіб серед нащадків мух, що контактували з препаратом ДНК. У кількох наступних поколіннях спостерігали генетичну нестабільність деяких індукованих генних мутацій, які часто ревертували до норми, або переходили до іншого алейного стану [6–12].

Отримані результати ще на зорі розвитку досліджень у галузі хімічного мутагенезу дозволили С.М. Гершензону зробити про-

рочий висновок: «Особливо часте мутування деяких генів під впливом препарату ДНК приводить до уявлень про різну хімічну будову ДНК різних генних молекул» (1948 р.).

Із розшифровування структури ДНК у 50-х роках минулого сторіччя в усьому світі розпочались дослідження визначальної ролі цієї макромолекули як носія генетичної інформації. На цьому історичному тлі явище мутагенної дії ДНК викликало спочатку скепсис і нерозуміння, оскільки суперечило магістральному шляху генетичної науки [1].

Однак роботи з індукції мутацій у дрозофіли за допомогою ДНК продовжувались і розширювались із використанням нових методичних підходів. Замість годування личинок почали застосовувати ін'єкції препаратів ДНК. Акцент досліджень було перенесено з видимих мутацій на отримання летальних мутацій, переважно в другій хромосомі дрозофіли. При цьому можна одержати інформацію про зміни щонайменше 80 % локусів. На великому експериментальному матеріалі основні висновки ранніх робіт про мутагенну дію ДНК та її особливості було підтверджено та поглиблено [13–15].

З'ясувалося, що препарати ДНК різного походження (вивчено більше 10 препаратів) з молекулярною масою від 2 до 33 МДа, виділені із тварин, рослин, вірусів, повторно спричиняють летальні мутації в обмеженій кількості локусів (явище локус-специфічності). Частота мутацій в перерахунку на 1 локус досягає при цьому гігантських величин, які в сотні і тисячі разів перевищують частоту мутацій, індукованих в аналогічних локусах різними хімічними і фізичними чинниками. Із дослідів по комплементации, а також з наслідків генетичного картування виходило, що кожний препарат ДНК відрізнявся своїм характерним спектром летальних мутацій. Разом із цими відмінностями завжди знаходились також

спільні локуси. Хромосомна та локус-специфічність були притаманні гетерологічній ДНК, а гомологічна ДНК таких особливостей не мала. Вибірковість мутагенної дії кожного з вивчених препаратів ДНК визначалась двома складовими. Головна з них – характеристика препарату ДНК як мутагену, що визначає специфічність його дії, а друга – характеризує ділянки хромосом, або гени, особливо чутливі до дії даного біополімеру.

Отже, ці роботи вперше показали, що для прояву мутагенної дії ДНК та її особливостей є важливими не стільки фізико-хімічні властивості молекули, скільки зміст генетичної інформації, закодованої у послідовності нуклеотидів [16–18].

На початку 80-х років минулого століття розпочались широкомасштабні дослідження мутагенної дії екзогенних ДНК на рослинах. На цей час у світовій літературі були лише поодинокі згадки про здатність ДНК спричиняти генетичні зміни у рослин.

На добре вивченому із генетичної точки зору об'єкті – кукурудзі було показано, аналогічно до результатів, одержаних на дрозофілі, що мутагенна дія ДНК залежала від її походження і характеризувалась високою специфічністю [19–25]. Найбільшу мутагенну активність виявила гетерологічна ДНК із зобної залози теляти, ефект якої перевищував мутагенну дію відомих супермутагенів хімічної природи [24]. Цікаві результати було одержано на кукурудзі із використанням як мутагенного чинника ДНК від її близьких родичів – теосінте та коїксу. Співставлення спектрів спадкових змін, отриманих у різних поколіннях рослин, оброблених ДНК, виявило 55 типів мутацій проти двох-шести типів у необробленому контролі. Це свідчило про розширення спектра мінливості під дією ДНК за рахунок генів, які спонтанно мутують дуже рідко. Найбільш чисельною і цікавою була група мутантів за забарвленням на стадії проростків та дорослих рослин із різними

типами хлорофільних змін. Частота хлорофільних мутацій перевищувала спонтанний рівень у 65 разів і більше. Це означало, що екзогенна ДНК може викликати зміни ядерних та позаядерних генів [24].

На кукурудзі також виявлено подовжену дію ДНК, відкриту на дрозофілі, коли мутаційні зміни виникали у віддалених поколіннях нащадків тих об'єктів, що були оброблені ДНК. Зокрема, за мутагенної дії ДНК жита на одну з ліній кукурудзи у п'ятому поколінні було отримано надзвичайно рідкісну рецесивну мутацію типу “необмежений ріст” (indeterminate growth). Носії мутації цього типу характеризуються порушеною фотоперіодичною реакцією, збільшеною кількістю міжвузлів, дуже великою волоттю і мають селекційну цінність. Такі оригінальні мутації підкреслюють особливу специфічність дії екзогенних ДНК як природного мутагенного чинника [21, 25].

Таким чином, на великому експериментальному матеріалі виявлено схожість проявів мутагенних ефектів ДНК у тварин (дрозофіла) та рослин (кукурудза): специфічність ДНК-мутагенезу, здатність до індукції як домінуючих, так і рецесивних мутацій, відсутність великих хромосомних перебудов, подовжена мутагенна дія.

**Мутагенна дія вірусів.** Дослідження мутагенної дії ДНК на дрозофілі згодом поширились на вивчення генетичних ефектів різних ДНК- та РНК-вмісних вірусів [1, 2, 14, 15, 26–31]. Для дослідження було обрано 9 чужорідних вірусів, які нездатні спричиняти у дрозофілі інфекційний процес. Чотири з них були ДНК-вмісними: ядерного поліедрозу тутового шовкопряда, райдужного вірусу комара-довгоніжки, вірусу LPP1 синьозеленої водорості та вірусу ядерного поліедрозу довгоніжки, РНК-вмісними вірусами були: вірус поліомієліту, вірус грипу типу А, а також віруси саркоми Рауса, Коксакі та лівів Семлікі. Усі використані препарати вірусів виявились мутагенними у тій же мірі, що й екзогенні

ДНК. Серед РНК-вмісних агентів найбільшу мутагенну активність виявили віруси саркоми Рауса, грипу і Коксаки.

