БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, 2006, том 32, № 4, с. 408–413

УДК 577.2.01:575.224

НЕКОДИРУЮЩИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ГЕНОМА ЭУКАРИОТ СОЗДАЮТ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ЗАЩИТЫ ГЕНОВ ОТ ХИМИЧЕСКИХ МУТАГЕНОВ

© 2006 г. Л. И. Патрушев*#, И. Г. Минкевич**

*Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997 ГСП, Москва, В-437, ул. Миклухо-Маклая, 16/10;

**Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрябина РАН, г. Пущино Московской обл.

Поступила в редакцию 16.09.2005 г. Принята к печати 14.10.2005 г.

Разработана количественная модель, раскрывающая новую функцию некодирующих последовательностей в геноме эукариот: защиту кодирующих последовательностей от химических, главным образом эндогенных, мутагенов. Показано, что в обычных экологических условиях число нуклеотидов, поврежденных мутагенами в кодирующих последовательностях генома, обратно пропорционально размеру его некодирующей части. Подчеркивается, что некодирующие последовательности могут по-разному защищать отдельные генетические локусы от химических мутагенов путем формирования в интерфазных ядрах специфической пространственной структуры защищаемых локусов. Большие межвидовые различия в размерах геномов (парадокс *C*) объясняются разным вкладом некодирующих последовательностей в суммарный эффект защиты генома от эндогенных химических мутагенов.

Ключевые слова: геном; парадокс C; мутации; эволюция; некодирующие последовательности; кодирующие последовательности.

Суммарное содержание ДНК в гаплоидном наборе хромосом эукариотических организмов разных видов, обозначаемое латинским символом *C* (размер их генома), различается более чем в 200000 раз [1–3]. У позвоночных животных одними из самых больших геномов обладают хвостатые амфибии и двоякодышащие рыбы (протей *Necturus lewisi* и южноамериканская двоякодышащая рыба *Lepidosiren paradoxa* – по ~120 пг ДНК). Для сравнения, размер генома человека составляет 3.5 пг [4]. У наземных растений гигантские геномы обнаруживают представители лилейных (*Fritillaria assyriaca* – ~127 пг) [5]. Несоответствие между размером генома и биологической сложностью живого организма, который им обладает, получило название парадокса *C* [6].

Хорошо известно, что основная масса ДНК больших геномов эукариот представлена некодирующими последовательностями нуклеотидов. В частности, кодирующие части генов в геноме человека составляют лишь ~3% от всех его последовательностей [7] (под кодирующими последовательностями в данной работе мы подразумеваем экзоны и регуляторные участки генов, не входящих в состав транспозонов). При этом мобильные генетические элементы (транспозоны) рассматриваются в качестве одного из основных эволюционных факторов, определяющих размер эукариотического генома [8]. Действительно, до 90% генома вышеупомянутых амфибий представлено транспозонами и их остатками [9]. Доля таких последовательностей в геноме человека составляет ~45% [10], а в геномах кукурузы *Zea mays* и вики *Vicia faba* – ~70 и ~90% соответственно [11]. Причины, определяющие размер генома конкретных биологических видов, а также функции большинства некодирующих последовательностей ДНК эукариот в настоящее время неизвестны.

Попытки объяснения парадокса *C* привели к разработке ряда концепций, разделяемых Т.Р. Грегори на две основных группы [12]. Теории первой группы рассматривают некодирующую ДНК генома эукариот как остатки ранее существовавших генов, инактивированных под действием мутаций (junk DNA) [13], или "эгоистическую" (паразитическую) ДНК (selfish DNA), между отдельными представителями которой происходит внутриядерная конкурентная борьба за максимальную представленность в геноме [14, 15]. Вторая группа моделей указывает на возможную прямую связь между размером генома и объемом ядра, с одной стороны, а также фенотипом клеток и организма, с другой. Среди этих теорий наиболее известными являются модель скелетной ДНК (nucleoskeletal theory) Т. Кавалье-Смита [2] и близкая к ней тео-

Автор для связи (тел./факс: (495) 429-86-10; эл. почта: patrush@mail.ibch.ru).

