

ОБЗОРЫ

УДК 577.123+612.2

РЕПАРАЦИЯ ДНК В НЕРВНЫХ КЛЕТКАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Иванов В.А.

Институт биологической физики АН СССР, Пущино

Репарация ДНК в клетках мозга характеризуется тканевой специфичностью, которая определяется особенностями структуры хроматина и функционирования генетического аппарата нервных клеток. Предполагается, что специфичность репарации ДНК в этих клетках обусловлена генетической индукцией, сопровождающей процессы высшей нервной деятельности.

* * *

В настоящее время на основании экспериментальных фактов сложилось мнение о недоверности репарации индуцированных повреждений ДНК в перманентно неделящихся высоко дифференцированных нервных клетках [1—6]. Вместе с тем, следует полагать, что репарация ДНК в клетках головного мозга является более точной и эффективной, чем в других тканях организма, так как от функциональной целостности экспрессируемых генов нервных клеток прежде всего зависит выживаемость (адаптивный поведенческий ответ) животного.

Недавно была предложена гипотеза, которая представляет репарацию ДНК в качестве специфического этапа инициации матричных процессов, то есть служит конкретным обоснованием функции репарации ДНК в нормальной жизнедеятельности клетки: например, репарация вовлекается в любой процесс функционирования клетки, который сопровождается индукцией генов [7]. Известно, что выработка условных рефлексов у животных сопровождается интенсификацией синтеза различных фракций РНК исключительно в клетках мозга и одновременно значительным повышением включения меченого тимидина в ДНК [8]. В соответствии с гипотезой это включение тимидина обусловлено репарационным синтезом ДНК, который, в таком случае, имеет специфическое значение в функционировании клеток головного мозга.

В настоящем сообщении обсуждаются данные литературы и результаты собственных исследований о структурно-функциональной организации процессов репарации ДНК в нейронах млекопитающих, связанной с аналитико-интегративной деятельностью этих клеток.

На рисунке представлены ферменты головного мозга и репарационные пути, в которых они могут участвовать. Инициация репарации сопровождается конформационными превращениями хроматина [9—11] и предполагает участие ферментов, осуществляющих взаимопревращение топологических изомеров ДНК. Такими ферментами являются ДНК-топоизомеразы. В клетках млекопитающих различают два типа ДНК-топоизомераз [12]. Посредством временного разрыва одной цепи ДНК и проведения другой цепи через этот разрыв (тип 1) или посредством разрыва обеих комплементарных цепей и последующего поворота (вращения) двухцепочечного сегмента (тип 2) эти ферменты могут катализировать многие виды топологических превращений ДНК. Оба фермента обнаружены в нейронах [13, 14] и в глиальных клетках [14] головного мозга животных. ДНК-топоизомераза I выделена из нейронов коры головного мозга крыс и очищена до электрофоретически гомогенного [15]. Обнаружено детальное сходство свойств ДНК-топоизомеразы I нейронов и лимфоидных клеток и некоторое отличие их от ферментов из других клеток животных [16]; показан высокий и неизменный в процессе развития уровень активности ДНК-топоизомеразы II в ядрах нейронов [14]. В то же время активность последнего фермента во всех других исследованных клеточных системах строго изменяется в соответствии с изменениями репликативного синтеза ДНК [7].

В зависимости от позиции, в которой алкилируются основания, возможны два различных пути репарации этих повреждений ДНК. N-алкилированные пурины и O²-алкилированные пиримидины элиминируются посредством расщепления N-гликозильной связи, в то время как O⁶-алкилгуанин и O⁴-алкилтимин репарируются посредством удаления алкильной группы. N-алкилированные пурины и O²-алкилированные пиримидины удаляются или посредством спонтанной депуринизации или действием специфических ДНК-гликозилаз [17]. Известно, что клетки головного мозга человека эффективно удаляют алкилированные основания: N³-метилладенин и O²-метилтимин из модифицированных субстратов [18] и проявляют урацил-ДНК-гликозилазную активность [19]. Поэтому мы предполагаем существование в мозгу млекопитающих соответствующих ДНК-гликозилаз — представителей большого класса ферментов, которые избирательно гидролизуют N-гликозидную связь модифицированного основания в ДНК, продуцируя апуриновые или апириимидиновые (АП) сайты [20]. В клетках мозга обнаружена O⁶-алкилгуанин-ДНК-алкилтрансферазная активность [18, 19, 21, 22]. По-видимому, она аналогична репарационному ферменту, известному в разнообразных клетках млекопитающих, который катализирует прямой перенос алкильной группы из модифицированного основания на цистеиновый остаток ферментного белка с восстановлени-

