

53. Nierhaus K. H., Rheinberger H. J. Transfer RNA binding to ribosomes—2 sites or more // *Ibid.*— N 8.— P. 280.
54. Prince J. B., Garrett R. A. Transfer RNA binding to ribosomes—2 sites or more? // *Ibid.*
55. Кириллов С. В., Семенов Ю. П. Взаимодействие тРНК с рибосомами. Молекуляр. биология.— 1984.— 18, № 5.— С. 1249—1263.
56. Wintermeyer W., Robertson J. M. Transient kinetics of transfer ribonucleic acid binding to the ribosomal A and P sites: observation of a common intermediate complex // *Biochemistry.*— 1982.— 21, N 9.— P. 2246—2252.
57. Кириллов С. В. Механизм кодон-антикодонного взаимодействия в рибосомах // Итоги науки и техники.— М.: ВПНИТИ, 1983.— С. 5—98. (Сер. Биол. науки. Т. 18).
58. Mechanism of ribosomal translocation / W. Wintermeyer, R. Lill, H. Paulsen, J. M. Robertson // Structure, function and genetics of ribosomes / Eds B. Hardesty, C. F.aller.— New York: Springer, 1986.— P. 523—540.

Ин-т молекуляр. биологии и генетики АН УССР, Киев

Получен 17/02/89

MODELS OF ELONGATION:

TWO OR THREE tRNA BINDING SITES ON THE RIBOSOME?

M. V. Rodnina

Institute of Molecular Biology and Genetics,
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR

Summary

Three-site models of the ribosomal elongation cycle are discussed. The controversial experimental data on the interaction between tRNA and the third ribosomal site (E) are presented. The functional role of the E site in the translocation process is considered. The alternative three-site model based on different tRNA orientation during the elongation cycle on the ribosome is discussed. It is concluded that the classical two-site model is to be extended on the basis of the recent experimental data.

УДК 575.113+577.21

Г. З. Ермак, П. А. Каргель

ПРОСТЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ДНК В ГЕНОМАХ ЭУКАРИОТ

Кратко рассмотрены распространение простых последовательностей ДНК в геномах различных организмов, их локализация, возможные функции, происхождение и эволюция. Обсуждена возможность участия этих последовательностей в регуляции работы генов и рекомбинациях.

Геномы различных организмов (особенно эукариот), кроме последовательностей ДНК, кодирующих белки, содержат ряд других, в том числе и так называемые простые последовательности. К ним относят последовательности ДНК, состоящие из tandemно повторяющихся нескольких или одного нуклеотида. Например, простой можно назвать гетерополимерную чередующуюся последовательность поли(dA—dT) · поли(dT) × × (dA) или гомополимер поли(dA) · поли(dT) (для краткости в дальнейшем будем обозначать их АТ и А соответственно). Четких представлений о структуре и функции простых последовательностей пока нет, так как исследуются они сравнительно недавно. Длина этих последовательностей может быть сколь угодно большой, но, как правило, она не превышает 100 нуклеотидов. Нижняя граница длины также довольно условна и чем меньше ее принять, тем чаще такая последовательность будет представлена в различных геномах. Последовательности длиной до 10 нуклеотидов — явление вполне обычное в различных геномах, длиной 14 нуклеотидов и более встречаются гораздо реже, а у зубактерий они вообще не детектированы [1]. Возможно, это и есть нижняя

граница длины простых последовательностей и, имея только такую (достаточно большую) длину, эти последовательности могут выполнять какую-то специфичную функцию.

К простым вряд ли можно отнести довольно большие повторяющиеся последовательности типа AluI-последовательностей человека или V1-последовательностей мыши. К типу простых мы также не относим сателлитные ДНК (сатДНК), так как, во-первых, в большинстве случаев они не обнаруживаются в виде отдельного пика при центрифугировании молекул ДНК в градиентах плотности солей цезия и, во-вторых, чаще всего имеют иные характеристики (количество копий и локализация в геноме) и, вероятно, иные функции нежели сатДНК.

Распространение. О наличии простых последовательностей в геномах стало известно в связи с изучением первичной структуры генов. В настоящее время представляется возможной количественная оценка содержания той или иной последовательности путем гибридизации ДНК с синтетическими зондами. Таким способом были проверены геномы различных организмов. Однако очень часто наблюдаются значительные отличия в литературных данных. Например, содержание простой последовательности CA в геноме дрозофилы, согласно оценкам разных авторов, составляет: 0,003 [2], 0,05 [3], 0,2 [4] и 1,94 % [5].

Вероятнее всего, причиной таких отклонений являются различия в условиях гибридизации, применяемых этими авторами. А условия определяются как нуклеотидным составом изучаемой последовательности (чем выше GC-содержание, тем более жесткими условия должны быть), так и ее длиной (чем она короче, тем мягче условия). Следовательно, для каждого типа простой последовательности нужно подбирать свои условия гибридизации. Возможно влияние и других неизвестных факторов в процессе гибридизации.

В связи с этим мы не стали приводить цифровых выражений содержания простых последовательностей в различных геномах (таблица). Однако, по-видимому, можно вполне обоснованно утверждать, что практически все они принадлежат к классу умеренных повторов. Наиболее часто повторяются последовательности CA, GA (до 10⁵ на гаплоидный геном) и значительно реже — последовательность GC [2, 4, 6—10].