Про високу вибірковість мутагенної дії вірусів свідчили результати дослідів із визначення частоти алелізму серед індукованих вірусами рецесивних летальних мутацій у 2-й парі хромосом дрозофіли [13]. Алелізм мутацій, які індуковані вірусами, у 90 – 270 разів перевищував алелізм подібних спонтанних мутацій, що виявляло здатність вірусів багаторазово спричиняти мутації у невеликій кількості певних локусів хромосоми (біля 10). Якщо зробити перерахунки відповідно до припущення, що загальна кількість генів у 2-й хромосомі дрозофіли, які здатні мутувати до рецесивного стану, наближається до 800, то виходить, що частота вірус-індукованих мутацій у 500–2000 разів перевищує спонтанний рівень. Жоден із відомих хімічних і фізичних чинників не має такої вражаючої специфічності.

Щоб одержати докази на користь мутагенної дії саме вірусних нуклеїнових кислот, а не білків, ці компоненти вірусів були розділені та введені окремо личинкам дрозофіли за допомогою ін'єкцій. Знайдено, що ДНК вірусу ядерного поліедрузу тутового шовкопряда та райдужного вірусу довгоніжки не поступається за мутагенними властивостями нативним вірусам, а ДНК вірусу LPP1 виявила навіть більшу мутагенність, ніж вірус. У той же час вірусні білки були немутагенними.

Непатогенні для дрозофіли віруси не спричиняють грубих перебудов хромосом, які спостерігають при дії патогенних для організму вірусів.

Вірус-індуковані мутації експериментально отримано й на рослинному модельному об'єкті – кукурудзі [32]. За дії вірусу штрихуватої мозаїки ячменю виникали хлорофільні мутації у M1 і M2 заражених рослин, частота яких, залежно від лінії,

становила 1,21 – 4,40 % за повної відсутності аналогічних мутацій у контролі.

У світлі експериментальних даних щодо мутагенної дії вірусів у непермісивних для їхнього розмноження системах стало очевидним, що віруси слід розглядати не лише як причину багатьох інфекційних захворювань, але й як фактор, що відіграє істотну роль у спадковій мінливості, а відповідно і в еволюційному процесі [12, 13, 33–40].

**Бактеріальна модель для вивчення механізмів мутагенної дії ДНК.** Мікробні об'єкти у 70-ті роки минулого століття відіграли вирішальну роль у розкритті генетичного коду та механізмів основних генетичних процесів – реплікації, транскрипції, трансляції. У зв'язку з цим у С.М. Гершензона виник задум застосувати переваги бактеріальних об'єктів для поглибленого вивчення як феноменології, так і можливих механізмів ДНК-мутагенезу. Так були започатковані детальні дослідження мутагенної дії ДНК на бактеріях [41].

На той час була відома лише одна невелика робота бельгійського вченого Mergeau, який отримав локуспецифічні аутофронтні мутації при додаванні ДНК актиноміцета *Streptomyces coelicolor* до культурального середовища сінної палички – *Bacillus subtilis*.

Відкриття бактеріальних екстрахромосомних елементів – епісом (Жакоб і Моно, 1961) підказало С.М. Гершензону ідею щодо можливого механізму ДНК-мутагенезу. Він висловлює оригінальну гіпотезу, згідно до якої фрагмент екзогенної ДНК за своєю дією може нагадувати епісому, яка прикріплюється до певної ділянки хромосоми за принципом часткової гомології та дестабілізує її реплікацію протягом наступних поколінь [1, 13, 14].

Із визнанням на початку 80-х років тотального поширення мобільних генетичних елементів (МГЕ) – невеликих інсерційних послідовностей та значно більших, здатних до переміщення транспозонів, до яких

належать також деякі віруси [37,42–44], гіпотеза уточнюється. Вважається, що фрагмент чужорідної ДНК внаслідок інсерції інтегрує до геному і набуває властивостей мобільного елемента або активує власні мобільні елементи хазяїна, чи мають місце обидва згадані процеси [45, 46]. На користь такого припущення свідчили численні приклади природної мутабельності, зумовленої мутагенною активністю мобільних генетичних елементів (МГЕ) [42–44, 47–49].

Очікувалось, що бактеріальна модель продемонструє універсальність мутагенної дії ДНК і в перспективі надасть докази щодо механізму такої дії.

Застосування оригінальної методики, яка базувалась на здатності добре вивченої генетично бактерії *B. subtilis* поглинати ДНК будь-якого походження, дозволило одержати велику кількість ауксотрофних мутантів – 265 штамів у досліді проти 36 у необробленому контролі [50]. Вивчення мутаційного спектра показало, що на фоні певного розмаїття фенотипів два типи мутантів – ауксотрофи за лейцином (*Leu<sup>-</sup>*) та оригінальні мутанти, які потребують для росту декількох водорозчинних вітамінів (позначені нами як В-віт) зустрічались повторно в незалежних експериментах із частотою, що значно перевищувала вірогідність випадкової події. Лише згодом з'явилось повідомлення, що подібні мутації з потребою у вітамінах виникають у *B. subtilis* в результаті інсерції стафілококової плазміди рЕ 194 у ділянку хромосоми де локалізовано кластер генів р-РНК. Характерно, що мутації, приналежні до двох зазначених груп, відзначались високою генетичною нестабільністю, прояви якої дещо нагадували мозаїцизм у дрозоді, індукований за допомогою екзогенної ДНК [51].

Сукупність одержаних результатів вказувала на повну адекватність *B. subtilis* ви-

могам до модельного об'єкту, призначеного для вивчення мутагенної дії ДНК.

У подальшій роботі було зроблено акцент на вивчення генетичної нестабільності, як однієї з характерних особливостей ДНК-мутагенезу. На прикладі унікальної ауксотрофної мутації з потребою у лейцині, яка за частотою реверсій до прототрофності на сім порядків перевищувала контроль, показано здатність до подовженої дії у багатьох наступних поколіннях [51, 52]. Принципово важливою подією стала транспозиція даної мутації з лейцинового у триптофановий оперон та деякі інші локуси, спричинена температурним стресом [53]. При цьому спостерігали одночасне поєднання двох або більше мутацій, як в прямому, так і в зворотному напрямку. З'ясували, що прояви нестабільності не залежать від системи гомологічної рекомбінації [54]. Це вважається найвагомим непрямым доказом на користь присутності та активності МГЕ.

Наступним кроком було створення нової тест-системи *B. subtilis* із використанням серії рекомбінантних плазмід, які мали спільне походження та відрізнялись «контекстом» вбудованої полінуклеотидної послідовності еукаріотного походження: *Alu*-повтору геному людини, гена інсуліну та гена аполіпопротеїну людини, *ARS*-послідовності кукурудзи.