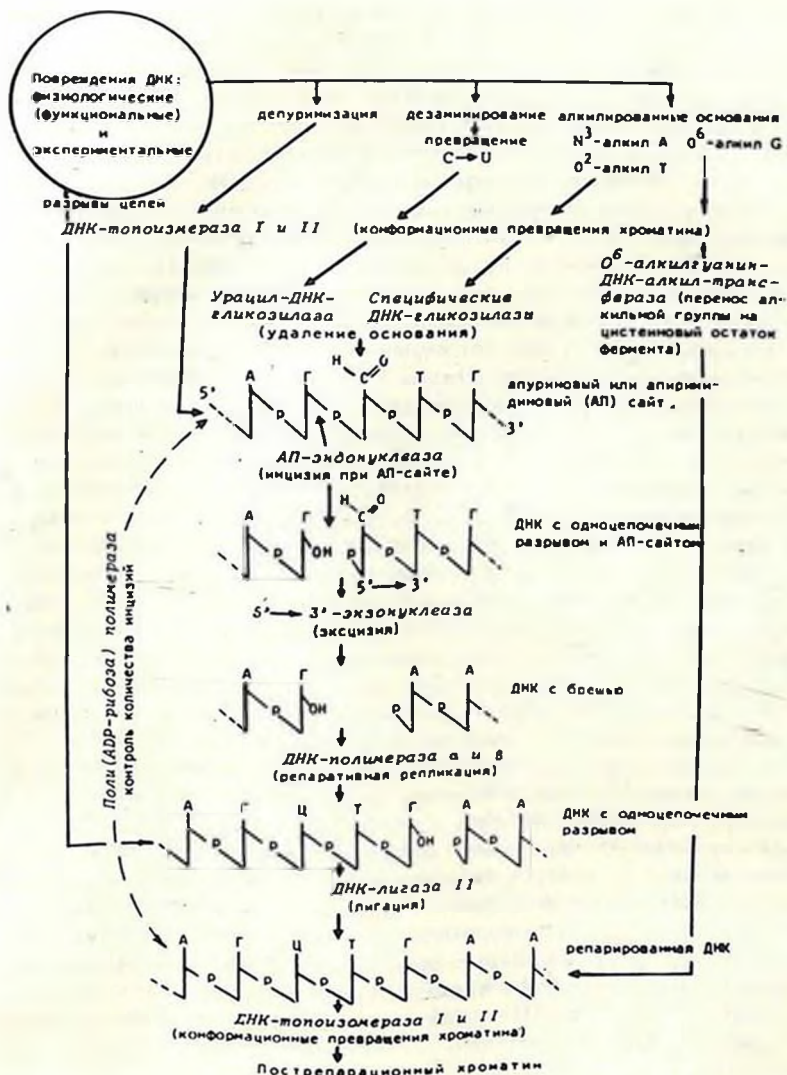


Рис. Пути репарации ДНК, идентифицированные в клетках головного мозга

ем нативной структуры ДНК в результате единственного этапа репарации [23].

В хроматине неокортекса крыс найдена эндодезоксирибонуклеаза, которая узнает АП повреждения в ДНК [24]. Ферменты этого класса вводят разрез в цепь ДНК возле АП-сайта и, таким образом, катализируют один из начальных этапов эксцизионной репарации ДНК. Очищенный фермент гидролизует фосфодиэфирную связь с 3'-ОН и 5'-фосфатной концевых групп. ДНК, инцизированная этим ферментом, служит эффективным праймером для ДНК-полимеразы β из печени крыс или ДНК-полимеразы I из *E.coli*. Фермент мозга, в отличие от известных АП-эндонуклеаз млекопитающих, высоко специфичен к суперспиральной форме субстрата [25]. Такое свойство, ранее описанное лишь для эндонуклеазы из печени крыс, узнающей другой тип повреждения ДНК, может иметь важное функциональное значение, предохраняя ДНК от двухцепочечного разрыва в процессе репарации, который приводит к дисфункции клетки [26].

Разрыв фосфодиэфирной связи в одной цепи ДНК возле поврежденного основания инициирует вырезание этого оснований вместе с некоторым количеством интактных нуклеотидов [17]. В мозгу обнаружена экзодезоксирибонуклеаза В3, которая по некоторым свойствам напоминает эксцизионные ферменты из других клеток млекопитающих [27]. Анализ кинетики гидролиза ДНК, с равномерно распределенной по длине молекулы тритиевой меткой и терминально меченной по фосфору, показал, что фермент мозга деградирует полинуклеотиды в направлении от 5'-к 3'-концу по частично процессивному механизму действия и, по-видимому, может участвовать в быстром и координированном процессе эксцизионной репарации [28]. Поскольку ДНКазы VIII не известна в других тканях организма, по свойствам совершенно четко отличается от других экзодезоксирибонуклеаз млекопитающих, локализована преимущественно в нейронах и в специальном исследовании не обнаружена в печени крыс, предполагается мозгоспецифичность этого фермента [16].

Полимеризацию нуклеотидов в репаративном синтезе катализирует ДНК-полимераза β , которая полностью обеспечивает этот процесс при репарации ДНК короткими фрагментами [29]. Ряд данных позволяет предполагать, что ДНК-полимераза α в клетках млекопитающих также принимает участие в репарации повреждений ДНК [17]. Необходимо отметить, что последний фермент отсутствует в зрелых нейронах неокортекса, в противоположность ДНК-полимеразе β , на долю которой приходится 99,2% общей ДНК-полимеразной активности, обнаруживаемой в этих клетках [30].