*Наличие простых последовательностей в геномах эукариот
Existence of simple sequences in eukaryote genomes*

Организм	Простые последовательности									Литературный источник
	CA	GA	A	G	CG	AT	GC	CAT	GATA	
Человек	+	+	+	+	+		+	+	+	[2], [4], [11—13]
Дрозофила	+	+	+	+	+			+		[2—4], [11], [14—16]
Морской конек	+	+	+	+	+					[4]
Стиломихия	+	+	+	+	+					[4]
Дрожжи	+	+	+	+	+		+	+		[2], [4], [11], [17]
Теленок	+						—			[2]
Мышь	+						+		+	[2], [8], [15], [16]
Шпорцевая лягушка	+						+			[2], [7]
Ячмень	+	+					+	+		Собственные данные

Примечание. (+) — наличие, (—) — отсутствие последовательности в геноме.

Наибольшее количество простых последовательностей содержится в геномах эукариот. У прокариот они отсутствуют либо их очень мало. По крайней мере, при анализе всех известных последовательностей, хранящихся в GenBank, в геномах прокариот не обнаружены последовательности длиной более (CA)₅, (GA)₅, (AT)₆ [1].

В митохондриальных и хлоропластных геномах наличие простых последовательностей явление также довольно редкое. Известна лишь

одна работа, где показано, что в митохондриальных геномах существуют короткие блоки АТ, и выявлен один случай (АТ)₁₅ [1].

В литературе имеются сведения о наличии простых последовательностей в геноме архебактерий [5], что в настоящее время нельзя считать доказанным, поскольку результаты основаны только на данных по гибридизации ДНК, а необходимого секвенирования последовательности не проводили. Кроме того, в работе Гросса и Гаррарда [1] эти последовательности в геноме архебактерий не выявлены, хотя чувствительность использованного ими метода позволяла детектировать одну последовательность длиной 14 и более нуклеотидов на геном.

Таким образом, можно констатировать, что наличие простых последовательностей — характерная черта ядерных геномов эукариот.

Локализация в геноме. Вопрос о том, имеются ли какие-то закономерности расположения простых последовательностей в геномах, остается пока открытым.

Распространено мнение, что эти последовательности диспергированы в геномах и не имеют строгой локализации в определенных участках. Они могут быть расположены как в областях экзонов, так и интронов, а также в межгенных пространствах ДНК [2, 4, 6, 18, 19].

Однако с помощью гибридизации *in situ* на политепных хромосомах для некоторых последовательностей характер расположения уточнен. В частности, показано отсутствие последовательности СА в хромосомах и в 4-й хромосоме дрозофилы [3]. Эти последовательности локализованы в эухроматине и отсутствуют в большинстве гетерохроматиновых участков. Их содержание в X-хромосомах приблизительно в два раза выше, чем в аутосомах [3, 20].

Похожая картина наблюдается и с квадриплетной последовательностью GATA. Этот минисателлит детектирован в половых хромосомах у различных эукариот [12, 14, 21, 22] и был успешно применен для мечення половых хромосом и последовательностей ДНК, связанных с полом. Гибридизацией *in situ* показана локализация GATA в позитивном гетерохроматине X_q-хромосом у змей, где она группируется в трех блоках [22]. У цыпленка, мыши и человека эта последовательность детектирована в перичентрической области Y-хромосом [21].

Как в случае последовательности СА, так и GATA, наблюдается тенденция к увеличению их содержания в половых хромосомах и, возможно, что они имеют какое-то отношение к процессам полового развития организмов. Однако пока ничего нельзя сказать о других типах простых последовательностей, так как их подобным образом не изучали.

Возможные функции. В настоящее время для простых последовательностей пока не установлена какая-либо определенная функция в геноме. Скорее всего, универсальной функции для всех типов этих последовательностей вообще не существует и насколько они разнообразны, настолько разнообразными могут быть и выполняемые ими функции.

Участие простых последовательностей в том или ином процессе может быть обусловлено прежде всего их физическими свойствами: меньшими энергетическими барьерами перехода из одной конформации ДНК в другую по сравнению с иными последовательностями [23, 24], меньшей температурой плавления альтернирующих гетерополимерных последовательностей по сравнению со случайными гетерополимерами, как это показано в случае АТ [25] и др.

Важной может оказаться склонность простых последовательностей к формированию неканонических структур ДНК. На сегодня нет четкого доказательства того, что эти последовательности формируют подобные структуры *in vivo*, однако имеется ряд косвенных свидетельств в пользу этого. Показано, например, что при условиях среды, близких к существующим в живых клетках, последовательности GC, где гуанин либо цитозин модифицированы, могут принимать Z-форму ДНК [26—30]. В опытах с рекомбинантными плазидами при подавлении в клет-

ках белкового синтеза продемонстрирована возможность формирования последовательностью GC Z-формы ДНК [31] и последовательностью AT — крестообразных структур [32—34].

Гривз и др. [7, 35] выделили AT-последовательность из генома *Xenopus* и также показали, что она способствует образованию крестообразных структур.

