

ИНДУЦИРОВАННЫЙ РАДИАЦИЕЙ ВНЕПЛАНОВЫЙ СИНТЕЗ ДНК И ДНК-ПОЛИМЕРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ НА ЯДЕРНОМ МАТРИКСЕ

В. Г. Безленкин, Ю. Ю. Малиновский, А. И. Газиев

Введение. Скелетные структуры ядра описаны для различных клеток эукариот под названием «ядерного матрикса» [1], «скаффолда» [2] или «кейджа» [3]. Получены доказательства того, что помимо структурирующей роли ядерный матрикс является местом инициации репликативного синтеза ДНК и, возможно, собственно репликации [4, 5]. Показано также участие ядерного матрикса в транскрипции [6], в процессинге РНК [7], в связывании рецепторов стероидных гормонов [8]. Есть указания на то, что матрикс может быть мишенью химических канцерогенов [9]. При заражении клеток онкогенными вирусами в составе ядерного матрикса появляются новые белки [10]. В связи с изложенным выше несомненный интерес представляет вопрос о возможной роли структур ядерного скелета в обеспечении условий для внепланового индуцированного генотоксическими факторами синтеза ДНК. Одним из внутриклеточных процессов, участвующих в регуляции внепланового синтеза в клетках эукариот, является поли(АДФ-рибозилирование) ядерных белков [11—13]. Поэтому систему АДФ-рибозилирования наряду с ДНК-полимеразами следует рассматривать в качестве важного компонента обеспечения внепланового синтеза ДНК.

В настоящем исследовании мы анализировали индуцированный УФ- или γ -радиацией и резистентный к оксимочевине (ОМ) или 1- β -D-арабинофуранозилцитозину (агаС) синтез ДНК, а также ДНК-полимеразные и поли(АДФ-рибозо)синтетазную активность в составе ядерного матрикса и ядер в целом в клетках гепатомы Зайделя и гепатоцитах крыс. Результаты экспериментов показывают, что в начальный период после облучения клеток внеплановый синтез ДНК протекает с высокой скоростью преимущественно в составе ядерного матрикса.

Материалы и методы. Животные и клетки. В работе использовали самцов крыс линии Вистар весом 170—200 г. Асцитную гепатокарциному Зайделя (получена из ВОНЦ АМН СССР) поддерживали перевивкой внутрибрюшинно с интервалом 4—5 дней. Операцию частичной гепатэктомии крыс проводили между 10 и 11 часами утра за 22 ч до эксперимента.

Выделение ядер и получение ядерного матрикса. Очищенные фракции ядер из клеток печени и асцитной гепатомы готовили по описанным в литературе методам [4, 14]. Ядерный матрикс получали по схеме, приведенной в работе [4], с незначительными модификациями.

Синтез ДНК. Синтез ДНК в гепатоцитах *in vivo* определяли по включению [5- Me - 3H]тимидина в кислотонерастворимый материал ядер после введения радиоактивного тимидина (74 кБк/г веса) в воротную вену печени наркотизированных диэтиловым эфиром крыс [15]. Синтез ДНК в клетках асцитной гепатомы регистрировали, определяя уровень кислотонерастворимой радиоактивности, образующейся при инкубации клеток в среде Игла с 10 % сыворотки при 37 °С в присутствии [3H]тимидина (930 кБк/мл; 0,75 ТБк/ммоль). ДНК-полимеразную активность изолированных ядер, субъядерных фракций и препаратов матрикса *in vitro* в « α -полимеразной» или « β -полимеразной» смесях регистрировали, как описано в работе [4]. Избирательное ингибирование ДНК-полимераз α или β в препаратах ядер и субъядерных фракций достигалось добавлением в реакционную смесь N-этилмалеимида (ЭМИ, 10 мМ) или ddTTP (0,5 мМ) соответственно [16, 17]. Для индукции внепланового синтеза суспензию клеток асцитной гепатомы Зайделя в среде Игла облучали УФ-светом под лампой БУВ-30 (преимущественно 254 нм; 0,6 Дж/м² в с) или γ -радиацией (^{60}Co , 52,7 Гр/мин) в ледяной бане без дополнительной аэрации. При этом репликативный синтез ингибировался предварительной инкубацией клеток в течение 30 мин в присутствии 5 мМ ОМ или 0,1 мМ агаС [18] в среде Игла с сывороткой. Последующую инкубацию клеток с [3H]тимидином проводили также в присутствии указанных ингибиторов.