Завершает репарацию ДНК, обеспечивая непрерывность цепи, ДНК-лигаза. В головном мозгу обнаружены высокомолекулярная (ДНК-лигаза I) и низкомолекулярная (ДНК-лигаза II) формы фермента, последней из которых приписывается репарационная роль. Известно, что низкомолекулярный фермент является основным представителем ДНК-ли-

газ в ядрах зрелых нейронов [16,31].

Недавно показано, что в модельных экспериментах *in vitro* нуклеолитические ферменты головного мозга (АП-эндонуклеаза неокортекса крыс и ДНКазы BstI), действуя последовательно, эксцизируют АП-сайты из суперспиральной ДНК фага PM2 [25]. Результаты этой работы предполагают, что упомянутые ферменты могут участвовать *in vivo* в координированных действиях в эксцизионной репарации ДНК клеток головного мозга, где дальнейшие этапы катализируются другими репарационными ферментами: ДНК-полимеразой β и ДНК-лигазой II, которые обнаружены в нейрональных клетках в качестве главных форм.

Репарация ДНК контролируется на различных уровнях организации клетки. Мало известно о принципах этого контроля, но участие в нем процессов, катализируемых поли(ADP-рибоза)полимеразой, неоспоримо [32]. Известно, что активность этого фермента стимулируется наличием одноцепочечных разрывов ДНК, которые, по-видимому, служат необходимыми косубстратами реакции. Функциональная роль поли(ADP-рибоза)полимеразы не установлена. Любая модель, претендующая на это, должна учитывать быстрый обмен ADP-рибозы, специфические белки-мишени, участие фермента на этапе лигации и вовлечение в репарацию ДНК. Нам кажется удачной модель, предложенная Schweiger и соавт. [33], где в качестве биологической функции фермента предполагается контроль количества одноцепочечных разрывов ДНК в процессе функционирования генома (в частности, в репарации ДНК) и, таким образом, предотвращение его дезинтеграции. Уровни активности этого фермента в суспензиях ядер нейронов и глии подобны, в то же время активность нейронального фермента, экстрагируемого в 1 M NaCl, значительно выше, чем глиального. Это обусловлено, по-видимому, присутствием в ядрах нейронов растворимых активаторов фермента, которых нет в глиальных клетках [34].

Необходимо отметить, что участие ДНК-топоизомераз предполагается, по крайней мере, на двух этапах репарационного процесса — в начале и в конце, которое обусловлено конформационными перестройками хроматина, обеспечивающими структурно и функционально инициацию репарации и послерепарационное «приведение в порядок» хроматиновой структуры [9—11, 35,36]. Хотя репарация ДНК во многих аспектах не ясна, есть прямые доказательства, что организация ДНК в сложную и динамическую структуру хроматина имеет значительные последствия для эффективного узнавания повреждений и их удаления.

Структура хроматина клеток мозга

Хроматин всех исследованных эукариотических организмов представляет ряд повторяющихся нуклеопротеиновых частиц, называемых нуклеосомами. Нуклеосома состоит из «кора», содержащего 140-145 пар оснований ДНК, ассоциированных с октамером из 4-х гистонов, и «линкерной»

области, соединяющей «коры» друг с другом посредством ДНК [37,38]. Переваривание хроматина микрококковой нуклеазой продуцирует фрагменты ДНК, которые мигрируют в ПААГ в соответствии с величинами M_n , кратными повторяющейся единице (ПЕ) ДНК. ПЕ хроматина является суммой средних длин ДНК «кора» и области линкера нуклеосомы. Эта величина может быть различной у разных организмов благодаря изменению длины линкера. ПЕ высших эукариотов составляет 200 пар оснований (п.о.) ДНК, то есть 140 п.о. в коровой частице и 60 п.о. в области линкера. Thomas, Thompson [39] первыми обнаружили уникально короткую ПЕ в нейронах неокортекса животных, равную 160 п.о. в отличие от 200 п.о. глиальных клеток. Короткая ПЕ в нейронах обусловлена уменьшением количества ДНК в линкерной области нуклеосомы до 20 п.о., которое происходит в период раннего развития головного мозга: постнатально в течение 2-7 суток у кроликов, мышей и крыс и пренатально между 32—44 днями эмбрионального развития морских свинок [40].

Сокращение ПЕ сопровождается увеличением чувствительности хроматина к действию ДНКазы I и ростом транскрипционной активности ДНК. На таком основании некоторые авторы считают, что этот уникальный процесс сопровождается деконденсацией хроматина, которая увеличивает доступность ДНК для действия самых различных ферментов [41]. Такое предположение является, по-видимому, слишком упрощенным. Мы полагаем, что деконденсация хроматина имеет функциональный, а не физический смысл и избирательно ограничивается строго определенными участками ДНК. Так, сокращение ПЕ без изменения размеров генома, очевидно, обуславливает увеличение количества нуклеосом на единицу длины ДНК. Дополнительный синтез гистонов, наблюдаемый в этот период, подтверждает такое предположение [42]. Поэтому в некотором смысле следует говорить о дополнительной компактизации ДНК на нуклеосомном уровне, что, в известной мере, может структурно ограничивать влияние ферментов на ДНК. Например, около 50% пиримидиновых димеров в ДНК проникаемых клеток человека являются недоступными для действия экзогенной эндонуклеазы, специфичной для этих димеров. Однако предварительная обработка клеток NaCl, диссоциирующая «коровые» гистоны, превращает большинство димеров в доступные для эндонуклеазы и, таким образом, показывает, что нуклеосомные белки могут блокировать поврежденную ДНК от репарационного фермента [43]. На наш взгляд, увеличение чувствительности (активности) хроматина в связи с сокращением ПЕ можно попытаться объяснить увеличением числа локальных одноцепочечных участков на единицу длины ДНК, которое обусловлено ростом количества нуклеосом. Действительно, ассоциация двухцепочечной ДНК с белками «кора» является причиной изменения ее суперспиральной плотности [44], что в свою очередь сопровождается появлением дополнительных одноцепочечных участков, которые легко атакуются экзогенными нуклеазами [45,46] и являются точками инициации матричных процессов