З'ясувалось, що мутагенний ефект генетологічної ДНК, як це раніше було показано на дрозоді, великою мірою залежить від «змісту» полінуклеотидної послідовності. За однакових умов одні послідовності зовсім не виявляли мутагенної активності, активність інших була дещо вища за спонтанний рівень, проте знайдено послідовність, а саме, *Alu*-повтор геному людини, присутність якої у складі рекомбінантної молекули підвищує її мутагенну активність більш ніж на порядок [55, 56]. За даними дот- та блот-гібридизації, а згодом і за допомогою методу ПЛР (пока-

зано для *Alu*-інтегрантів) одержано прямі докази на користь інсерційної природи мутацій *B. subtilis*, спричинених дією рекомбінантних плазмід, які містять еукаріотні послідовності [57,58].

Таким чином, МГЕ геному людини (*Alu*-повтор) у бактеріальній клітині поводить себе як транспозон, спричиняючи нестабільні мутації.

Спроби вплинути на частоту мутування нестабільних об'єктів (*Alu*-інтегрантів) за допомогою температурного фактора, голодування та певних хімічних чинників продемонстрували їхню підвищену мінливість та здатність швидко адаптуватись до несприятливих умов [59]. Було висунуто припущення, що така висока адаптивність є наслідком присутності мобільного елемента.

Відомо, що *Alu*-повтори не кодують білків, але у їхньому складі знайдено енансероподібні структури, сайти зв'язування транскрипційних факторів, промотор РНК-полімерази III та інші регуляторні послідовності, які можуть впливати на функціонування багатьох генів [60–62].

У поколіннях *Alu*-інтегрантів *B. subtilis* привернули увагу особливі колонії великого розміру, діаметр яких у 3–5 разів перевищував стандартний. Такий фенотип свідчив про суттєві порушення процесів росту або контактного гальмування. Продовження цих досліджень із використанням нових методичних підходів (метод Rep-PCR) дозволить одержати більше інформації щодо історії окремого мобільного елемента людини (*Alu*-повтору) в бактеріальній клітині і його можливої взаємодії з власними повторюваними послідовностями бактеріального геному [63–65].

**Горизонтальне перенесення чужорідної ДНК і еволюційний процес.** Згідно до класичних уявлень між видами існує репродуктивна ізоляція, що не дозволяє їм вільно обмінюватись спадковою ін-

формацією, яка передається лише «по вертикалі» від батьків до нащадків.

Сучасні комп'ютерні технології, що дозволяють інтегрувати результати досліджень структури і функції різних геномів, виявили багато прикладів «горизонтального перенесення генів» між дуже віддаленими видами і великими таксономічними групами. Виявилось, що чужорідні полінуклеотидні послідовності ще в далекому минулому могли інтегрувати до геному нового хазяїна, утримуватись у наступних поколіннях і після тривалої селекції набувати важливих функцій [34, 37, 66–73].

Процес горизонтального обміну дуже поширений у прокаріотів. Немає такого антибіотика або токсину, до якого б не могли пристосуватись мікроорганізми, а далі – передати своє «вдале надбання» іншим видам. Незважаючи на те, що еукаріоти виробили спеціальні бар'єри, в першу чергу – статеве розмноження, вони також здатні захоплювати чужу генетичну інформацію. Ефективність такого горизонтального перенесення залежить від особливостей систем поглинання і транспортування екзогенної ДНК, системи рекомбінації, яка забезпечує інтеграцію генів та можливостей для їхньої експресії. Найважливішою умовою є виникнення ознак, які забезпечують певні переваги зміненним формам і далі зможуть закріпитися завдяки дії позитивного добору [74–79].

Серед еукаріотів найвищою частотою набуття чужорідних генів відзначаються протисти [80,81]. У представника примітивних прісноводних організмів – коловертки *Adineta vaga* більше 30 генів є гомологами генів бактерій, нижчих грибів, а також деяких багатоклітинних організмів. Більшість цих чужорідних послідовностей локалізовано в теломерних ділянках, де саме концентруються мобільні генетичні елементи, загальна частка яких становить 5% від всього геному. Запозичені від інших об'єктів гени кодують різні ферменти: де-

гідрогенази, гідролази, а також, такі, що беруть участь у синтезі пептидогліканів клітинних стінок. За даними філогенетичного аналізу більшість цих генів було перенесено ще на ранніх стадіях еволюції і може бути заміною статевого розмноження у цих організмів [82].

Горизонтальне перенесення генів є дуже характерним також для протистів з фаготрофним способом життя, які захоплюють чужорідну ДНК внаслідок перетравлення клітин прокаріотів або дрібних еукаріотів інших видів. Таким чином патогенні паразити *Entamoeba histolytica* і *Trichomonas vaginalis* запозичили у бактерій гени ферментів анаеробного метаболізму, що має для них адаптивне значення [83–85].

Представник джгутикових диплоноад (*Giardia lamblia*), який паразитує у кишечнику, отримав більше 80 генів від сапрофітних та патогенних бактерій, а також архей [86]. Збудник малярії протист *Plasmodium falciparum* під час еволюції одержав понад 60 генів від різних бактеріальних донорів, серед яких протеобактерії та ціанобактерії. Не виключено, що деякі гени отримано внаслідок поглинання ДНК людини в результаті лізису еритроцитів [87]. Цікавим об'єктом є слизовик *Dictyostelium discoideum*, який веде «хижий» спосіб життя у екосистемах ґрунту. В несприятливих умовах він переходить від одноклітинного стану до утворення багатоклітинного ансамблю з диференційованими функціями, що вважається прообразом первинних багатоклітинних організмів. У геномі *D. discoideum* знайдено 18 чужорідних генів з широким спектром функцій, а також систему мобільних елементів, які контролюють перехід від одноклітинного до багатоклітинного стану [88, 89].

Однак у одноклітинних протистів далеко не всі запозичені гени є функціонально

активними, а перетворюються на псевдогени, оскільки містять інсерції [86, 90].

У рослин поширеним є горизонтальне перенесення мітохондріальних генів. Гени мітохондрій від різних донорів можуть потрапляти через прямий контакт у пошкоджених ділянках, за участі різних векторних систем бактеріального, грибного або вірусного походження, за рахунок поглинання ДНК з ґрунту тощо [91–93].