АДФ-рибозилирование ядерных белков. Поли(АДФ-рибозо)синтезную активность ядер и субъядерных фракций определяли по включению остатков [¹⁴C]АДФ-рибозы в кислоторастворимый материал при инкубации препаратов в присутствии никотинамида [U-¹⁴C]адениндинуклеотида («Amersham», Англия; 55 кБк/мл; 3,7 ГБк/мМ), как описано в работе [11]. Частичное ингибирование поли(АДФ-рибозо)синтезной активности достигалось добавлением в реакционную смесь 2 мМ никотинамида [13].

Другие методы. Количественное определение белка проводили модифицированным методом Лоури [19], а ДНК — по величине оптической плотности гидролизатов ТХУК-преципитируемого материала [20]. Радиоактивность определяли с помощью сцинтилляционного спектрометра SL-4000 («Intertechnique», Франция) на бумажных дисках в сцинтилляторе на основе толуола или диоксановом сцинтилляторе Брея (в случае кислотных гидролизатов ДНК).

Результаты и обсуждение. Инициация внепланового синтеза ДНК на ядерном матриксе. В табл. 1 представлены результаты сравнительного анализа уровня синтеза ДНК в ядерном матриксе и в целых ядрах клеток гепатомы Зайделя после УФ- или γ-облучения в присутствии ОМ или араС. Видно, что облучение клеток вызывает прирост синтеза относительно остаточного уровня, резистентного к ингибитору. Максимальный прирост (внеплановый синтез ДНК) наблюдали в первые минуты пострадиационной инкубации в матриксной ДНК. Постепенно величина отношения прироста синтеза в матриксе и ядрах снижалась, хотя абсолютный уровень синтеза увеличивался. Различный характер регистрируемого внепланового синтеза ДНК в опытах с применением ОМ или араС обусловлен, вероятно, отличием механизмов действия этих препаратов на синтез ДНК [18]. Полученные результаты свидетельствуют о преимущественной локализации внепланового синтеза ДНК на ядерном матриксе в клетках гепатомы Зайделя и согласуются с данными Маккреди и Кука [21]. Возможность ассоциации УФ-индуцированного синтеза ДНК с ядерным «кейджером» в клетках *He-La* была недавно продемонстрирована ими с помощью электронной микроавторадиографии. Напротив, Мюллердерс с соавт. [22] использовали биохимический подход, но не смогли показать ассоциации с ядерным матриксом фибробластов VNI-16 индуцированного УФ-светом внепланового синтеза ДНК. Возможно, это связано с большой длительностью (20 мин) инкубации облученных клеток с [³H]тимидином.

Изменение УФ-индуцированного синтеза ДНК в зависимости от активности поли(АДФ-рибозо)синте-

Таблица 1

Повышение уровня остаточного синтеза ДНК, резистентного к оксимочевине и араС, в УФ- или γ-облученных клетках гепатомы Зайделя

Increase of residual DNA synthesis resistant to hydroxyurea and araC in UV- and γ-irradiated cells of Zajdela hepatoma

Пострадиационная инкубация клеток, мин	Прирост синтеза ДНК, имп/мин на 1 мг ДНК·10 ⁻³								
	ОМ, 30 Дж/м ²			ОМ, 100 Гр			араС, 100 Гр		
	а	б	а/б	а	б	а/б	а	б	а/б
1,5	24,3	0,6	44,1	10,0	1,8	5,5	17	18	0,9
5	35,2	2,0	17,5	10,1	3,5	2,9	—	—	—
15	59,4	10,8	5,6	15,2	7,9	2,1	—	—	—
30	56,7	15,4	3,7	16,4	16,3	1,0	—	—	—

Примечание. Клетки через 4 мин после облучения инкубировали указанное время при 37 °С в среде Игла с [³H]тимидином в присутствии ингибиторов. Затем получали ядра и ядерный матрикс. Определяли удельную радиоактивность матриксной (а) и общей ядерной (б) ДНК. Представлены средние (из 4 экспериментов) величины прироста синтеза ДНК, рассчитанного как разница уровней синтеза в контрольных и облученных клетках.