В клетках млекопитающих регистрируемая методами седиментации энзиматическая репарация ДНК, индуцированная γ -облучением или рентгеновскими лучами, происходит по двухфазной кинетике: 80—90% «повреждений» удаляются в первые 15—30 мин после воздействия, затем в течение нескольких часов удаляются оставшиеся «повреждения» [49]. На основании сравнительных исследований кинетики репарации ДНК в клетках, находящихся в различных состояниях дифференциации, предполагается, что двухфазная кинетика может быть результатом репарации повреждений, которые локализованы в легкодоступных для действия ферментов и факторов репарации (быстрая фаза) и труднодоступных (медленная фаза) областях генома [49—52]. В соответствии с этим предположением геном нейронов мозжечка крыс содержит принципиально более труднодоступные участки, чем не нервные клетки [53]. Необходимо отметить, что степень этой доступности не связана с размерами ПЕ, так как в нейронах мозжечка не обнаружено уникального уменьшения длины нуклеосомы, а, по-видимому, является характерным свойством нервной клетки. Есть основания полагать, что специфический этап в созревании нейронов неокортекса, который сопровождается изменением длины ПЕ, является дополнительным механизмом, усиливающим разделение генома на легкодоступную для ферментов и регуляторных факторов метаболически активную ДНК и труднодоступную стабильную ДНК.

Отдельного внимания заслуживают данные о существовании в мозгу так называемой лабильной или метаболической ДНК [54—56]. Введение радиоактивных предшественников синтеза ДНК *in vivo* и *in vitro* сопровождается быстрым включением радиоактивности в ДНК нейронов и столь же быстрым исчезновением значительной ее части из ДНК [57,58]. Этот процесс, уникальный по интенсивности в клетках мозга, интерпретируется как наличие особой относительно быстро обменивающейся фракции ДНК [58]. Такие данные определенным образом дополняют результаты анализа кинетики репарации ДНК, которые, как отмечено выше, позволяют представить геном дифференцированных клеток в виде двух фракций: легкодоступной метаболически активной ДНК и труднодоступной стабильной ДНК. Очевидно, это явление резко выражено в нейронах: они содержат как более стабильную ДНК, так и более активную метаболическую ДНК по сравнению с другими клетками. В соответствии с предложенной гипотезой мы полагаем, что феномен метаболической ДНК обусловлен интенсивной репарацией ДНК на участках генома, представленных транскрибируемыми генами, количество и транскрипционная активность которых являются, как известно, характерными свойствами клеток мозга [8].

Также можно обосновать функциональное значение существования в геноме перманентно неделящихся клеток более труднодоступной области в сравнении с другими клетками. Здесь могут быть локализованы необратимо репрессированные гены, сохранение функциональной целостности кото-

рых не имеет значения для нейронов, скорее наоборот: сохранение поврежденных этих генов, по-видимому, имеет смысл как элемент механизма, необратимо блокирующего деление нейрона. Система репарации ДНК нейронов поэтому может быть количественно или качественно редуцирована таким образом, чтобы обеспечить сохранение повреждений permanently репрессированных генов.

Репарация экспериментально индуцированных повреждений ДНК

Известно, что скорость элиминации O^6 -метилгуанина в клетках головного мозга очень низка. Так, при исследовании репарации в различных тканях взрослых крыс самая быстрая реакция найдена в печени: через 7 суток после воздействия это повреждение не обнаруживалось. В легких такой процесс происходит в течение 24 суток. В мозгу скорость репарации значительно ниже. После быстрого уменьшения концентрации O^6 -метилгуанина в течение первых часов (после индукции повреждения) наблюдали резкое падение скорости элиминации. В течение 14 суток уровень O^6 -метилгуанина сокращается до 50% от начального, затем скорость репарации еще более снижается. Даже через 6 месяцев в ДНК мозга присутствует около 25% начальной концентрации O^6 -метилгуанина [5]. Это повреждение, как показано, вовлекается в карциногенез, индуцируемый алкилирующими агентами [21, 59]. В некоторых тканях наблюдается хорошая корреляция между длительностью присутствия O^6 -алкилгуаниновых или O^4 -алкилтиминовых остатков в ДНК и частотой индукции опухолей. Однако такая корреляция не обнаружена в головном мозгу, клетки которого обладают высокой устойчивостью к трансформации. Приведенные факты, по-видимому, подтверждают предположение об избирательной репарации в клетках головного мозга только таких генов, экспрессия которых является необходимой для нормального функционирования клетки и органа. Можно отметить, что бесклеточные экстракты мозга также интенсивно удаляют O^6 -метилгуанин из метилированных субстратов, как и экстракты других тканей [18]. Следовательно, уровень активности O^6 -алкилгуанин-ДНК-алкилтрансферазы в клетках головного мозга, по-видимому, не ниже, чем в других клетках организма, а медленный процесс репарации O^6 -метилгуанина обусловлен особенностями структурной организации хроматина клеток мозга.