Что касается наиболее широко представленной в геномах различных эукариот последовательности CA, пока неясно, может ли она формировать Z-ДНК *in vivo*. Недавно появилось сообщение, что эта последовательность в составе минохромосом вируса SV40 организована как обычная нуклеосомная цепь [36].

Вероятнее всего, что Z-форму ДНК в клетках обычно образуют GC-последовательности. Это предположение основывается на следующем. Во-первых, такое событие, скорее всего, в геноме не частое, так как в определенный момент времени не может существовать более одного участка в Z-форме на одну молекулу ДНК [23, 37]. Во-вторых, GC-последовательности обладают наименьшим энергетическим барьером перехода B—Z [23].

Интересно, что Z-форму ДНК принимают модифицированные последовательности GC, причем, как уже было сказано, с большей вероятностью, нежели немодифицированные. В геномах различных организмов цитозин очень часто метилирован. Имеются убедительные данные о взаимосвязи между уровнем метилирования ДНК и активностью генов [38].

В то же время показано, что метилирование может служить в качестве триггера во взаимопереходах между B- и Z-формами ДНК [39]. Поэтому вполне возможно, что метилирование участвует в регуляции работы генов за счет B—Z-перехода ДНК. Такая возможность подтверждена экспериментально. Рамеш и др. [30] наблюдали подавление репликации ДНК-полимеразой *Escherichia coli* при индуцировании Z-формы в месте расположения последовательности Gm⁵C.

Доказано, что простые последовательности транскрибируются. Последовательности CA детектирована в составе поли(A)⁺мРНК у мыши [8] и идентифицирована на полигенных хромосомах дрозофилы в составе больших пуффов [16].

Кэчхофф [14] показал, что последовательность GATA в геноме дрозофилы также активно транскрибируется, причем уровень ее транскрипции зависит как от вида ткани, так и от стадии развития мухи.

Имеется ряд данных о том, что простые последовательности влияют на уровень транскрипции генов. При исследовании действия последовательности слайсера одного из промоторов фага λ на силу этого промотора, выявлено, что точечные замены не меняют его активности, а введение последовательности GC ослабляет его в 2—3 раза [40]. Инсертирование GC в ген *lacZ E. coli* ингибирует экспрессию β -галактозидазы [41]. Ослабление экспрессии наблюдается также при введении последовательности GC во фланкирующие области α -амилазного гена мыши [42].

Расселом и др. [43] на мутантных по одному из промоторов дрожжей было продемонстрировано влияние длины последовательности A на экспрессию генов. Страхл [44] убедительно показал, что простая последовательность A наряду с ТАТА-боксом является конститутивным элементом транскрипции для многих генов у дрожжей.

Интересно, что простые последовательности вносят свою лепту в экспрессию генов и при трансформации. При инъекции гена δ -кристаллина цыпленка совместно с фрагментами ДНК, содержащими GC, в ядра мыши наблюдается угнетение экспрессии [45]. В случае котрансфекции последовательностей GC и Gm⁵C, способных к формированию Z-формы, с бактериальным геном хлорамфениколацетилтрансферазы происходит стимуляция экспрессии последнего, тогда как последовательности CA, AT, G, не образующие Z-формы ДНК, экспрессии не стимулируют [46].

Эти феномены могут найти практическое применение в генетической инженерии и биотехнологии.

Способность простых последовательностей к формированию неканонических структур и связь этих структур со сверхспирализацией [47], по-видимому, обуславливают участие этих последовательностей в процессах рекомбинации ДНК, так как рекомбинация осуществима лишь в случае отрицательно сверхспирализованной ДНК [48].

В настоящее время показано, что для процесса рекомбинации важна первичная структура ДНК и, в частности, необходимы палиндромные последовательности [49]. В качестве последних во многих случаях могут быть простые. Имеются конкретные примеры их влияния на рекомбинацию. Так, Стрингером [50] продемонстрировано, что рекомбинация в геноме вируса *SV40* происходит в несколько раз чаще в областях, содержащих последовательности СА, по сравнению с таковыми, не содержащими этих последовательностей. При моделировании процесса рекомбинации на плазмиде *pBR322*, содержащей вставку ДНК вируса *SV40*, где были заключены блоки (GT)₄₀ и (GT)₄₅, выяснилось, что ее осуществление зависит от наличия этих блоков и делеции происходит по простым или прилегающим к ним последовательностям [51]. Недавно Кмейс и Холломан [52] описали рекомбинацию *in vitro* между плазмидами, содержащими последовательности GC, и неспособность к рекомбинации между этими плазмидами и плазмидами, содержащими инсерции СА. Имеются также данные об увеличении уровня рекомбинаций в клетках *E. coli* при инъекции в них последовательностей GC [53].

Можно предположить следующий механизм участия простых последовательностей в рекомбинациях. Эти последовательности узнаются специфическими белками, которые, в определенный момент взаимодействия с ними, инициируют процесс рекомбинации. Такими белками, например, могут быть *recA* из *E. coli* или белок *rec1* из *Ustilago maydis*, предпочтительнее связывающиеся с ДНК в Z-форме, нежели в форме В [54, 55]. Вероятно, как в данном случае, узнавание происходит за счет необычных структур ДНК. Но, возможно, именно связывание данного белка с ДНК приводит к образованию этих структур, как это происходит в случае *FLP*-белка, в присутствии которого области рекомбинирующих сайтов становятся гиперчувствительными к S1-нуклеазе [49].