тазы. Полагают, что процесс поли(АДФ-рибозилирования) ядерных белков тесно связан с репарацией ДНК [12, 13]. С этими представлениями согласуются полученные в наших опытах свидетельства локализации на ядерном матриксе внепланового синтеза ДНК, с одной стороны, и поли(АДФ-рибозо)синтетазной активности — с другой (рис. 1). Обращает на себя внимание факт более высокой стимуляции внепланового синтеза во фракции ДНК, ассоциированной с ядерным матриксом, по

Рис. 1. Поли(АДФ-рибозилирование) белков субъядерных фракций в составе ядер (а) и их поли(АДФ-рибозо)синтетазная активность после экстракции из ядер (б) клеток регенерирующей печени крыс. За 100 % приняты уровни поли(АДФ-рибозилирования) белков и активности поли(АДФ-рибозо)синтетазы (25 700 имп/мин на 1 мг белка) в препаратах целых ядер. 1 и 2 — материал, экстрагируемый из ядер низкосолевым или высокосолевым буфером соответственно [4]; 3 — матрикс. Приведены средние величины результатов трех экспериментов.

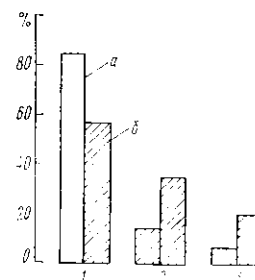


Fig. 1. Poly(ADP-ribosylation) of subnuclear fraction proteins in the nuclei (a) and their poly(ADP-ribose) synthetase activity after extraction from nuclei (b) of regenerating liver cells. Levels of poly(ADP-ribosylation) of proteins and activity of poly(ADP-ribose) synthetase in the intact nuclei (25700 cpm per mg of protein) are taken as 100%. 1, 2 — products extracted from nuclei by low-salt (0.2 mM MgCl₂) and high-salt (2 M NaCl) buffer, respectively, [4]; 3 — matrix. The mean values of three experiments are presented.

сравнению с общей ДНК в УФ-облученных в присутствии ОМ и никотинамида клетках гепатомы Зайделя (табл. 2). Поскольку следствием ингибирования никотинамидом поли(АДФ-рибозо)синтетазной активности является дополнительная стимуляция репаративного синтеза ДНК [13], то полученные результаты, на наш взгляд, являются еще одним доказательством преимущественной инициации внепланового синтеза ДНК сразу после облучения клеток в участках ДНК, непосредственно связанных с ядерным матриксом.

Все полученные в наших экспериментах остаточные фракции ядер клеток нормальной и регенерирующей печени обнаруживали ДНК-полимеразную активность (табл. 3). Очищенные ядра гепатоцитов подвергали последовательной экстракции низкосольным буферным раствором (10 mM трис-НСl, рН 7,2, 0,2 mM MgCl₂, 1 mM PMSF) с возрастающей концентрацией NaCl. После каждой ступени экстракции отбирали часть материала, не экстрагируемого солью, промывали тем же буфером и использовали для определения ДНК-полимеразной активности [4]. Специфическую активность «ДНК-полимеразы β» регистрировали в присутствии 10 mM ЭМИ в препаратах, предварительно инкубированных в течение 30 мин с ингибитором. Активность «ДНК-полиме-

Таблица 2

Изменение синтеза ДНК под влиянием никотинамида в клетках гепатомы Зайделя, облученных УФ-светом (30 Дж/м²), в присутствии оксимочевина

The effect of nicotinamide on DNA synthesis in UV-irradiated (30 J/m²) cells of Zajdela hepatoma in the presence of hydroxyurea

Условия	Удельная радиоактивность ДНК, имп/мин на 1 мг ДНК · 10 ⁻³			
	Матрикс		Ядра	
	2 мин	15 мин	2 мин	15 мин
ОМ+УФ без никотинамида	35,0	65,4	10,2	43,7
ОМ+УФ с никотинамидом	74,2	87,9	14,4	53,5
Никотинамид/без никотинамида	2,1	1,3	1,4	1,2

Примечание. УФ-облученные клетки инкубировали с [³H]тимидином. Изолировали ядра, получали ядерный матрикс и определяли удельную радиоактивность общей ядерной и матриксной ДНК. Приведены средние величины результатов 3 опытов.