Результаты автордиографических экспериментов по УФ-облучению (доза 5 Дж/ M^2) культуры клеток эмбрионального мозга мышей показали, что вся глия сохраняет способность к репликации, тогда как 70% нейробластов (пролиферирующих предшественников нейронов) эту способность теряют. В то же время γ -облучение в дозе 10 Гр в равной мере угнетало репликацию ДНК в обоих типах клеток [3]. Уровень УФ-индуцированного незапрограммированного синтеза ДНК ниже в нейробластах, чем в глия-

ных клетках [4]. Инкубирование срезов головного мозга крыс, обработанных карциногенами, также приводит к очень низким величинам незапрограммированного синтеза ДНК в нервных клетках, которые еще более уменьшаются в процессе развития животного [2].

В других работах радиоактивность ДНК определяли (после его выделения, очистки и гидролиза) сцинтилляционным методом. Было обнаружено, что индуцированный *in vivo* γ -облучением животных синтез ДНК в ткани неокортекса 14-суточных крыс прекращается через 2 ч. Однако этот же процесс в такой же ткани 60-суточных крыс и нейронах 14- и 60-суточных животных продолжается 3—3,5 ч после облучения [60]. Далее было показано, что γ - и УФ-облучение (20 Гр и 90 Дж/М² соответственно) повышают интенсивность синтеза ядерной ДНК нейронов при воздействии *in vitro* на изолированные срезы неокортекса новорожденных, 14- и 60-суточных крыс, однако величина УФ-индуцированного внепланового синтеза резко падает в процессе постнатального онтогенеза, в то время как γ -индуцированный синтез уменьшается незначительно [61].

Для исследования процесса УФ-индуцированной репарации ДНК в пролиферирующих предшественниках гранулярных нейронов мозжечка 5—10-суточных мышей использовали оксимочевину—специфический ингибитор рибонуклеотидредуктазы, а также афидиколин и дидезокситимидин-селективные ингибиторы ДНК-полимераз α и β соответственно. Полученные данные позволяют предполагать, что в этих клетках мозга как ДНК-полимераза α , так и β необходимы для репарации ДНК [62]. Таким образом, пониженная активность нервных клеток неокортекса для репарации УФ-индуцированных повреждений ДНК обусловлена, в частности, уменьшением содержания ДНК-полимеразы α , которая, как известно, отсутствует в зрелых нейронах. Последний факт можно объяснить, принимая во внимание существование механизма, необратимо блокирующего деление нервных клеток млекопитающих, о котором упоминалось выше. Понятно, что так называемая недостаточность репарации ДНК в нервных клетках не имеет значения функционального дефекта, а является лишь термином, определяющим более низкую репарационную способность этих клеток по сравнению с не нервными клетками в условиях эксперимента.

Изменение активности ферментов в результате повреждающих воздействий является адаптивным ответом клетки, который может отражать участие этих ферментов в процессах восстановления функциональной целостности структур клетки. Одним из механизмов регуляции активности фермента является посттрансляционная энзиматическая модификация ферментного белка, которая модифицирует структуру и приводит к соответствующему изменению каталитической активности. Наиболее интересным, по нашему мнению, является исследование индуцированного перераспределения (функциональной компартиментализации) активного белка-фермента среди клеточных, ядерных или хроматиновых субфракций, обусловленного, по-видимому, избирательной модификацией локальных внутрикле-

гочных пулов фермента. В качестве примера можно представить действие облучения на упомянутую ДНК-топоизомеразу I.

Было обнаружено, что активность фермента в ядерной фракции, экстрагированной 1 M NaCl из нейронов неокортекса крыс, увеличивается почти в два раза после γ -облучения (7 Гр) животных или инкубируемых срезов ткани неокортекса [63]. Эти результаты не являются неожиданными. Так, показано, что активность ДНК-топоизомеразы I в ядерных экстрактах из человеческих лимфоцитов или культивируемых лимфобластоидных клеток также увеличивалась после облучения в близкой дозе [64]. Очевидно, можно предположить, что изменение активности этого фермента в нейронах является результатом индуцированной облучением репарации ДНК. В этой связи большое значение имел анализ компартментализации процесса. Известно, что ДНК-топоизомераза ассоциирована с хроматином [12]. Степень этой ассоциации может зависеть от активности генома. Действительно, ассоциация фермента с хроматином (по тесту солевой элюции) изменялась обратимо для растущих и покоящихся культивируемых клеток [65]. Обнаружено, что активность ДНК-топоизомеразы в экстрактах нейронального хроматина увеличивается неравномерно после ДНК-тропного повреждающего воздействия. Наиболее выраженные изменения найдены во фракциях, экстрагированных солью в концентрации >400 mM. Эти данные предполагают, что только связанный фермент (который элюируется при ≥ 400 mM NaCl) модифицируется (активируется), тогда как активность слабосвязанного не изменяется. Подобное явление было обнаружено для ДНК-полимеразы α в регенерирующей печени крыс [66]. Авторы наблюдали перераспределение ДНК-полимеразной активности среди ядерных субфракций в течение репликации *in vivo*. Самым замечательным, на наш взгляд, является «движение» ДНК-полимеразной активности к ядерному матриксу, которое соответствует представлению о локализации матричных процессов на структурах ядерного скелета клетки [67].