рия нуклеотипа Б. Коммонера и М.Д. Беннета [16, 17]. В соответствии с моделью скелетной ДНК, поддержание объема клеток, детерминированного генетически, требует определенного объема ядер, который, в свою очередь, определяется количеством заключенной в ядре ДНК. Размеры клеток и ядер коэволюционируют, причем давление отбора в этом процессе направлено на поддержание требуемого размера клеток, что косвенно оказывает влияние и на содержание ДНК в их ядрах, объем которых должен соответствовать размеру клеток. Близкая к рассмотренной теория нуклеотипа предполагает, что случайные изменения размера генома оказывают влияние (через изменение объема ядер) на фенотип клеток, который находится под давлением естественного отбора. В том случае, если изменения оказываются благоприятными для организма, происходит фиксация изменений размера генома. По определению авторов нуклеотип в отличие от фенотипа – это совокупность признаков, определяемых размером генома, но не заключенной в нем генетической информацией. Ни одна из вышеупомянутых моделей не является в настоящее время общепризнанной [12].

Для объяснения межвидовых различий в размерах эукариотических геномов нами разработана новая модель, принципиально отличающаяся от уже имеющихся. В соответствии с данной моделью одним из основных факторов эволюции генома эукариот является мутационный процесс, вызываемый эндогенными мутагенами. При этом некодирующие последовательности создают дополнительный уровень защиты кодирующих последовательностей от повреждений, вызываемых химическими мутагенами. Чем меньше доля кодирующих последовательностей во внутриядерном микрокомпартменте, тем меньше вероятность их взаимодействия с химическим мутагеном и тем больше вероятность нейтрализации мутагена некодирующей последовательностью. Ниже более подробно рассмотрены основные положения предлагаемой модели, по которой ранее было сделано предварительное сообщение [18].

Геном животных и растений находится в постоянном контакте с эндогенными мутагенами и формируется под их воздействием. В реакциях окисления-восстановления субстратов с участием кислорода, лежащих в основе жизнедеятельности эукариотических организмов, в качестве побочных продуктов постоянно образуются свободные радикалы, которые повреждают молекулы геномной ДНК (см., например, обзоры [19–21]). У аэробных организмов в процессе дыхания 4–5% молекулярного кислорода превращается в активные формы кислорода (АФК), обладающие мутагенной активностью: супероксид анион ($O_2^{-\cdot}$), перекись водорода (H_2O_2), радикалы гидроксила ($HO^{\cdot}$) и синглетный кислород ($^1O_2$). АФК возникают во время нормального метаболизма, в том числе при участии цитохрома P450. Под действием АФК в ДНК возникают многочисленные модифицированные азотистые основания, апуриновые (AP-) сайты, а также одноцепочечные и двухцепочечные разрывы. Среди модифицированных оснований чаще всего встречается 8-гидроксигуанин (8hoG) (в стационарном состоянии 0.07–145 аддуктов/10^6 нуклеотидов (нт)), который спаривается с A и вызывает трансверсии G : C ⟶ T : A [19]. Кроме того он, как и многие другие модифицированные нуклеотиды, может включаться в ДНК из внутриклеточного пула модифицированных dNTPs, спариваясь с C или A, вызывая трансверсии не только G ⟶ T, но и A ⟶ C. Окисление пиримидиновых оснований в ДНК сопровождается образованием мутагенных 5hoC, 5hoU (0.6–53 и 0.7 аддуктов/10^6 нт, соответственно) [22–24] и урацилгликоля, которые спариваются преимущественно с A и вызывают транзиции C ⟶ T [24]. Два последних аддукта являются продуктами окислительного дезаминирования dC.

Высокомутагенными являются пропано- и этено-аддукты азотистых оснований, образующиеся в ДНК под действием акролеина, кротонового альдегида и 4-гидроксиноненала (возникают в организме в результате перекисного окисления липидов), и образующихся из них эпоксиальдегидов. В частности, этенопроизводные азотистых оснований вызывают преимущественно замены пар оснований (этено-dA и -dC обнаруживают в ДНК в количестве 0.01–0.7 аддуктов/10^6 нт, каждого) [25, 26]. Аддукты dG с малоновым диальдегидом, возникающие в процессе перекисного окисления липидов и биосинтеза простагландинов (пиримидо[1,2-α]пурин-10-(3*H*)-он – M1G), обнаруживают в количестве 0.06–0.9/10^6 нт [27, 28]. Они вызывают трансверсии G ⟶ T (~40%), а также транзиции (~60%) C ⟶ T и A ⟶ G.