разы α » определяли как разницу между общей ДНК-полимеразной активностью препаратов и активностью, резистентной к ЭМИ. Установлено, что в ядрах клеток регенерирующей печени матрикс обогащен ЭМИ-ингибируемой ДНК-полимеразной активностью (табл. 3). В экспериментах, где регистрировали зависимость ДНК-полимеразной активности ядер и препаратов матрикса в бессолевой среде от величины рН, мы обнаружили (рис. 2), что доля резистентного к ЭМИ синтеза

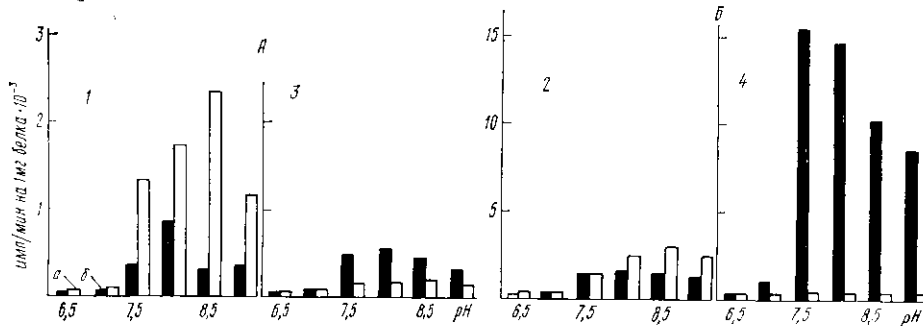


Рис. 2. Зависимость ДНК-полимеразной активности препаратов ядер и ядерного матрикса из клеток нормальной (А) и регенерирующей печени (Б) крыс от величины рН реакционной смеси. Уровень ДНК-полимеразной активности, резистентной (а) или ингибируемой (б) ЭМИ, регистрировали в реакционной смеси, описанной в [4], но без добавления NaCl или KCl. 1, 2 — ядра; 3, 4 — матрикс.

Fig. 2. Dependence of DNA-polymerase activity of nuclei preparations and nuclear matrix from cells of normal (A) and regenerating (B) rat liver on pH value of reaction mixture. Level of NEM-resistant (a) or NEM-inhibited (b) DNA-polymerase activity was measured in the reaction mixture [4] but without NaCl or KCl. 1, 2 — nuclei; 3, 4 — matrix.

максимальна в матриксе из нормальной печени при рН 8,5, оптимальном для регистрации активности ДНК-полимеразы β [23]. Напротив, эта величина минимальна в матриксе из клеток регенерирующей печени при рН 7,5, что является оптимумом для ДНК-полимеразы α [23]. В этих условиях регистрируют максимальный уровень активности, ингибируемой ЭМИ. Наши результаты подтверждают известные литературные данные об ассоциации с ядерным матриксом ДНК-полимеразы α [4, 5]. Относительно локализации на матриксе ДНК-полимеразы β сведения весьма ограничены [4, 24]. Хотя ДНК-полимераза β почти полностью экстрагируется из ядер раствором NaCl ([4] и табл. 3 настоящей работы), это не является однозначным свидетельством ее отсутствия в ядерном матриксе интактной клетки. Показанная в наших экспериментах высокая удельная радиоактивность матриксной ДНК из ядер, меченных в « β -полимеразной» смеси (табл. 4), а также нали-

Таблица 3

Специфическая активность двух типов ДНК-полимераз в препаратах ядер гепатоцитов после их экстракции низкосолевым буферным раствором (НБ) с возрастающей концентрацией NaCl

Specific activity of two types of DNA polymerases in the hepatocyte nuclei preparations extracted by the buffer with NaCl increasing concentration

Ядерные фракции	Имп/мин на 1 мг белка · 10 ⁻³			
	Нормальная печень		Регенерирующая печень	
	α	β	α	β
Ядра	1,2	10,3	5,5	12,5
НБ	1,6	24,2	28,1	4,1
НБ+0,15 М NaCl	1,8	20,6	35,1	4,3
НБ+0,30 М NaCl	3,7	9,9	77,2	4,2
НБ+0,45 М NaCl	7,3	6,7	95,2	1,8
НБ+0,60 М NaCl	3,0	3,1	103,7	0,3
НБ+2,0 М NaCl (ядерный матрикс)	2,3	1,1	121,4	0,2