Индукцированное репарацией перераспределение активности ДНК-топоизомеразы I среди субфракций хроматина нервных клеток, по-видимому, также отражает «движение» этого фермента к ядерному матриксу и может быть обусловлено активацией процесса репарации ДНК. Такое предположение подтверждается экспериментальными фактами, которые демонстрируют структурную связь инициации репарации ДНК с элементами ядерного матрикса клетки [68,69].

На основании приведенных данных можно отметить, что экспериментальные не летальные повреждающие воздействия, которые вызывают различные изменения в организме, индуцируют, очевидно, адекватную реакцию репарационных (адаптивных) систем организма. Поэтому можно полагать, что разнообразные факторы внешней среды в естественных (физиологических) условиях жизнедеятельности, отличающиеся от экспериментальных (повреждающих) лишь величиной дозы, действуют на те же функциональные адаптивные системы организма.

Репарация ДНК как составная часть индуцированной транскрипции генов

Известно, что экранирование животных от влияния естественного фона ионизирующей радиации (реликтового излучения) резко задерживает их развитие [70]. В соответствии с этим установлено, что ионизирующее облучение в малых дозах (вдобавок к естественному фону) оказывает стимулирующее действие на рост и развитие животного организма [71], в частности, увеличивает частоту разрядов спонтанной импульсной активности нейронов ЦНС [72] и интерпретируется как проявление опосредованного или непосредственного действия на нервные клетки [73].

Применение методов генной инженерии в исследовании нейрональной функции (механизмов преобразования и хранения информации в нервной системе) в последние годы позволило получить принципиальные результаты. Установлено, что внешние стимулы, изменяющие импульсную активность нейронов, селективно переключают экспрессию специфических трансммиттерных генов [74]. Эти регуляторные (ранние) гены в случае длительного хранения информации индуцируют эффекторные (поздние) гены, которые кодируют белки, обеспечивающие длительные изменения синаптической функции нервных клеток [75]. Мы полагаем, что стимулирующее влияние на развитие организма малых доз ионизирующего излучения, изменяющего, как упомянуто выше, импульсную активность клеток, может быть обусловлено также индукцией регуляторных, а затем эффекторных генов. Внутриклеточные механизмы, ответственные за трансформацию величины мембранной деполяризации в избирательную индукцию генов, неизвестно. Однако можно предполагать, что действие как сенсорных факторов, так и ионизирующей радиации в малых дозах на геном эукариотических клеток опосредовано регуляторными системами, контролирующими суперспиральную конформацию ДНК, которая, как известно, играет важную роль в инициации экспрессии генов [45].

Можно считать установленным, что проявления высшей нервной деятельности сопровождаются тканеспецифической индукцией генов в клетках головного мозга [74, 75]. Поэтому анализ экспрессии генов представляет большой интерес как исследование молекулярного механизма формирования памяти. Вместе с тем, к настоящему времени имеются лишь незначительные сведения о регуляторных механизмах индукции генов в эукариотической клетке. Недавно мы предложили гипотезу, представляющую репарацию ДНК в качестве специфического этапа инициации матричных процессов, которая, таким образом, служит конкретным обоснованием функции репарации ДНК в нормальной жизнедеятельности клетки [7]. В соответствии с этим представлением структура ДНК не активного гена повреждена, и его индукция обязательно связана с предварительной репарацией ДНК. Известно, что выработка пищевых и оборонительных условных рефлексов у животных сопровождается дополнительным синтезом ДНК в клетках головного мозга [8]. Синтез ДНК в клетке обусловлен

тремя типами биологических процессов: репликацией, эксцизионной репарацией и обратной транскрипцией [16]. Вместе с тем, мы полагаем, что именно репарация ДНК является постоянной составляющей синтеза ДНК, индуцируемого в клетках мозга при обучении животных.

На основании данных, представленных в настоящем сообщении, можно предполагать, что особенности структурно-функциональной организации процессов репарации ДНК в клетках головного мозга связаны с интегративной деятельностью этого органа.

DNA REPAIR IN NERVE CELLS OF MAMMALS

Ivanov V. A.