Події перенесення генів між філогенетично віддаленими організмами відомі і для тварин. Вивчення ендосимбіозу бактерії *Wolbachia* з різними реципієнтами (мухами, кліщами, осами комарами, нематодами) показало, що прокаріотний геном може частково або повністю інтегрувати до геному господаря [94]. У дрозозфілі перенесений фрагмент ДНК вольбахії містить ретроелементи, які блокують функціональну активність низки бактеріальних генів. Знайдено, що майже 30 % геному вольбахії локалізується у проксимальній ділянці короткого плеча Х-хромосоми жука *Callosbruchus chinensis* [95]. Лише незначна частка перенесених генів транскрибується, а решта має дефектну структуру за рахунок мутацій. Висловлюється припущення, що змінений внаслідок псевдогенізації сегмент бактеріального геному може бути матеріалом для виникнення нових генів, важливих для організму хазяїна [96].

Ці та багато інших прикладів показують, що біосфера функціонує як єдиний інформаційний простір, де тотально поширені мобільні генетичні елементи і віруси, які здатні суттєво впливати на живі організми, регулюючи їхню мінливість [42–44, 47, 49, 61, 62, 97]. Особливо багато МГЕ у ДНК еукаріотів, наприклад, у геномі дрозозфіли вони займають близько 22 % [98], а кукурудзи – 50 % [99]. Близько 80 % спонтанних мутацій дрозозфіли завдячує присутності МГЕ [44]. Парадоксальний факт – у геномі людини частка «менделівських генів» не перевищує 3%, а на МГЕ різних

груп припадає близько 45%, зокрема, частка *Alu*-повторів досягає 5 % [100].

За стресових умов, коли внаслідок різких змін довкілля або внутрішнього середовища виникає загроза для існування організму, може відбуватись активація МГЕ, що призводить до різкого підвищення частоти та розширення спектра мутацій.

У зв'язку з цим можна говорити про велику еволюційну роль ДНК-вмісних елементів, які фактично здійснюють генетичну інженерію в природі, беручи участь у перенесенні генів та їхніх фрагментів між дуже віддаленими організмами, а також керуванні темпами мутаційного процесу. Існує думка, що завдяки мобільним елементам генофонди всіх організмів об'єднані в загальний генофонд живої природи [34, 36–38, 42, 66–71, 75, 76, 79, 82, 89, 92].

### Заключення

Роботи з вивчення мутагенної дії нуклеїнових кислот вперше у світовій науці показали, що ДНК пов'язана не тільки зі збереженням і вертикальною передачею генетичної інформації від батьків до нащадків, але і з мінливістю, опосередкованою «горизонтальним» обміном генетичною інформацією між еволюційно віддаленими організмами.

Для пояснення особливостей мутагенної дії екзогенної ДНК С.М. Гершензон висловив гіпотезу, що нуклеїнові кислоти при екзогенному введенні можуть себе поводити як рухливі генетичні елементи, спричиняючи мутації тільки тих генів, біля яких вони інтегрують до геному, не зачіпаючи інші. Можуть вони також активувати власні МГЕ хазяїна.

Учні та послідовники на великому матеріалі із застосуванням різних методів і об'єктів дослідили особливості дії нуклеїнових кислот такі, як здатність із високою частотою спричиняти домінантні та рецесивні мутації окремих генів, не порушуючи структуру хромосом, спричиняти мікро-

зміни, подовжений мутагенний ефект у наступних поколіннях, що свідчить про справедливість даної гіпотези. Розроблені підходи дозволяють за допомогою екзогенних нуклеїнових кислот відтворювати природне явище керування мутаційним процесом та (особливо на рослинних об'єктах) використовувати його в практичних цілях.

Раніше вважали, що чужорідна нуклеїнова кислота розкладається в клітині до мононуклеотидів. Частково це справді відбувається. Але безсумнівно, що клітині вигідно використовувати ДНК саме як інформаційний резерв на випадок адаптації до різких змін умов існування.

Щодо механізмів ДНК-мутагенезу, бактеріальна модель *B. subtilis* надає унікальну можливість детально досліджувати молекулярну еволюцію і вплив на функціонування генів окремої *Alu*-послідовності як представника поширеного класу SINE-елементів (short interspersed elements) людини. На прикладі швидкої адаптації *Alu*-повтору людини до генетичного оточення геному бактерії, що супроводжується виникненням нестабільних мутацій, показано реальність аналогії з поведінкою та мутагенною активністю природних МГЕ.

За останнє десятиліття у представників *Enterobacteriaceae*, *Bacillus* та інших мікроорганізмів знайдено власні повторювані послідовності, які здатні захоплювати чужорідні гени [101–103]. Аналогічні «депо транспозонів» відомі для еукаріотів, зокрема, дрозозфілі [47, 104]. Очевидно, подібні уловлювачі екзогенної ДНК присутні в усіх геномах і задіяні у горизонтальному перенесенні генів.

Фізичні та хімічні мутагени не додають нічого нового, а лише пошкоджують генетичний матеріал, серед них цінних надзвичайно мало. Захоплення та збереження інформаційного резерву у вигляді додаткових послідовностей ДНК може бути джерелом інновацій, які надають виду пев-



ні переваги, особливо за дії стресових чинників.

Не виключено, що на самому ранньому етапі виникнення і розвитку життя саме горизонтальний обмін інформацією відіграв провідну роль у формуванні довідових форм, а згодом, і видів [66].

Таким чином, проблема мутагенної дії ДНК сьогодні вбачається зовсім в іншому світлі. Мета цього наукового напрямку тривалий час полягала у пошуках підходів до направленої зміни окремих генів, які б дозволили створювати бажані генотипи живих організмів, звільнитись від спадкових хвороб, керувати мутаційним процесом.

Завдяки досягненням сучасної генетичної інженерії та біотехнології ця мета у світовій науці значною мірою реалізована. Для сайт-специфічного мутагенезу створюють спеціальні рекомбінантні молекули ДНК. Транспозоновий мутагенез та вимикання (нокаут) гена є поширеними методами дослідження, які застосовують у багатьох лабораторіях [105]. Успішне поширення цих новітніх технологій по суті є втіленням передбачення С.М. Гершензона щодо принципової можливості змінювати окремі гени в бажаному напрямку за допомогою певних фрагментів екзогенних нуклеїнових кислот.