Метаболиты эндогенных эстрогенов прямо или опосредованно вызывают повреждения ДНК, инициируя образование одноцепочечных разрывов ДНК, 8-OH-dG, а также многочисленных аддуктов неизвестной структуры. В процессе циклического окисления-восстановления катехоловых эстрогенов возникают реакционноспособные метаболиты, образующие аддукты с азотистыми основаниями с последующим формированием AP-сайтов и возникновением мутаций [29].

Существенный вклад в эндогенный мутагенез вносят эндогенные алкилирующие агенты: *S*-аденозилметионин (SAM), бетаин и холин. Так, предполагается, что SAM в течение суток может генерировать в каждой клетке животных образование ~4000 молекул 7-метилгуанина, 600 молекул 3-метиладенина и 10–30 молекул O^6-метилгуанина [30]. Первые два аддукта дестабилизируют гликo-

зидную связь, что облегчает образование мутагенных АР-сайтов. Последний аддукт высоко мутагенен и вызывает образование транзиций GC → AT и TA → CG. Известны и другие многочисленные алкилированные производные азотистых оснований ДНК, образующиеся *in vivo* [19–21].

Таким образом, благодаря функционированию вышеперечисленных и ряда других механизмов в клетках организма постоянно образуются многочисленные высокореакционные мутагенные химические соединения, под действием которых в хромосомной ДНК возникают и одновременно присутствуют сотни тысяч модифицированных азотистых оснований. Те из них, которые не подверглись репарации, становятся источником мутаций. В соответствии с этим, защита кодирующих последовательностей от эндогенных мутагенов является жизненно важной задачей каждого вида организмов, а способность преодолевать вредные последствия эндогенных повреждений ДНК находится под постоянным давлением естественного отбора.

Известно, что биологические виды преодолевают вредные последствия эндогенного мутагенеза с помощью двух систем защиты: антимутагенеза и репарации повреждений ДНК [20]. С участием антимутагенов (ферментов и низкомолекулярных соединений-ловушек свободных радикалов) происходит химическая или ферментативная инактивация мутагенов, а также подавление метаболической активации промутагенов. Две системы эксцизионной репарации, использующие удаление азотистых оснований (BER – base excision repair) и удаление нуклеотидов (NER – nucleotide excision repair), вносят основной вклад в восстановление повреждений ДНК, вызванных свободными радикалами. Поскольку ни одна из вышеперечисленных систем защиты ДНК не обладает абсолютной эффективностью, в процессе репликации поврежденные нуклеотиды ДНК в дочерних цепях могут замениться на другие – мутантные.

Некодирующие последовательности ДНК создают дополнительный уровень защиты кодирующих последовательностей от химических мутагенов. Количественно действие мутагенов в ядре можно описать следующей моделью. На данном этапе моделирования будем учитывать только три процесса – образование мутагенов, их взаимодействие с ДНК, в результате которого молекулы мутагенов инактивируются, а нуклеотиды, с которыми они реагируют, повреждаются, и репарацию поврежденных нуклеотидов. Поскольку структурные особенности отдельных внутриядерных микрокомпартментов и конкретных генетических локусов пока не учитываются, данная модель носит усредненный характер.