В этой связи важно отметить, что S1-нуклеаза узнает В—Z-переход [56], а альтернирующая В-форма, в образовании которой участвует последовательность АТ [57], проявляет гиперчувствительность, кроме S1-нуклеазы, еще к ряду нуклеаз: ДНКазе I, ДНКазе II, нуклеазе фасоли [57], а также к рекомбинантной эндонуклеазе фага T7 [58].

Способность простых последовательностей быть «горячими точками» рекомбинаций, по всей вероятности, тесно связана с функционированием иммуноглобулиновых генов. Дело в том, что переключение класса иммуноглобулинов может происходить за счет рекомбинаций ДНК в участках, представленных этими последовательностями. В различных областях иммуноглобулиновых генов найдены последовательности СА [59—61], GA, CT и GGGAGA [59]. В соседстве с этими генами выявлены блоки TG [60—63], TTTGG и GCCTCT [63], а также вблизи них последовательности TCC и TCA [64]. Никайдо и др. [65] экспериментально подтвердили, что рекомбинация в гене иммуноглобулина С_H инициируется короткими повторяющимися последовательностями GAGCT или GGGGT.

Последовательность СА может быть мишенью для специализированных рекомбинационных ферментов, участвующих в интеграции вируса *SV40* и таким образом способствовать его интеграции [49].

Простые последовательности могут принимать участие в поддержании структуры хроматина. В случае последовательности АТ показано, что в присутствии гистоновых белков она способна формировать нуклеосомы, причем, предпочтительнее связывается с гистоном H1 [66].

Возможны и другие функции простых последовательностей. Однако наиболее аргументированы в настоящее время предположения об их участии в регуляции генной активности и процессах рекомбинации.

Происхождение и эволюция. Вероятно, появление простых последовательностей в геномах — процесс постепенный. Механизмов формирования этих последовательностей может быть несколько. Наиболее широко распространено мнение, что такие последовательности появились в результате реакций «проскальзывания» ДНК в процессе репликации [3, 4, 67, 68]. Если «проскальзывание» осуществляется в участках генома, мутации в которых не сказываются отрицательно на организме, то они могут сохраняться в ряду поколений и эволюционировать в дальнейшем. У эукариот, где гены зачастую составляют меньшую часть генома, таких не подверженных сильному селективному давлению участков значительно больше. Следовательно, возможность появления простых последовательностей у эукариот выше, чем у прокариот, что и наблюдается в природе.

Простые последовательности могли образоваться и вне молекул ДНК, синтезируясь *de novo* из дезоксирибонуклеозидтрифосфатов с помощью ДНК-полимеразы, как это продемонстрировано для АТ, А или С [69]. Возможен синтез этих последовательностей и при наличии коротких олигонуклеотидов как матрицы для ДНК-полимеразы [70]. Эти синтезированные *de novo* последовательности в дальнейшем могут быть инсерцированы в геном. Так, например, считается, что последовательности СА, скорее всего, инсерционного типа, потому что во многих случаях они фланкированы концевыми повторами [71—73].

Роджерс [74] предлагает модель инсерцирования, согласно которой оно происходит путем 3'-полимеризации простых последовательностей на одном из концов разорванной нити перед синтезом кДНК или полимеризацией перед заполнением брешей.

Еще одним механизмом формирования данных последовательностей может быть неравный кроссинговер, как это предложено Смитом [75] в случае эволюции любых повторяющихся последовательностей.

Таким образом, возможны следующие механизмы формирования простых последовательностей: «проскальзывание» ДНК в процессе репликации, синтез *de novo* простых последовательностей с последующим инсерцированием их в геном и неравный кроссинговер.

Эти пути являются только первой ступенью в процессе формирования последовательностей, наблюдающихся в настоящее время.

Сами участки ДНК, состоящие из простых последовательностей, являются «горячими точками» для реакций «проскальзывания», что ведет к делециям или дупликациям. Возможность такого феномена подтверждена экспериментально. Показано, что ДНК-полимераза I, начавшая синтез олиго(dT)-участка, способна «забуксовать, проскальзывая» по нему [76]. В случае последовательности GC выявлено индуцирование мутаций типа сдвига рамок считывания при образовании Z-формы ДНК, в то время как последовательности АТ и GT вызывают эти мутации в результате «проскальзывания» нитей в ходе репликации [77].

Изучено влияние последовательности СА на количество мутаций типа сдвига рамок считывания [78]. Наиболее часты делеции 2 п. о., инсерции 2 п. о. и делеции 4 п. о., соотносящиеся как 18 : 6 : 1 соответственно. При этом частота мутирования довольно высока — более 1 % для последовательности (СА)₂₀. Поэтому простые последовательности могут быть важным инструментом в эволюции.

При моделировании динамики числа копий повторяющихся последовательностей показано, что неравный кроссинговер не играет большой роли в эволюции простых последовательностей, но большое значение, очевидно, имеют амплификация и репликация ДНК [79].