З іншого боку, дослідження мутагенної дії ДНК вперше показали дієвий спосіб, за допомогою якого експериментатор може втручатись у світ мобільних елементів геному. Ранні роботи з ДНК-мутагенезу критикували за використання тотальних не фракціонованих препаратів еукаріотної ДНК. Зараз відомо, що саме такі препарати містять гетерогенну популяцію повторюваних послідовностей ДНК різних класів, між якими, вірогідно, відбувається конкуренція за можливість інтеграції та адаптації до нового генетичного оточення. Зовнішнім проявом цих складних процесів і взаємодій є виникнення специфічних і подовжених (нестабільних) мутацій.

Таким чином, дослідження мутагенної дії ДНК, які на багато десятиліть випередили свій час, не втрачають актуальність і дотепер. З кожним етапом розвитку генетичної науки тільки поглиблюється розуміння того, яку інформаційно-організуючу роль відіграє молекула ДНК не тільки у явищі спадковості, але і у процесах спадкової мінливості, на яких ґрунтується індивідуальне та видове біологічне різноманіття, а також еволюційний процес.

### Перелік літератури

1. Гершензон С.М. Тропою генетики. – К.: Наук. думка, 1992. – 176 с.
2. Гершензон С.М., Александров Ю.Н., Малюта С.С., Бужівська Т.І., Карпова І.С., Ларченко К.А. Мутагенна дія нуклеїнових кислот і вірусів. – К.: Знання. – 1999. – 30 с.
3. Колотова Т.Ю., Стегний Б.Т., Кучма І. Ю. и др. Механизмы и контроль перестроек генома эукариот. – Харьков: Коллегиум, 2004 – 264 с.
4. Гершензон С.М. Вызывание направленных мутаций у *Drosophila melanogaster* // Докл. АН СССР. – 1939. – Т.25, № 3. – С. 224 – 227.
5. Гершензон С.М. Характер мутаций, вызываемых у *Drosophila* натриевой солью тимонуклеиновой кислоты // Докл. АН СССР. – 1940. – Т.26, № 6. – С. 99 – 101.
6. Гершензон С.М., Зильберман Р.А., Ситько П.О., Тарнавский Н.Д. Вызывание мутаций у *Drosophila* тимонуклеиновой кислотой // Журн. общ. биологии – 1948. – Т.9, № 2. – С. 69 – 88.
7. Гершензон С.М., Киселева И.А. Вызывание направленных наследственных изменений у *Drosophila melanogaster* // Докл. АН СССР. – 1958. – Т.123, № 3. – С. 554 – 557.
8. Гершензон С.М. Вызывание летальных мутаций с помощью препарата ДНК у *Drosophila melanogaster* // Журн. общ. биологии. – 1964. – Т.25, № 5. – С. 371 – 375.
9. Gershenson S.M. Induction of lethal mutations in *Drosophila melanogaster* by DNA // Genet. Res. Camb. – 1965. – Vol.6, № 2. – P. 157 – 162.
10. Gershenson S.M. Altering genes to order // New Scientist. – 1966. – 29 dec. – P. 724 – 725.
11. Гершензон С.М. Мутагенное действие ДНК и проблема направленных мутаций // Генетика. – 1966. – Т.5, № 1. – С. 3 – 15.
12. Gershenson S.M. Mutagenic action of some biopolymers in *Drosophila* // J. Genet. Japan. – 1963. – Vol.44, № 1. – P. 114 – 119.