Обозначения: для кодирующей и некодирующей частей генома примем индексы "c" и "nc", соответственно; N_{cT} и N_{ncT} – общее количество (total), соответственно, кодирующих и некодирующих нуклеотидов в геноме, N_{cS} и N_{ncS} – числа неповрежденных (safe) нуклеотидов, V_{Rc} и V_{Rnc} – скорости репарации (repair) кодирующих и некодирующих нуклеотидов; C и V_M – число мутагенов в ядре и скорость их появления в ядре (складывается из поступивших извне и образовавшихся в ядре). При обычном содержании мутагенов число этих событий достаточно велико, чтобы ввести уравнения типа используемых в химической кинетике:

$$dN_{cS}/dt = -k_D C N_{cS} + V_{Rc}, \quad (1)$$

$$dN_{ncS}/dt = -k_D C N_{ncS} + V_{Rnc}, \quad (2)$$

$$dC/dt = V_M - k_D C(N_{cS} + N_{ncS}), \quad (3)$$

где k_D – кинетическая константа взаимодействия мутагена с нуклеотидом. Скорости репарации пропорциональны числу поврежденных нуклеотидов (разности между полным числом нуклеотидов и числом неповрежденных):

$$V_{Rc} = k_R(N_{cT} - N_{cS}), \quad V_{Rnc} = k_R(N_{ncT} - N_{ncS}). \quad (4)$$

Кинетическая константа обеих скоростей k_R в данной модели одна и та же.

Рассмотрим стационарный процесс. Тогда производные в (1)–(3) равны нулю, и система (1)–(4) приобретает вид:

$$k_D C(N_{cS}/N_{cT}) = k_R[1 - (N_{cS}/N_{cT})], \quad (5)$$

$$k_D C(N_{ncS}/N_{ncT}) = k_R[1 - (N_{ncS}/N_{ncT})], \quad (6)$$

$$k_D C(N_{cS} + N_{ncS}) = V_M. \quad (7)$$

Поскольку уравнения (5) и (6) идентичны, отношение числа неповрежденных нуклеотидов к общему числу нуклеотидов в кодирующей (N_{cS}/N_{cT}) и некодирующей (N_{ncS}/N_{ncT}) частях генома одинаково. Обозначим это отношение как α, а долю поврежденных нуклеотидов как $\beta = 1 - \alpha$. Тогда $N_{cS} = \alpha N_{cT}$, $N_{ncS} = \alpha N_{ncT}$. Подставляя последние выражения в (5)–(7), получаем после преобразований:

$$\beta = V_M/[k_R(N_{cT} + N_{ncT})] = \beta_0/(1 + N_{ncT}/N_{cT}), \quad (8)$$

где $\beta_0 = V_M/(k_R N_{cT})$ – доля поврежденных нуклеотидов при полном отсутствии некодирующих последовательностей в геноме. Если некодирующая часть генома намного превосходит кодирующую ($N_{ncT} \gg N_{cT}$), то (8) можно представить в виде: $\beta \approx V_M/(k_R N_{ncT})$.

Из формулы (8) следует, что доля поврежденных нуклеотидов β пропорциональна скорости появления мутагенов в ядре, обратно пропорциональна кинетической константе процесса репарации и обратно пропорциональна полному числу всех нуклеотидов в геноме как кодирующих, так

и некодирующих. Присутствие члена, относящегося к кодирующим нуклеотидам в (8) означает, что кодирующие нуклеотиды также защищают друг друга (молекула мутагена, прореагировавшая с одним нуклеотидом, нейтрализуется им). Существование некодирующей части генома усиливает этот эффект в $(1 + N_{нсТ}/N_{сТ}) \approx N_{нсТ}/N_{сТ}$ раз. Например, для человека вышеупомянутая доля кодирующей ДНК ~3% означает $N_{нсТ}/N_{сТ} \sim$ $\sim 0.97/0.03 \approx 32$.

О дифференциальной защищенности кодирующих последовательностей. Основные выводы, полученные при анализе последствий эндогенного мутагенеза для целых геномов, могут быть применены и к отдельным внутриядерным микрокомпартментам, включая конкретные генетические локусы. Действительно, расположение генетического материала в интерфазных ядрах высоко упорядочено [31]. Индивидуальные хромосомы организованы в виде дискретных хромосомных территорий, а содержание в них некодирующих последовательностей значительно различается и уникально для индивидуальных хромосом [7, 31]. Более того, соотношение длин интронов и экзонов в конкретных генах является стабильной характеристикой биологических видов.