Institute of Biological Physics, USSR Academy of Sciences, Pushchino

DNA repair in brain cells has tissue specificity, which depends on specificity of chromatin structure and functioning of the genetic machinery of nerve cells. It is proposed that the specificity of DNA repair in these cells is due to the genetic induction accompanying processes of higher nervous activity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wheeler K.T., Weinstein R.E. Radiation Res., v.80 p.343—347, 1979.
2. Heyting C., Veer L. Carcinogenesis, v.2, p.1173—1180, 1981.
3. Damberg R., Kidson Ch. J. Neurophat. Exp. Neurology., v.36, p.576—585, 1977.
4. Damberg R., Kidson Ch. Intern. J. Radiat. Biol., v.36, p.271—280, 1979.
5. Kleihues P., Bucheler J. Nature, v.269, N5629, p.625—626, 1977.
6. Wang T.S., Wheeler K.T. Radiation Res., v.73, p.464—475, 1978.
7. Иванов В.А., Гушмалова Н.А. Успехи соврем.биол., т.106, с.163—178, 1988.
8. Ашапкин В.В., Ванюшин Б.Ф. Успехи соврем. биол., т.98, с.323—337, 1984.
9. Hunting D.J., Dresler S.L., Lieberman M.W. Biochemistry, v.24, p.3219—3226, 1985.
10. Mitchell D.L., Clarkson J.M., Adair G.M. Mutation Res., v.165, p.123—128, 1986.
11. Takahashi K., Kaneko I. Intern.J.Radiat.biol., v.48, p.389—395, 1985.
12. Wang J.C. Ann.Rev.Biochem., v.54, p.665—697, 1985.
13. Ivanov V.A., Melnikov A.A. FEBS Lett., v.177, p.300—304, 1984.
14. Tsutsui K., Tsutsui K., Sakurai H., Shohmori T., Oda T. Biochem. Biophys.Res.Comm., v.138, p.1116—1122, 1986.
15. Ivanov V.A., Melnikov A.A., Terpilovska O.N. Biochim. et biophys. acta, v.866, p.154—160, 1986.
16. Иванов В.А., Третьяк Т.М. Успехи соврем.биол., т.101, с.174—187, 1986.
17. Friedberg E.C. DNA repair, N.Y.: Freeman and Company, 1985.
18. Wani A.A., Wani G., D'Ambrosio S.M. Biochem. Biophys. Res.Comm., v.133, p.589—597, 1985.
19. Krokan H., Haugen A., Myrnes B., Guddal P.H. Carcinogenesis, v.4, p.1559—1564, 1983.
20. Lindahl T. Ann. Rev. Biochem., v.51, p.61—87, 1982.
21. Kleihues P., Rajewsky M.F. Prog. Exp. Tumor Res., v.27, p.1—16, 1984.
22. Wani A.A., D'Ambrosio S.M. Arch.Biochem. Biophys., v.246, p.690—698, 1986.
23. Myrnes B., Giercksky K.E., Krokan H. J.Cell.Biochem., v.20, p.381—392, 1982.
24. Иванов В.А. Биохимия, т.52, с.1133—1137, 1987.