Важное место в диспергировании простых последовательностей в геноме, по-видимому, занимают процессы выщепления и инсерцирования фрагментов ДНК.

Тотс и др. [6] недавно обнаружили интересную закономерность: в эволюции генома наблюдается тенденция к «простоте». Анализируя все известные последовательности, они пришли к выводу, что «простые мотивы» в геноме существуют с частотой в 5—10 раз большей по сравнению с той, которая должна быть при их случайной компоновке. Отметим, что этот феномен совпадает с тенденцией появления в геномах простых последовательностей: фактор «простоты» выше для эукариот, чем для прокариот. Поэтому можно считать, что найдено промежуточное звено на пути формирования простых последовательностей в качестве «простых мотивов».

Наличие таких последовательностей можно увязать с более сложной регуляцией процессов, происходящих в геномах эукариот. В первую очередь, сюда можно отнести экспрессию генов и мейотическое деление в период рекомбинации. Как видно из вышеизложенного материала, простые последовательности могут играть важную роль в этих процессах.

Уровень содержания той или иной последовательности в геномах организмов разных таксономических групп отличается. Наблюдается тенденция к повышению содержания последовательности АТ по сравнению с другими в различных органеллах [1]. Такое же направление наблюдается у растений. По нашим данным, в геноме ячменя последовательность АТ составляет около 0,1%. Причем, имеются довольно протяженные блоки — нами обнаружена последовательность (АТ)₂₆.

Сравнительно высокое содержание последовательностей АТ в геноме растений по сравнению с животными может быть связано с механизмом адаптации к окружающей среде, так как растения должны иметь какие-то иные возможности во взаимодействии с ней [80].

Скорость эволюционирования разных типов простых последовательностей может различаться. Последовательность СА считается консервативной в эволюции [2, 3]. В то же время такие последовательности, как ТТТGG и GCCTCT, встречаются в геномах мыши и лосося и отсутствуют у человека [62]. Это свидетельствует о том, что данные последовательности не консервативны в эволюции и в геноме существуют механизмы, генерирующие либо делетирующие их.

Заключение. Таким образом, краткий обзор имеющихся в литературе сведений о простых последовательностях ДНК позволяет сделать вывод о том, что они не являются некой «эгоистичной» частью генома. Эти последовательности могут участвовать в таких важных процессах, как регуляция работы генов, рекомбинации и др. Вполне обоснованно мнение о том, что простые последовательности могут быть источником генетической изменчивости и, следовательно, быть важным звеном в таком глобальном процессе, как эволюция генома.

К сожалению, пока нельзя считать доказанным участие той или иной последовательности в определенной функции. Остается надеяться, что с развитием методов современной биологии наши знания о простых последовательностях ДНК в ближайшем будущем значительно расширятся.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gross D. S., Garrard W. T. The ubiquitous potential Z-forming sequences of eukaryotes, (dT-dG)·(dC-dA)_n, is not detectable in the genomes of eubacteria, archaebacteria or mitochondria // *Mol. Cell Biol.*—1986.—6, N 8.— P. 3010—3013.
2. Hamada H., Petrino M. G., Kakunaga T. A novel repeated element with Z-DNA-forming potential is widely found in evolutionarily diverse eukaryotic genomes // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1982.—79, N 21.— P. 6465—6469.
3. (dC-dA)_n·(dG-dT)_n sequences evolutionary conserved chromosomal locations in *Drosophila* with implications for roles in chromosome structure and function / M. L. Pardue, K. Lowenhaupt, A. Rich, A. Nordheim // *EMBO J.*—1987.—6, N 6.— P. 1781—1789.
4. Tautz D., Renz M. Simple sequences are ubiquitous repetitive components of eukaryotic genomes // *Nucl. Acids Res.*—1984.—12, N 10.— P. 4127—4138.
5. Ваишвидзе Р. П., Прангшвили Д. А. Последовательности поли(дГ-дТ)·(дЦ-дА),