13. Гершензон С.М., Александров Ю.Н., Малюта С.С. Мутагенное действие ДНК и вирусом у дрозофилы. – К.: Наук. думка, 1975. – 160 с.
14. Айзензон М.Г., Александров Ю.Н., Бужиевская Т.И., Гершензон С.М., Карпова И.С. и др. Мутагенное действие природных и синтетических полинуклеотидов. – К.: Наук. думка, 1990. – 128 с.
15. Gershenson S.M, Alexandrov Yu. N. Some new data concerning the mutagenic action of DNA // Биополимеры и клетка. – 1994. – Vol.10, № 2. – С. 5 – 10.
16. Дяченко С.С., Александров Ю.Н., Дзвонкевич П.П. О способности гетерологичной ДНК вызывать генные мутации у дрозофилы // Цитология и генетика. – 1973. – Т.4, № 2. – С. 171 – 175.
17. Дяченко С.С., Александров Ю.Н. Дзвонкевич П.П. О зависимости между мутагенным действием и видовым происхождением ДНК // Молекуляр. биология. Респ. межвед. сб. – 1975. – Вып. 12. – С. 128 – 130.
18. Александров Ю.Н. Закономерности мутагенного действия ДНК у дрозофилы // Цитология и генетика. – 1986. – Т.2, № 1. – С. 26 – 30.
19. Моргун В.В., Ткаченко Л.В., Ларченко Е.А. Изучение мутагенной активности экзогенной ДНК на кукурузе // Молекуляр. биология. Респ. межвед. сб. – 1982. – Вып. 32. – С. 76 – 79.
20. Моргун В.В., Ларченко Е.А., Ткаченко Л.В., Потопальский А.И. Сравнительное изучение мутагенной активности нативных и модифицированных ДНК на кукурузе // Цитология и генетика. – 1983. – Т.17, № 4. – С. 58 – 60.
21. Моргун В.В., Ткаченко Л.В., Ларченко Е.А. Индуцирование наследственных изменений у кукурузы экзогенными ДНК // Молекуляр. биология. Респ. межвед. сб. – 1983. – Вып. 35. – С. 22 – 26.
22. Моргун В.В., Ларченко Е.А. Мутагенная активность экзогенных ДНК и перспективность их применения в мутационной селекции // Цитология и генетика. – 1986. – Т.20, № 1. – С. 46 – 50.
23. Моргун В.В., Ларченко Е.А. Использование облученной пыльцы для ограниченного переноса генов у кукурузы // Вестн. с.-х. науки. – 1990. – № 3. – С. 126 – 129.
24. Ларченко Е.А., Моргун В.В. Экспериментальная изменчивость кукурузы. – Киев: Наук. думка, 1993. – 171 с.
25. Моргун В.В., Ларченко К.А. Генетичні ефекти екзогенної ДНК при взаємодії з геномом вищих рослин // Физиология и биохимия культ. растений – 2006. – Т.38, № 2. – С. 102 – 109.
26. Гершензон С.М. Мутагенное действие вирусом // Вестн. АН СССР. – 1969. – № 3. – С. 58 – 61.
27. Александров Ю.Н., Малюта С.С. Индукция летальных мутаций у дрозофилы некоторыми энтомопатогенными вирусами // Генетика. – 1970. – Т.6, № 4. – С. 151 – 154.
28. Gershenson S.M., Alexandrov Yu. N. Maliuta S.S. Production of recessive lethals in *Drosophila* by viruses non-infectious for the host // Mut. Res. – 1971. – Vol.11, № 2. – P. 163 – 173.
29. Гершензон С.М. Мутагенна дія біополімерів і вірусів // Вісн. АН УРСР. – 1970. – № 2. – С. 70 – 71.
30. Александров Ю.Н., Гершензон С.М., Малюта С.С. Мутагенные свойства невирулентных для дрозофилы ДНК- и РНК-содержащих вирусом // Генетика. – 1971. – Т.7, № 9. – С. 102 – 111.
31. Малюта С.С., Грабко В.И., Александров Ю.Н., Фролов А.Ф., Поливанчук Н.А. Генетический анализ летальных мутаций, индуцированных у дрозофилы вирусом гриппа // Цитология и генетика. – 1971. – Т.5, № 4. – С. 291 – 295.
32. Ларченко Е.А. Мутагенный эффект вируса штриховатой мозаики ячменя у кукурузы // Экспериментальный мутагенез и его использование в селекции растений. – Киев, 1989. – 48 с.
33. Гершензон С.М., Малюта С.С. Влияние вирусом на генотип многоклеточных организмов // Цитология и генетика. – 1969. – Т.3, № 3. – С. 266 – 269.
34. Александров Ю.Н., Голубовский М.Д. Роль вирусом и экзогенной ДНК в естественном мутационном процессе: экспериментальное исследование на дрозофиле // Генетика. – 1983. – Т.19, № 11. – С. 1818 – 1827.
35. Alexandrov Yu.N, Golubovsky M.D. Biological mutagenesis and their role in the natural mutation process // Биополимеры и клетка. – 1995. – Т.11, № 5. – С. 24 – 27.
36. Гершензон С.М. «Эгоистичная» ДНК, молекулярный драйв и проблемы эволюции // Цитология и генетика. – 1993. – Т.27, № 3. – С. 85 – 94.
37. Голубовский М.Д., Чураев Р.Н. Динамическая наследственность // Природа. – 1997. №4. – С. 16–25.
38. Голубовский М. Д. Век генетики: эволюция идей и понятий. — СПб.: Борей Арт, 2000. —262 с.
39. Лукаш Л.Л. Регуляція мутаційного процесу під впливом екзогенних нуклеотидних послідовностей в соматичних клітинах ссавців // Генетика і селекція в Україні на межі тисячоліть. – К.: Логос, 2001. – Т. 1. – С. 120 – 133.
40. Лукаш Л.Л. Регуляція изменчивости генома соматических клеток млекопитающих под влиянием экзогенных биологических факторов // Биополимерии і клітина. – 2004. – Т. 20, №1–2. – С. 93–105.
41. Карпова І.С. Історія дослідження мутагенної дії нуклеїнових кислот на бактеріальній моделі *Vasil-*

- lus subtilis* // Генетика і селекція в Україні на межі тисячоліть. – К.: Логос, 2001. – Т. 1. – С. 477–483.
42. Хесин Р.Б. Непостоянство генома. – М.: Наука, 1984. – 472 с.
  43. Mc Clintock B. The significance of responses of the genome challenge // Science – 1984. – Vol. 226, № 4676. – P. 792 – 801.
  44. Mobile genetic elements / Eds. J.A. Shapiro. – London: Academic Press, 1983. – 688 p.
  45. Гершензон С.М. Мутагенное действие ДНК, инсерции, транспозиции и нестабильные гены // Генетика и благосостояние человечества. – М.: Наука, 1981. – С. 304 – 318.
  46. Gershenson S.M, Alexandrov Yu. N. Molecular mechanisms of mutagenicity of DNA and other natural and synthetic polynucleotides // Kiev: Nauk. Dumka. – 1997. – 262 p.
  47. Kidwell M.J., Liech D. Transposable elements as sources of variation in animals and plants // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol.94, № 15. – P. 7704 – 7711.
  48. Лукаш Л.Л., Швачко Л.П., Костецька Л.В. Мобільні генетичні елементи у процесах мутагенезу, рекомбінації і злоякісної трансформації клітин людини // Біополімери і клітина. – 1996. – Т. 12, № 2. – С. 7–19.
  49. Ратнер В.А. Васильева Л.А. Индукция транспозиций мобильных генетических элементов стрессовыми воздействиями // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 6. – С. 14 – 20.
  50. Карпова І.С. Получение мутаций с помощью гетерологичной ДНК / Мутагенное действие природных и синтетических полинуклеотидов. – К.: Наук. думка. – 1990. – С.35–48.
  51. Карпова І.С., Підпала О.В. Генетическая нестабильность у *Vacillus subtilis*, индуцируемая чужеродной ДНК / Там же. – С.48–71.
  52. Карпова І.С., Підпала О.В. Проявления нестабильности у лейцинзависимого аутокотрофа *Vacillus subtilis*, полученного с помощью ДНК сельди // Цитология и генетика. – 1986. Т.20, №1. – С. 40–46.
  53. Підпала О.В., Карпова І.С. Транспозиция нестабильной мутации сенной палочки, полученной с помощью чужеродной ДНК // Докл. АН УССР, Серия "Б". – 1989. – №9. – С. 78–80.
  54. Карпова І.С., Підпала О.В. *RecE*-независимая нестабильность у *Vacillus subtilis* // Биополимеры и клетка. – 1991. – Т.7, №2. – С.15–19.
  55. Карпова І.С., Підпала О.В., Шульженко В.Н., Костецкий І.Е., Корецька Н.В., Лукаш Л.Л. Мутагенная активность ДНК рекомбинантных плазмид в компетентной культуре *Vacillus subtilis* // Цитология и генетика. – 1994. – Т.28, №1. – С.66–73.
  56. Карпова І.С., Підпала О.В., Лукаш Л.Л. ДНК рекомбинантных плазмид приоброtaють мутагенную активність у культурі *Vacillus subtilis* після введення *Alu*-повтора генома людини // Цитология и генетика. – 1999. – Т.33, №4. – С.3–8.
  57. Карпова І.С., Підпала О.В., Рымарь С.Е. Генетическая нестабильность аутокотрофных мутантов *Vacillus subtilis*, вызванная инсерцией *Alu*-повтора генома человека // Доповіді НАН України. – 1998, №2. – С. 206–209.
  58. Карпова І.С., Горovenko Н.Г., Подольская С.В., Россоха З.И., Корецька Н.В., Дмитренко В.В., Рымарь С.Е. Инсерционный механизм ДНК-мутагенеза // Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів. – 2006. – Т.4, № 1. – С. 124–129.
  59. Карпова І.С., Корецька Н.В., Лялюцька Т.С. Розвиток ідей С.М. Гершензона у дослідженні адаптивності мутацій // Физиология и биохимия культурных растений. – 2006. Т.38, № 2. – С. 124–133.
  60. Britten R.J. DNA sequence insertion and evolutionary variation in gene regulation // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 1996. – Vol. 18. – P. 9374–9377.
  61. Thornburg V.J., Gotea V., Makalowski W. Transposable elements as a significant source of transcription regulating signals // Gene. – 2006. – Vol. 365, № 1. – P. 104–110.
  62. Підпала О.В., Яцишина А.П., Лукаш Л.Л. Мобільні генетичні елементи геному людини: структура, розподіл і функціональна роль // Цитология и генетика. – 2008. – Т.42, № 6. – С. 69 – 81.
  63. Карпова І.С., Кузьменко О.Л., Пальчиковська Л.Г., Негруцька В.В., Лукаш Л.Л. Застосування методу геномного фінгерпринтингу (REP-ПЛР) для дослідження інсерційних мутантів *V. subtilis* // Фактори експериментальної еволюції організмів: [зб. наук. праць]. – Київ: Логос, 2009. – Т.7. – С. 32–36
  64. Карпова І.С., Кузьменко О.Л., Пальчиковська Л.Г., Негруцька В.В., Позур В.К., Лукаш Л.Л. Аналіз методом REP-ПЛР нестабільних мутантів *V. subtilis* із порушенням росту за наявності в їх геномі інсерції *Alu*-повтору людини // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: [зб. наук. праць] – Київ – Луганськ 2010. – Випуск 19. – С. 213–219.
  65. Карпова І.С., Кузьменко О.Л., Пальчиковська Л.Г., Негруцька В.В., Позур В.К., Лукаш Л.Л. Дослідження мінливості геному нестабільних нащадків *Alu*-інтегрантів *V. subtilis* методом REP-ПЛР з використанням праймерів до повторюваних *VOX*-елементів // Фактори експериментальної еволюції організмів: [зб. наук. праць]. – Київ: Логос, 2010. – Т.8. – С. 43–47.