Доступность генетических локусов как для химических мутагенов, так и для ферментов репарации ДНК зависит и от пространственной организации локусов внутри ядра, в том числе от уровня конденсированности хроматина. Из общих соображений концентрация мутагенов должна быть больше у поверхности ядра. В этой связи особенно характерная для клеток растений конфигурация Рабла, при которой в интерфазных ядрах некодирующие теломерные и центромерные последовательности хромосом располагаются друг напротив друга по периферии ядер, недавно была подтверждена для клеток мышей и человека [32, 33]. Кроме того, в соответствии с этим показано, что большинство хромосом человека, содержащих много генов (например, хромосома 19), локализуются преимущественно внутри ядра, а бедные генами (в частности, хромосома 18) – снаружи [34]. Скорость накопления мутаций в микрохромосомах птиц достоверно выше, чем в макрохромосомах и хромосомах промежуточного размера [35].

В геноме эукариот изменчивость отдельных генетических локусов значительно различается. Недавно на основании анализа распределения синонимических замен нуклеотидов в ~15000 генах человека было продемонстрировано наличие в геноме участков с высокой и низкой частотой возникновения мутаций [36]. То же характерно и для генома мышей [37]. Такого рода данные позволяют предполагать, что, в соответствии с развиваемой нами концепцией, частота возникновения спонтанных мутаций в отдельных эукариотических локусах может быть генетически детерминирована.

Большие различия в размерах геномов биологических видов могут быть следствием различий в механизмах защиты генома от эндогенного мутагенеза. Как следует из вышеизложенного, в эукариотическом геноме число нуклеотидов, поврежденных химическими мутагенами, а следовательно и частота мутаций, должны в значительной степени зависеть от концентрации мутагенов в ядре, размера генома и эффективности функционирования систем репарации ДНК. Можно предполагать, что у близких биологических видов с низким соотношением длин кодирующих и некодирующих последовательностей (бóльшим размером генома) в ядре присутствует бóльшее количество химических мутагенов (эндогенного или экзогенного происхождения) или же менее эффективно осуществляется репарация повреждений ДНК. В этом случае некодирующие последовательности обеспечивают снижение частоты мутаций в кодирующих последовательностях до приемлемого уровня. К сожалению, данные такого рода в литературе немногочисленны. Имеются указания на то, что у саламандр активность фотолиазы, участвующей в репарации повреждений ДНК, вызываемых УФ-светом, заметно ниже, чем у жаб и лягушек, обладающих значительно меньшими размерами генома [38].

На основании полученных нами данных можно представить себе следующий молекулярный механизм, контролирующий размер эукариотического генома в филогенезе. На протяжении всей жизни ядерная ДНК аэробных организмов находится в непрерывном потоке эндогенных мутагенов. Мутагены, избежавшие нейтрализующего действия системы антимутагенеза, повреждают азотистые основания ДНК, бóльшая часть которых восстанавливается системами репарации, что обеспечивает допустимый генетически детерминированный уровень спонтанного мутагенеза. Повышение внутриядерной концентрации мутагенов увеличивает частоту мутаций в кодирующих последовательностях генома, среди которых присутствует ген(ы) молекулярного сенсора. Мутационные изменения сенсора мобилизуют ретротранспозоны, что приводит к локальному увеличению числа их копий, возрастанию размера генома и уменьшению вероятности возникновения мутаций в соответствующих кодирующих последовательностях. В результате система геном–эндогенные мутагены достигает нового стационарного состояния. Понижение внутриядерной концентрации мутагенов будет сопровождаться уменьшением размера генома под действием спонтанных делеций в теперь уже избыточных (с точки зрения выполнения защитной функции) его последовательностях.

Скачкообразное увеличение размера генома в результате полиплоидизации вначале должно резко снижать частоту мутаций, вызываемых химическими (в том числе эндогенными) мутагенами. После этого могут реализоваться два сценария эволюционных событий. Во-первых, из-за отсутствия у таких полиплоидов давления отбора на поддержание избыточных последовательностей будет происходить их спонтанное удаление из генома в результате неравного кроссинговера и тому подобных механизмов. Во-вторых, у полиплоидов могут произойти мутации, понижающие эффективность работы систем репарации и/или антимутагенеза без вредных последствий для организма, поскольку избыточные последовательности возьмут на себя часть защитных функций этих систем. В этом случае уменьшение размеров полиплоидного генома будет невозможно из-за вредных мутагенных последствий для всего организма.