25. Ivanov V.A., Tretyak T.M., Afonin Yu.N. Eur.J.Biochem., v.172, p.155—159, 1988.
26. Helland D., Nes I.F., Kleppe K.F.EBS Lett., v.142, p.121—124, 1982.
27. Ivanov V.A., Gaziev A.I., Tretyak T.M. Eur.J.Biochem., v.137, p.517—522, 1983.
28. Иванов В.А., Третьяк Т.М., Терпиловская О.Н., Смирнова Г.Н. Биохимия, т.52, с.842—845, 1987.
29. Grossman L. Arch. Biochem. Biophys., v.211, p.511—522, 1981.
30. Waser J., Hübscher U., Kuenzle C.C., Spadari S. Eur.J.Biochem., v.97, p.361—368, 1979.
31. Kuenzle C.C. Brain Res. Rev., v.10, p.231—245, 1985.
32. Oleinick N.L., Evans H.H. Radiation Res., v.101, p.29—46, 1985.
33. Schweiger M., Auer B., Burtcher H.J., Hirsch-Kauffman M., Klocker H., Schneider R. Eur. J. Biochem., v.165, p.235—242, 1987.
34. Bilen J., Ittel M.E., Niedergang C., Okazaki H., Mandel P. Neurochem. Res., v.6, p.1253—1263, 1981.
35. Nissen K.A., Lan S.Y., Smerdon M.J. J. Biol. Chem., v.261, p.8585—8588, 1986.
36. Smerdon M.J. J. Biol. Chem., v.261, p.244—252, 1986.
37. Kornberg R.D. Ann. Rev. Biochem., v.46, p.931—954, 1977.
38. McGhee J.D., Felsenfeld G. Ann. Rev. Biochem., v.49, p.1115—1156, 1980.
39. Thomas J.O., Thompson R.J. Cell., v.10, p.633—640, 1977.
40. Molecular approaches to neurobiology (ed. I.R.Brown), N.Y.-L.-Toronto-Sydney- San Francisco, Acad. Press, 1982.
41. Greenwood P., Brown I.R. Neurochem. Res., v.7, p.965—976, 1982.
42. Brown I.R. Develop. Biol., v.80, p.248—252, 1980.
43. Mellon I., Bohr V.A., Smith C.A., Hanawalt P.C. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., Biol. Sci., v.83, p.8878—8882, 1986.
44. Carnevali F., Caserta M., Di Mauro E. J. Biol. Chem., v.259, p.12633—12643, 1984.
45. Гразецов А.И., Муркин С.М. Молекуляр. биология, т.14, с.8—34, 1980.
46. Snounou G., Malcolm A.D.B. Eur. J. Biochem., v.138, p.275—280, 1984.
47. Hoffman L.M., Collins J.M. Nature, v.260, N5552, p.642—643, 1976.
48. Mattern M.R., Painter R.B. Biochim. et biophys. acta, v.563, p.306—312, 1979.
49. Wheeler K.T., Wierowski J.V. Radiat. Environ. Biophys., v.22, p.3—19, 1983.
50. Wheeler K.T., Wierowski J.V. Radiation Res., v.93, p.312—318, 1983.
51. Wierowski J.V., Thomas R.R., Ritter P., Wheeler K.T. Radiation Res., v.90, p.479—488, 1982.
52. Wierowski J.V., Wheeler K.T. Radiation Res., v.91, p.387—388, 1982.
53. Wierowski J.V., Thomas R.R., Wheeler K.T. Radiation Res., v.98, p.242—253, 1984.
54. Cameron I.L., Adrian E.K. Cytobios, v.25, p.85—92, 1979.
55. Kimberlin R.H., Shirt D.B., Collins S.C. J. Neurochem., v.23, p.241—248, 1974.
56. Merits I., Cain J. Biochem. et biophys. acta, v.209, p.327—338, 1970.
57. Hobi R., Kuenzle C.C. Neurosci. Lett., v.58, p.311—314, 1985.
58. Perrone-Capone C., D'Onofrio G., Giulitta A. J. Neurochem., v.38, p.52—56, 1982.
59. Kleihues P., Schmechel L., Wiestler O. —In: Developments in the science and practice of toxicology, p.255—264, Elsevier Amsterdam, 1983.
60. Иванов В.А., Терпиловская О.Н., Куликов А.Б., Третьяк Т.М. Цитология, т.29, с.73—78, 1987.
61. Иванов В.А. Радиобиология, т.27, с.586—590, 1987.
62. Licastro F., Sarafian Th., Verity A.M., Walford R.L. Biochem. Biophys. Res. Commun., v.132, p.929—933, 1985.
63. Ivanov V.A. Neurosci. Lett., v.94, p.99—103, 1988.
64. Johnstone A., McNerney R. Biosci.Rep., v.5, p.907—912, 1985.
65. McConaughy B.L., Young L.B., Champoux J.J. Biochim. et biophys. acta, v.655, p.1—8, 1981.
66. Smith H.C., Berezney R. Biochemistry, v.22, p.3042—3046, 1983.
67. Chromosomal nonhistone protein (ed. Z.S. Hnilica), p.119—180, CRC Press Inc., 1984.
68. Газиев А.И., Безлепкин В.Г., Малиновский Ю.Ю., Вельховский В. Радиобиология, т.25, с.137—138, 1985.

69. Mullenders L.H.F., van Kesteren—van Leenwen A.C., van Zeeland A.A., Natarajan A.T. *Biochim. et biophys. acta*, v.826, p.38—48, 1985.
70. Кузин А.М., Сложеникина Л.Ф., Фиалковская Л.А., Примак—Миролюбов В.Н. *Радиобиология*, т.23, с.192—195, 1983.
71. Семагин В.Н. *Радиобиология*, т.15, с.583—588, 1975.
72. Пеймер С.И., Дудкин А.О., Свердлов А.Г. *Докл. АН СССР*, т.284, с.1481—1484, 1985.
73. Дудкин А.О., Пеймер С.И., Свердлов А.Г., Шутова И.Е. *Радиобиология*, т.25, с.510—514, 1985.
74. Black I.W., Adler J.E., Dreyfus Ch.F. Fridman W.F. Roach A.H. *Science*, v.236, p.1263—1268, 1987.
75. Goelet Ph., Castellucci V.F., Schacher S., Kandel E.R. *Nature*, v.322, p.419—422, 1986.

Поступила 10. 06. 1988

H.Zimmerman Cellular and Molecular Basis of Synaptic Transmission (NATO(ASI Servies, v.H21), Springer, Berlin, 547 p., 1988
Клеточные и молекулярные основы синаптической передачи

В центре внимания нейробиологов по-прежнему остается изучение клеточных и молекулярных механизмов синаптической передачи нервного импульса. В книге рассматриваются методические приемы и перспективные исследования, способствующие прогрессу в рассматриваемой области. Она охватывает как исторические аспекты развития биохимических исследований синаптической передачи, так и наиболее передовые методы, применяемые в морфологических и функциональных исследованиях процессов, происходящих в нервных окончаниях. Изучение молекулярных и функциональных свойств синаптических пузырьков, регуляции пресинаптического синтеза нейротрансмиттеров, выброса транскмиттеров, в особенности, молекулярного строения и функций пресинаптических ионных каналов и рецепторов транскмиттеров обеспечивает дальнейшее проникновение в механизмы синаптических процессов.

Книга предназначена для нейрофизиологов, нейробиологов и биофизиков.