66. Doolittle W. F. Lateral genomics // Trends in Cell Biol. – 1999. – Vol. 9, № 12. – P. M5–M8.
67. Katz L.A. Lateral gene transfers and the evolution of eukaryotes: theories and data // Int J. Syst. Evol. Microbiol. – 2002. – Vol. 52, № 5. – P. 1893–1900.
68. Andersson J.O. Lateral gene transfer in eukaryotes // Cell. Mol. Life Sci. – 2005. – Vol. 62. – P. 1182–1197.
69. Dunning-Hotop J.C., Clark M.E., Oliveira D.C.S. et al. Widespread lateral gene transfer from intracellular bacteria to multicellular eukaryotes // Science. – 2007. – Vol. 317. – P. 1753–1756.
70. Шестаков С.В. Горизонтальный перенос генов у эукариот // Вестник ВОГиС. – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 345–354.
71. Lopez Ph., Baptiste E. Molecular phylogeny: reconstructing the forest // C.R. Biologies. – 2009. – Vol. 332, № 2–3. – P. 171–182.
72. Nedelcu A.M., Miles I.H., Fagir A.M., Karol K. Adaptive eukaryote-to-eukaryote lateral gene transfer: stress-related genes of algal origin in the closest unicellular relatives of animals // J. Evol. Biol. – 2008. – Vol. 21. – P. 1852–1860.
73. Copley S.D., Dhillon J.K. Lateral gene transfer and parallel evolution in the history of glutathione biosynthesis genes // Genome Biol. – 2002. – Vol. 3, № 2. – P. 251–256.
74. Прозоров А. А. Горизонтальный перенос генов у бактерий: лабораторное моделирование, природные популяции, данные геномики // Микробиология. — 1999. — Т. 68, № 5. — С. 632–646.
75. Paul J.H. Microbial gene transfer: an ecological perspective // J. Mol. Microbiol. Biotechnol. – 1999. – Vol. Aug. 1, № 1. – P. 45–50.
76. Arber W. Evolution of prokaryotic genomes // Gene. – 1993. – Vol. 135, № 1–2. – P. 49–56.
77. Ochman H., Lawrence J.G., Groisman E.A. Lateral gene transfer and the nature of bacterial innovation // Nature. – 2000. – Vol. 405. – P. 299–304.
78. Koonin E.V., Makarova K.S., Aravind L. Horizontal gene transfer in prokaryotes: quantification and classification // Annu. Rev. Microbiol. – 2001. – Vol. 55. – P. 709–742.
79. Шестаков С.В. Как происходит и чем лимитируется горизонтальный перенос генов у бактерий // Экол. генетика. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 12–24.
80. Richards T.A., Hirt R.P., Williams B.A.P., Embley T.M. Horizontal gene transfer and the evolution of parasitic protozoa // Protist. – 2003. – Vol. 15, № 1. – P. 17–32.
81. Cavalier-Smith T. The phagotrophic origin of eukaryotes and phylogenetic classification of Protozoa // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2002. – Vol. 52, № 3. – P. 297–354.
82. Gladyshev E.A., Meselson M., Arhipova I.R. Massive horizontal gene transfer in Bdelloid rotifers // Science. – 2008. – Vol. 320. – P. 1210–1213.
83. Carlton J.M., Hirt R.P., Silva J.C., Delcher A.L., Schatz M. Draft genome sequence of the sexually transmitted pathogen *Trichomonas vaginalis* // Science. – 2007. – Vol. 315. – P. 207–212.
84. Koning A.P., Brinkman F.S.L., Jones S.J.M., Keeling P.J. Lateral gene transfer and metabolic adaptation in the human parasite *Trichomonas vaginalis* // Mol. Biol. Evol. – 2000. – Vol. 17, № 11. – P. 1769–1773.
85. Simpson A.G., Inagaki Y., Roger A.J. Comprehensive multigene phylogenies of excavate protists reveal the evolutionary positions of “primitive” eukaryotes // Mol. Biol. Evol. – 2006. – Vol. 23. – P. 615–625.
86. Morrison H.G., McArthur A.G., Gillin F.D. et al. Genomic minimalism in the early diverging intestinal parasite *Giardia lamblia* // Science. – 2007. – Vol. 317. – P. 1921–1926.
87. Deitsch K., Driskill C., Wellemes T. Transformation of malaria parasites by a spontaneous uptake and expression of DNA from human erythrocytes // Nucl. Acid. Res. – 2001. – Vol. 29. – P. 850–853.
88. Eichinger L., Pachebat J.A., Glockner G. et al. The genome of the social amoeba *Dictyostelium discoideum* // Nature. – 2005. – Vol. 435. – P. 43–57.
89. Wrinkler T., Dingermann T., Glockner G. *Dictyostelium* mobile elements: strategies to amplify in a compact genome // Cell. and Mol. Life Sci. – 2002. – Vol. 59, № 12. – P. 2097–2111.
90. Harper J.T., Keeling P.J. Lateral gene transfer and the complex distribution of insertions in eukaryotic enolase // Gene. – 2004. – Vol. 340, № 1. – P. 227–235.
91. Bergthorsson U., Adams K.L., Thomason B., Palmer J.D. Widespread horizontal transfer of mitochondrial genes in flowering plants // Nature. – 2003. – Vol. 424. – P. 197–201.
92. Keeling P.J., Palmer J.D. Horizontal gene transfer in eukaryotic evolution // Nature Rev. Genet. – 2008. – Vol. 9. – P. 605–618.
93. Bock R. The give-and-take of DNA: Horizontal gene transfer in plants // Trends Plant Sci. – 2010. – Vol. 15. – P. 11–22.
94. Kondo N., Nikoh N., Ijichi N. Genome fragment of *Wolbachia* endosymbiont transferred to X-chromosome of host insect // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99. – P. 14280–14285.
95. Nikoh N., Tanaka K., Shibata F., Kondo N., Hizume M., Shimada M., Fukatsu T. *Wolbachia* genome integrated in an insect chromosome: Evolution and fate of laterally transferred endosymbiont genes. // Genome Research. – 2008. – Vol. 18. – P. 272–280.