чие в препаратах ядерного матрикса компоненты ДНК-полимеразной активности с оптимумом величины рН 8,5, подавляемой ddTTP, но резистентной к ЭМИ (табл. 5), могут быть интерпретированы как указание на ассоциацию с матриксом и функционирование в его составе ДНК-полимеразы β .

Таблица 4

Синтез ДНК в ядрах клеток регенерирующей печени крыс *in vivo* и *in vitro*
In vivo and in vitro DNA synthesis in the nuclei of cells of regenerating rat liver

Условия	Длительность инкубации с меткой, мин	Имп/мин на 1 мг ДНК·10 ⁻³	
		Матриксная ДНК	Общая ДНК
<i>In vivo</i>	1,5	9,53	1,7
<i>In vitro</i> , « α -Полимеразная» смесь	2,0	4,2	1,4
	10,0	3,3	1,9
<i>In vitro</i> , « β -Полимеразная» смесь	2,0	31,7	10,2
	10,2	37,2	17,5
	60,2	54,5	46,7

Примечание. Специфическую радиоактивность фракций матриксной или общей ядерной ДНК определяли после импульсного мечения гепатоцитов в организме животных (*in vivo*) [³H]тимидином или препаратов ядер гепатоцитов (*in vitro*) после инкубации с [³H]TTP.

Таблица 5

ДНК-полимеразная активность препаратов ядер и ядерного матрикса гепатоцитов крыс в присутствии ингибиторов

DNA polymerase activity of nuclei and nuclear matrix preparations of rat hepatocytes in the presence of inhibitors

Ингибитор	Синтез, резистентный к ингибитору, %			
	Нормальная печень		Регенерирующая печень	
	Матрикс	Ядра	Матрикс	Ядра
ЭМИ	35	92	0,2	70
ddTTP	69	9	99	31
ЭМИ+ddTTP	2	3	0,5	1,5

Примечание. За 100 % принят уровень ДНК-полимеразной активности (имп/мин на 1 мг белка·10⁻³), регистрируемый в условиях, оптимальных для ДНК-полимеразы β в интактных препаратах ядер (18,5 и 27,1) или матрикса (4,95 и 110,3) из клеток нормальной и регенерирующей печени крыс соответственно. Представлены средние величины результатов 4 экспериментов.

Обнаружение внепланового синтеза ДНК на ядерном матриксе и доказательства ассоциации с матриксом как ДНК-полимеразы α , так и β согласуются с современными представлениями о совместном участии ДНК-полимераз α и β в репаративном синтезе ДНК [25]. Одним из возможных свидетельств участия ДНК-полимераз ядерного матрикса в обеспечении внепланового синтеза ДНК могут служить результаты экспериментов, в которых показан максимальный уровень синтеза в препаратах матрикса *in vitro* с использованием экзогенной «активированной» матрицы ДНК по сравнению с экзогенной денатурированной (однонитевой) или эндогенной матрицами ДНК (157,75; 83,2 и 66,9 имп/мин на 1 мг белка·10⁻³). «Активированная» матрица, полученная в результате умеренного ДНКазного перевара, напоминает ДНК облученных клеток, где разрывы нитей и бреши образуются либо при непосредственном действии излучения, либо в результате атаки инцизионных нуклеаз.

Таким образом, основным итогом проведенных нами исследований является обнаружение эффекта преимущественной инициации внепланового синтеза ДНК, индуцированного γ - или УФ-излучением в клетках гепатомы Зайделя, на участках матричной ДНК. Можно полагать, что это явление обусловлено более высокой концентрацией на скелетных структурах ядра ферментов и факторов, обеспечивающих внеплановый синтез ДНК, а также более высокой доступностью для ферментов репарации поврежденных сайтов именно в матричной ДНК, по крайней мере в первый момент после облучения.