- поли(дГ-дА)·(дЦ-дТ), поли(дГ)·(дЦ) и поли(дА)·(дТ) в геномах архебактерий // Докл. АН СССР.— 1987.—293, № 5.— С. 1243—1245.
6. Tautz D., Trick M., Dover G. A. Cryptic simplicity in DNA is a major source of genetic variation // Nature.— 1986.—322, N 6080.— P. 652—656.
 7. Greaves D. R., Patient R. K. (AT)_n is interspersed repeat in the Xenopus genome // EMBO J.— 1985.—4, N 10.— P. 2617—2626.
 8. Получение и характеристика клонов кДНК, содержащих простые последовательности (Т)/(СА) генома животных / О. Н. Токарская, Э. Т. Джуманова, Н. С. Курьянова и др. // Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология.— 1986.— № 9.— С. 24—29.
 9. Southern E. M. DNA sequences and chromosome structure // J. Cell Sci.— 1984.— Suppl. 1.— P. 31—41.
 10. Delseny M., Laroche M., Penon P. Detection of sequences with Z-DNA forming potential in higher plants // Biochem. and Biophys. Res. Commun.— 1983.—116, N 1.— P. 113—120.
 11. Wildeman A. G., Rasquinha J., Nazar R. N. A «CAT» family of repetitive DNA sequences in *Saccharomyces cerevisiae* // J. Biol. Chem.— 1986.—261, N 29.— P. 13401—13403.
 12. Ali S., Müller C. R., Epplen J. T. DNA finger printing by oligonucleotide probes specific for simple repeats // Hum. Genet.— 1986.—74, N 1.— P. 239—243.
 13. Non-Alu family interspersed repeats in human DNA and their transcriptional activity / L. Sun, K. E. Paulson, C. W. Schmid et al. // Nucl. Acids Res.— 1984.—12, N 6.— P. 2674—2686.
 14. Kirchhoff Ch. GATA tandem repeats detect minisatellite regions in blowfly DNA (Diptera: Calliphoridae) // Chromosoma.— 1988.—96, N 2.— P. 107—111.
 15. Crosshybridizing snake satellite, Drosophila and mouse DNA sequences may have arisen independently / G. Levinson, J. L. Marsh, J. T. Epplen, G. A. Gutman // Mol. Biol. Evol.— 1985.—2, N 2.— P. 494—504.
 16. Singh L., Phillips C., Jones K. W. The conserved nucleotide sequences of *Bkm*, which define *Sxr* in the mouse, are transcribed // Cell.— 1984.—36, N 1.— P. 111—120.
 17. Walmsley R. M., Szostak J. W., Petes T. D. Is there left-handed DNA at the ends of yeast chromosomes? // Nature.— 1983.—302, N 5903.— P. 84—86.
 18. Qasba P. K., Safaya S. K. Similarity of the nucleotide sequences of rat α -lactalbumin and chicken lysozyme genes // Ibid.— 1984.—308, N 5957.— P. 377—380.
 19. Proudfoot N. J., Gill A. The structure of the human zeta-globin gene and a closely linked, nearly identical pseudogene // Cell.— 1982.—31, N 3.— P. 553—563.
 20. Huijser P., Hennig W., Dijknot R. Poly(dC-dA)/(dG-dT) repeats in the Drosophila genome: a key function for dosage compensation and position effects? // Chromosoma.— 1987.—95, N 3.— P. 209—215.
 21. Base sequence of a cloned snake W-chromosome DNA fragment and identification of a male-specific putative mRNA in the mouse / J. T. Epplen, J. R. McCrrey, S. Sutou, S. Ohno // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.— 1982.—79, N 12.— P. 3798—3802.
 22. Simple GACA repeats characterize the X chromosomal heterochromatin of *Microtus agrestis*, European field vole (*Rodentia, Cricetidae*) / I. Nanda, H. Neitzel, K. Sperling et al. // Chromosoma.— 1988.—96, N 3.— P. 213—219.
 23. Лазуркин Ю. С. ДНК: сверхспирализация и образование неканонических структур // Биополимеры и клетка.— 1986.—2, № 6.— С. 283—292.
 24. Crystal structure of Z-DNA without an alternating purine-pyrimidine sequence / M. J. Ellison, R. J. Kellcher, A. H.-J. Wang et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.— 1985.—82, N 11.— P. 3611—3615.
 25. Sequence dependent electrophoretic mobilities and melting temperatures for A-T containing oligodeoxyribonucleotides / W. D. Wilson, E. T. Zuo, R. L. Jones et al. // Nucl. Acids Res.— 1987.—15, N 1.— P. 105—118.
 26. Behe M. L., Felsenfeld G. Effects of methylation on synthetic polynucleotide: the B-Z transition in poly(dG-m⁵dC)·poly(dG-m⁵dC) // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.— 1981.—78, N 3.— P. 1619—1623.
 27. Including of the Z conformation in poly(dG-dC)·poly(dG-dC) by binding of N-2-acetylaminofluorene to guanine residues / R. M. Santella, D. Grunberg, I. B. Weinstein, A. Rich // Ibid.— P. 1451—1455.
 28. Sage E., Leng M. Conformation of poly(dG-dC)·poly(dG-dC) modified by the carcinogens N-acetoxy-N-acetyl-2-aminofluorene and N-hydroxy-N-2-aminofluorene // Ibid.— 1980.—77, N 8.— P. 4597—4601.
 29. Antibodies specific for left-handed Z-DNA / E. M. Lafer, A. Möller, A. Nordheim et al. // Ibid.— 1981.—78, N 6.— P. 3546—3550.
 30. Ramesh N., Shouche Y. S., Brahmachari S. K. Recognition of B and Z forms of DNA by *Escherichia coli* DNA polymerase I // J. Mol. Biol.— 1986.—190, N 4.— P. 635—638.
 31. Haniford D. B., Pulleyblank D. E. The *in vivo* occurrence of Z DNA // J. Biomol. and Struct. Dyn.— 1983.—1, N 3.— P. 593—609.
 32. Haniford D. B., Pulleyblank D. E. Transition of a cloned d(AT)_n-d(AT)_n tract to a cruciform *in vivo* // Nucl. Acids Res.— 1985.—13, N 12.— P. 4343—4363.
 33. Обнаружение крестообразных структур в сверхспиральных плазмидных ДНК / С. М. Миркин, Д. Е. Джугей, И. Г. Панютин, В. И. Лямичев // Физ.-хим. свойства биополимеров в растворе и клетках: Тез. докл. междунар. симпоз.— Пушкино, 1985.— С. 89.