96. Dunning-Hotop J.C., Clark M.E., Oliveira D.C.S. et al. Widespread lateral gene transfer from intracellular bacteria to multicellular eukaryotes // Science. – 2007. – Vol. 317. – P. 1753–1756.
97. Кунах В.А. Додаткові або В-хромосоми рослин. Походження і біологічне значення // Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів. – 2010. Т.8, № 1. – С. 99–139.
98. Celniker S.E., Rubin G.M. The *Drosophila melanogaster* genome // Annu. Rev. Genom. Hum. Genet. – 2003. – Vol. 4. – P. 89–117.
99. Шпильчин В.В., Терновська Т.К. Мобільні генетичні елементи рослин // Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів. – 2010. – Т.8, № 1. – С. 154–164.
100. International Human Genome Sequencing Consortium // Nature. – 2001. – Vol. 409, № 6822. – P. 860–921.
101. Ильина Т.С. Новый тип потенциально мобильных генетических элементов – интегроны, обеспечивающие сайт-специфическое внедрение модулей ДНК с генами резистентности и их экспрессию // Молекуляр. генетика, микробиол. и вирусология. – 1993. – № 2. – С. 37–39.
102. Ильина Т.С. Суперинтегроны бактерий – источники новых генов с адаптивными функциями // Генетика. – 2006. Т.42, № 11. – С. 1536–1546.
103. Cambray G., Guerout A.M., Mazel D. Integrons // Annual Rev. Genet. – 2010. – Vol. 44, № 1. – P. 141–166.
104. Bowen N.J., Jordan I.K. Transposable elements and the evolution of eukaryotic complexity // Curr. Issues Mol. Biol. – 2002. – Vol. 4, № 1. – P. 65–76.
105. Gene knockout protocols / Eds. M.J. Tymms, I. Kola // Methods in Molecular Biology. – Vol. 158. – Totowa, New Jersey: Humana Press, 2001. – 431 p.

Представлено В.А. Кунахом  
Надійшла 28.03.2011

#### МУТАГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И ЭВОЛЮЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

И. С. Карпова, С. С. Малюта

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины  
Украина, 03143, г. Киев, ул. Акад. Заболотного, 150  
e-mail: karpova\_is@mail.ru

Рассмотрены результаты углубленного изучения феноменологии и предположительного механизма ДНК-мутагенеза, полученные с ис-

пользованием различных методов и объектов. Приведены аргументы в пользу инсерционной гипотезы С.М. Гершензона, согласно которой проводится аналогия между механизмом мутагенного действия гетерологичных нуклеиновых кислот и процессом активации мобильных генетических элементов (МГЭ), выступающих факторами природной генной инженерии. Современные данные, касающиеся горизонтального переноса генов между эволюционно удаленными видами, рассмотрены в свете предположения, что на раннем этапе возникновения жизни именно поглощение чужеродной генетической информации играло ведущую роль в молекулярной эволюции и формировании видов.

*Ключевые слова:* мутагенное действие ДНК, мобильные генетические элементы, горизонтальный перенос генов, эволюционный процесс.

#### MUTAGENIC ACTION OF NUCLEIC ACIDS AND EVOLUTION

I. S. Karpova, S. S. Maluta

Institute of Molecular Biology and Genetics of Natl. Acad. of Sci. of Ukraine  
Ukraine, 03143, Kyiv, Akademika Zabolotnogo st., 150  
e-mail: karpova\_is@mail.ru

Results of the intensely investigations on the phenomenology and possible mechanisms of DNA-mutagenicity obtained with help of different methods and objects have been reviewed. Evidence in favour of the S.M. Gershenson's insertional hypothesis according to which the mechanism of mutagenic action of heterological nucleic acids resembles the activation of mobile genetic elements (MGE), being factors of natural genetic engineering, have been presented. Current data concerning lateral gene transfer between distantly related organisms were analyzed in the light of supposition that just uptake of heterological genetic information in the early period of beginnings of life might play a main role in molecular evolution and origin of species.

*Key words:* mutagenic action of DNA, mobile genetic elements, lateral gene transfer, evolution.