RADIATION-INDUCED UNSCHEDULED SYNTHESIS OF DNA AND DNA POLYMERASE ACTIVITY AT THE NUCLEAR MATRIX

V. G. Bezlepkin, Yu. Yu. Malinovsky, A. I. Gaziev

Institute of Biological Physics, Academy of Sciences of the USSR,
Pushchino, Moscow Region

Summary

At the nuclear matrix of UV- and γ -irradiated cells from Zajdela hepatoma the higher level of hydroxyurea-resistant DNA synthesis is observed in the initial (1.5-5 min) period of postradiation incubation in comparison with total nuclear DNA. But 1- β -D arabinofuranosylcytosine-resistant radiation-induced DNA synthesis is the same both in the nuclear matrix and in the intact nuclei of these cells. Both DNA polymerase α and DNA polymerase β are shown to participate in DNA synthesis at the nuclear matrix. DNA polymerase β is more strongly associated with the nuclear matrix of normal liver cells in comparison with nuclei of the regenerating liver. The poly-(ADP-ribose)synthetase activity is shown to be associated with the nuclear matrix. Under the activity inhibition the hydroxyurea-resistant DNA synthesis is, mainly, induced in the nuclear matrix.

1. Berezney R., Coffey D. S. Identification of a nuclear protein matrix.— *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1974, **60**, N 4, p. 1410—1417.
2. Paulson J. R., Laemmli U. K. The structure of histone-depleted metaphase chromosomes.— *Cell*, 1977, **12**, N 3, p. 817—828.
3. Cook P. R., Brazell J. A. Supercoils in human DNA.— *J. Cell Sci.*, 1975, **19**, p. 261—279.
4. Smith H. S., Berezney R. Nuclear matrix-bound deoxyribonucleic acid synthesis: an *in vitro* system.— *Biochemistry*, 1982, **21**, N 26, p. 6751—6761.
5. Aelen J. M. A., Opstelten R. J. L., Wanka F. Organization of DNA replication in *Phy-sarum polycephalum*. Attachment of origins of replicons and replication forks to the nuclear matrix.— *Nucl. Acids Res.*, 1983, **11**, N 4, p. 1181—1195.
6. Nelkin B. D., Pardoll D. M., Vogelstein B. Localization of SV-40 genes within supercoiled loop domains.— *Ibid.*, 1980, **8**, N 23, p. 5623—5633.
7. Van Eeekelen C. A. L., Van Venzooy. hnRNA and its attachment to a nuclear protein matrix.— *J. Cell Biol.*, 1981, **88**, N 2, p. 554—563.
8. Barrack E. R., Coffey D. S. The specific binding of estrogens and androgens to the nuclear matrix of sex hormone responsive tissues.— *J. Biol. Chem.*, 1980, **255**, N 15, p. 7265—7275.
9. Hemminki K., Vaino H. Preferential binding of benzo[a]pyrene into nuclear matrix fraction.— *Cancer Lett.*, 1979, **6**, N 3, p. 167—173.
10. Tan Eng M. Autoimmunity to nuclear antigens.— In: *The Cell Nucleus: Chromatin* / Ed. H. Busch. New York: Acad. press, 1979, vol. 7, part D, p. 413—456.
11. Berger N. A., Weber G., Kaichi A. S. Characterization and comparison of poly(adenosinediphosphoribose) synthesis and DNA synthesis in nucleotide-permeable cells.— *Biochim. et biophys. acta*, 1978, **519**, N 1, p. 87—104.
12. *The involvement of poly(ADP-ribose)polymerase in the degradation of NAD caused by γ -radiation and N-methyl-N-nitrosourea* / C. J. Skidmore, M. I. Davies, P. M. Goodwin et al.— *Eur. J. Biochem.*, 1979, **101**, N 1, p. 135—142.
13. *Nicotinamide stimulates repair of the DNA damage in human lymphocytes* / J. L. Sims, G. W. Sikorski, D. M. Catino et al.— *Biochemistry*, 1982, **21**, N 8, p. 1813—1821.
14. Hudach E. D., Baker N. Studies on Ehrlich ascites cell nuclei. I. Methods of isolation of nuclei.— *Exp. Cell Res.*, 1961, **22**, N 2, p. 327—337.
15. Berezney R., Buchholtz L. A. Dynamic association of replicating DNA fragments with the nuclear matrix of regenerating liver.— *Ibid.*, 1981, **132**, N 1, p. 1—13.
16. Bollum F. J. Mammalian DNA polymerases.— *Progr. Nucl. Acids Res.*, 1975, **15**, p. 109—144.
17. Edemberg H. J., Anderson S., Depamphilis M. L. Involvement of DNA polymerase α in simian virus 40 DNA replication.— *J. Biol. Chem.*, 1978, **253**, N 5, p. 3273—3280.