34. Ворличкова М., Кунр Н. ДНК-Х: новая конформация поли(дА-дТ)-поли(дА-дТ) // 16-я конф. ФЕБО: Тез. докл.— М., 1985.—522 с.
35. Greaves D. R., Patient R. K., Lilley D. M. J. Facile cruciform formation by an (A—T)₃₄ sequence from a Xenopus globin gene // J. Mol. Biol.—1985.—185, N 3.— P. 461—478.
36. DNA conformation and chromatin organization of a d(CA/GT)₃₀ sequence cloned in SV40 minichromosomes / A. Redriguez-Campos, M. Ellison, I. Perez-Grau, F. Azorin // EMBO J.—1986.—5, N 7.— P. 1727—1734.
37. Weintraub H. Assembly and propogation of repressed and derepressed chromosomal states // Cell.—1985.—42, N 4.— P. 705—711.
38. Razin A., Riggs A. D. DNA methylation and gene function // Science.—1980.—210, N 4470.— P. 604—610.
39. Effects of 5 cytosine methylation on the B—Z transition in DNA restriction fragments and recombinant plasmids / J. Klysik, S. M. Stirdivant, C. K. Singleton et al. // J. Mol. Biol.—1983.—168, N 1.— P. 51—71.
40. Auble D. T., Allen T. I., Haselth P. L. Promoter recognition by *Escherichia coli* RNA polymerase. Effects of substitutions in the spacer DNA separating the —10 and —35 regions // J. Biol. Chem.—1986.—261, N 24.— P. 11202—11206.
41. Horbach E., Müller-Hill B. Insertion of d(pCpG)_n·d(pCpG)_n into the *lacZ* gene of *Escherichia coli* inhibits expression of β-galactosidase *in vivo* // J. Mol. Biol.—1988.—202, N 1.— P. 157—160.
42. Ole O. Analysis of the effect of dG·dC homopolymer tails on expression of a mouse α-amylase cDNA gene in yeast // Carlsberg Res. Commun.—1987.—52, N 1.— P. 91—97.
43. DNA sequences of two yeast promoter up mutants / D. W. Russel, M. Smith, D. Cox et al. // Nature.—1983.—304, N 5927.— P. 652—654.
44. Struhl K. Naturally occurring poly(dA-dT) sequences are upstream promoter elements for constitutive transcription in yeast // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1985.—82, N 24.— P. 8419—8423.
45. Hayashi Sh., Kondon H. *In vivo* competition of δ-crystallin gene expression by DNA fragments containing a GC box // Mol. and Cell. Biol.—1986.—6, N 11.— P. 4130—4132.
46. Ranjit B., Dezider G. Enhanced expression of the bacterial chloramphenicol acetyltransferase gene in mouse cells cotransfected with synthetic polynucleotides able to form Z-DNA // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1986.—83, N 14.— P. 4988—4992.
47. Sinden R. R. Supercoiled DNA: biological significance // J. Chem. Educ.—1987.—64, N 4.— P. 294—301.
48. Gellert M., Nash H. Communication between segments of DNA during sitespecific recombination // Nature.—1987.—325, N 6103.— P. 401—404.
49. Umlauf S. W., Cox M. M. The functional significance of DNA sequence structure in a site specific genetic recombination reaction // EMBO J.—1988.—7, N 6.— P. 1845—1852.
50. Stringer J. R. Recombination between poly[d(GT)·d(CA)] sequences in simian virus 40-injected cultured cells // Mol. Cell. Biol.—1985.—5, N 4.— P. 1247—1259.
51. Murphy K. E., Stringer J. R. *RecA* independent recombination of poly[(GT)-d(CA)] in pBR322 // Nucl. Acids Res.—1986.—14, N 18.— P. 7325—7340.
52. Kmiec E. B., Holloman W. K. Homologous pairing of DNA molecules by *Ustilago recI* protein is promoted by sequences of Z-DNA // Cell.—1986.—44, N 4.— P. 545—554.
53. Klysik J., Stirdivant S. M., Wells R. D. Left-handed DNA: cloning, characterization and instability of inserts containing different lengths of (dC-dG) in *Escherichia coli* // J. Biol. Chem.—1982.—257, N 15.— P. 10152—10158.
54. Blaho J. A., Wells R. D. Left-handed Z-DNA binding by the *recA* protein of *Escherichia coli* // Ibid.—1987.—262, N 13.— P. 6082—6088.
55. Rich A. Z-DNA and homologous genetic recombination // J. Cell. Biochem.—1988.— Suppl. 12A.— P. 239.
56. Singleton C. K., Klysik J., Wells R. D. Conformational flexibility of functions between contiguous B- and Z-DNAs in supercoiled plasmids // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1983.—80, N 9.— P. 2447—2451.
57. Suggs J. W., Wagner R. W. Nuclease recognition of an alternating structure in a d(AT)₁₄ plasmid insert // Nucl. Acids Res.—1986.—14, N 9.— P. 3703—3716.
58. Panayotatos N., Fontaine A. A native cruciform DNA structure probed in bacteria by recombinant T7 endonuclease // J. Biol. Chem.—1987.—262, N 27.— P. 11364—11368.
59. Unusual sequences in the murine immunoglobulin α-δ heavy-chain region / J. E. Richards, A. C. Gilliam, A. Shen et al. // Nature.—1983.—306, N 5942.— P. 483—487.
60. Antibody diversity: somatic hypermutation of rearranged V_H genes / S. Kim, M. Davis, E. Sinn et al. // Cell.—1981.—27, N 3.— P. 573—581.
61. Nishioka Y., Leder P. Organization and complete sequence of identical embryonic and plasmacytoma *k* V-region genes // J. Biol. Chem.—1980.—255, N 8.— P. 3691—3694.
62. Höchtl J., Zachau H. G. A novel type of aberrant recombination in immunoglobulin genes and its implications for V-J joining mechanism // Nature.—1983.—302, N 5905.— P. 260—263.
63. Gebhard W., Zachau H. G. Simple DNA sequences and dispersed repetitive elements in the vicinity of mouse immunoglobulin K light chain genes // J. Mol. Biol.—1983.—170, N 2.— P. 567—573.