18. *Downes C. S., Collins A. R. S., Johnson R. T.* International workshop on inhibition of DNA repair.— *Mutat. Res.*, 1983, **112**, N 1, p. 75—83.
19. *A modification of the Lowry procedure to simplify protein determination in membrane and lipoprotein samples / M. A. Markwell, S. M. Haas, L. L. Bieber, N. E. Tolbert.*— *Anal. Biochem.*, 1978, **87**, N 2, p. 206—210.
20. *Спириин А. С.* Спектрофотометрическое определение суммарного количества нуклеиновых кислот.— *Биохимия*, 1958, **23**, № 5, с. 656—658.
21. *McCready S. J., Cook P. R.* Lesions induced in DNA by ultraviolet light are repaired at the nuclear cage.— *J. Cell Sci.*, 1984, **70**, p. 189—196.
22. *Mullenders L. F. H., Van Zeeland A. A., Natarajan A. T.* Analysis of the distribution of DNA repair patches in the DNA-nuclear matrix complex from human cells.— *Biochim. et biophys. acta*, 1983, **740**, N 4, p. 428—435.
23. *Fataschi A., Špadari S.* The three polymerases of animal cells: properties and functions.— In: *DNA synthesis: Present and future / Eds I. Molineux, M. Kohijama.* New York; London: Plenum press, 1978, p. 487—515.
24. *Champu S., Werner D.* DNA polymerases in isolated nuclear matrix of Ehrlich ascites cells.— *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1984, **118**, N 2, p. 609—615.
25. *Seki S., Oda T., Ohashi M.* Differential effects of aphidicolin on replicative DNA synthesis and unscheduled DNA synthesis in permeable mouse sarcoma cells.— *Biochim. et biophys. acta*, 1980, **610**, N 4, p. 413—420.

Ин-т биол. физики АН СССР, Пушкино

Получено 22.01.85

ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКОВА ДУМКА» В 1986 г. ВЫПУСТИТ В СВЕТ КНИГУ:

ГЕНЕТИКА АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ: Сб. науч. тр. — К.: Наукова думка, 1986 (IV кв.). — 10 л. — 1 р. 50 к.

Освещаются теоретические и прикладные аспекты эмбриологии, актуальные вопросы клинической и экспериментальной тератологии, а также эпидемиологии, диагностики и прогнозирования наследственной патологии. Приведены результаты изучения роли хромосомных aberrаций в патологии эмбриогенеза, в частности нарушения плаценты при наследственной патологии. Представлены новые подходы к оценке мутагенной, тератогенной и цитотоксической активности факторов внешней среды, показаны пути их профилактики. Обобщен материал оценки состояния хромосомного аппарата при врожденных пороках развития, недоношенности. Публикуются оригинальные данные моделирования некоторых наследственных болезней, результаты медико-генетических консультаций.

Для генетиков, эмбриологов, цитологов, фармакологов-токсикологов, педиатров, акушеров-гинекологов, гигиенистов, а также преподавателей и студентов вузов.

Предварительные заказы на эту книгу принимают все магазины книготоргов, магазины «Книга — почтой» и «Академкнига».

Просим также пользоваться услугами магазинов — опорных пунктов издательства: Дома книги — магазина № 200 (340048, Донецк-48, ул. Артема, 147а), магазина «Мир книги» (310003, Харьков-3, пл. Советской Украины, 2/2), магазина научно-технической книги № 19 (290006, Львов-6, пл. Рынок, 10), магазина «Техническая книга» (270001, Одесса-1, ул. Ленина, 17) и магазина издательства «Наукова думка» (252001, Киев-1, ул. Кирова, 4).

Магазины в Киеве и во Львове высылают книги иногородним заказчикам наложенным платежом.