64. Simple DNA sequences in homologous flanking regions near immunoglobulin V_H genes: a role in gene interaction / J. B. Cohen, K. Elfirot, G. Rechari et al. // Nucl. Acids Res.—1982.—10, N 11.— P. 3353—3370.
65. *Nikaido T., Nakai S., Honjo T.* Switch region of immunoglobulin C_μ gene is composed of simple tandem repetitive sequences // Nature.—1981.—292, N 5826.— P. 845—848.
66. Non-polymorphic class I gene in the murine major histocompatibility complex / A. L. Mellor, E. H. Weiss, M. Kress et al. // Cell.—1984.—36, N 1.— P. 139—144.
67. *Fautz D., Renz M.* Simple DNA sequences of *Drosophila virilis* isolated by screening with RNA // J. Mol. Biol.—1984.—172, N 1.— P. 229—235.
68. *Hentschel C. C.* Homocopolymer sequences in the spacer of a sea urchin histone gene repeat are sensitive to S_1 nuclease // Nature.—1982.—295, N 5851.— P. 714—716.
69. *Burd J. F., Wells R. D.* Effect of incubation conditions on the nucleotide sequence of DNA products of unprimed DNA polymerase reactions // J. Mol. Biol.—1970.—53, N 3.— P. 435—459.
70. *Wells R. D., Ohtsuka E., Khorana H. G.* Synthetic deoxyribonucleotides as templates for the DNA polymerase of *Escherichia coli*: a new double-stranded DNA-like polymer containing repeating dinucleotide sequences // Ibid.—1965.—14, N 1.— P. 221—240.
71. *Hamada H., Kakunaga T.* Potential Z-DNA forming sequences are highly dispersed in the human genome // Nature.—1982.—298, N 5872.— P. 396—398.
72. *Emerson B. M., Lewis C. D., Felsenfeld G.* Interaction of specific nuclear factors with the nuclease-hypersensitive region of the chicken adult β -globin gene; nature of the binding domain // Cell.—1985.—41, N 1.— P. 21—30.
73. *Gebhard W., Zachau H. G.* Simple DNA sequences and dispersed repetitive elements in the vicinity of mouse immunoglobulin K light chain genes // J. Mol. Biol.—1983.—170, N 2.— P. 567—573.
74. *Rogers G.* CACA sequences—the ends and the means? // Nature.—1983.—305, N 5930.— P. 101—102.
75. *Smith G. P.* Evolution of repeated DNA sequences by unequal crossover // Science.—1976.—191, N 4227.— P. 528—535.
76. *Devos R., Tavernier J., Fiers W.* Slippage of DNA polymerase I during synthesis of ds-cDNA // Nucl. Acids Res.—1988.—16, N 4.— P. 1630.
77. *Fuchs R. P. P., Freunds A.-M., Bichara M.* The role of DNA structure in frameshift mutagenesis // J. Cell. Biochem.—1988.— Suppl. 12A.— P. 630.
78. *Lecinson G., Gutman G. A.* High frequencies of short frameshifts in poly-CA/TG tandem repeats borne by bacteriophage *M13* in *Escherichia coli* K-12 // Nucl. Acids Res.—1987.—15, N 13.— P. 5323—5338.
79. *Walsh J. B.* Persistence of tandem arrays: implications for satellite and simple-sequence DNAs // Genetics.—1987.—115, N 3.— P. 553—567.
80. *Marx J. H.* Instability in plants and the ghost of Lamarck // Science.—1984.—225, N 4656.— P. 1415—1416.

Ин-т генетики и цитологии АН БССР, Минск

Получено 19.12.88

SIMPLE DNA SEQUENCES IN GENOMES OF EUKARYOTES

G. Z. Ermak, N. A. Kartel

Institute of Genetics and Cytology,
Academy of Sciences of the Byelorussian SSR, Minsk

Summary

Spreading of simple DNA sequences in genomes of different organisms as well as their localization, possible functions, origin and evolution are briefly considered. Those sequences are discussed for the possibility to participate in regulation of gene activity and recombinations. Probable mechanisms of simple sequences formation are shown. A conclusion is made that these sequences are not «selfish DNA» but are active and progressive elements.