Недавно было установлено, что у большинства исследованных растений-полиплоидов имеет место уменьшение суммарного размера генома, который приближается к таковому базального генома [39]. Эволюционное уменьшение размеров генома по этому сценарию могло бы происходить и у диплоидных организмов-мутантов с более эффективно работающими системами репарации и/или антимутагенеза, чем у организма-предшественника дикого типа. Предсказываемое нашей моделью резкое снижение частоты спонтанных мутаций после полиплоидизации может объяснять подавление видообразования у организмов с большими геномами: известно, что число биологических видов в таксоне обратно пропорционально размерам геномов входящих в него организмов [40]. В этой связи гигантские размеры геномов, характерные для упомянутых во введении (и других) "живых ископаемых", объясняют эволюционную консервативность таких видов. В соответствии с развиваемой нами концепцией у этих организмов могло произойти подавление некодирующими последовательностями образования спонтанных мутаций в кодирующих частях генов. У данных видов в результате тандемных дупликаций и полиплоидизации размер генома превысил допустимый пороговый уровень и, по образному выражению С. Оно, оказался "замороженным", а сами виды оказались в эволюционном тупике [41].

В целом, разработанная нами модель раскрывает неизвестную ранее защитную функцию "избыточных" последовательностей ДНК в геноме эукариот и по-новому объясняет парадокс *C*, указывая на возможный путь эволюции эукариотического генома. Кроме того, она уточняет механизм мутагенеза, происходящего у этих организмов, включая человека, что может в будущем способствовать разработке новых подходов к защите жизненно важных генов от химических мутагенов, а также облегчить преодоление наследственных заболеваний.

Авторы благодарны Р.Г. Ефремову (ИБХ РАН) за обсуждение математической части модели.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mirsky A.E., Ris H.* // J. Gen. Physiol. 1951. V. 34. P. 451–462.
2. *Cavalier-Smith T.* // Annals Botany. 2005. V. 95. P. 147–175.
3. *Leitch I.J., Soltis D.E, Soltis P.S., Bennett M.D.* //Annals Botany. 2005. V. 95. P. 207–217.
4. Animal Genome Size Database: http://www.genome-size.com.
5. DNA C-values Database: http://www.rbgkew.org.uk/cval/homepage.html.
6. *Thomas C.A.*// Annu. Rev. Genet. 1971. V. 5. P. 237–256.
7. *Lander E.S., Linton L.M., Birren B. et al.* // Nature. 2001. V. 409. P. 860–921.
8. *Shapiro J.A.* // Genetica. 1999. V. 107. P. 171–179.
9. *Marracci S., Batistoni R., Pesole G., Citti L., Nardi I.* // J. Mol. Evol. 1996. V. 43. P. 584–593.
10. *Bannert N., Kurth R.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. V. 101. Suppl. 2. P. 14572–14579.
11. *Lonnig W.-E., Saedler H.* // Annu. Rev. Genet. 2002. V. 36. P. 389–410.
12. *Gregory T.R.* // Biol. Rev. 2001. V. 76. P. 65–101.
13. *Pagel M., Johnstone R.A.* // Proc. Royal Soc. London. Series B. 1992. V. 249. P. 119–124.
14. *Doolittle W.F., Sapienza C.* // Nature. 1980. V. 284. P. 601–603.
15. *Orgel L.E., Crick F.H.C.* // Nature. 1980. V. 284. P. 604–607.
16. *Commoner B.* // Nature. 1964. V. 202. P. 960–968.
17. *Bennett M.D.* // Symp. Soc. Exp. Biol. 1996. V. 50. P. 45–52.
18. *Patrushev L.I.* // Biochem. Mol. Biol. Int. 1997. V. 41. P. 851–860.
19. *De Bont R., van Larebeke N.* // Mutagenesis. 2004. V. 19. P. 169–185.
20. *Barnes D.E., Lindahl T.* // Annu. Rev. Genet. 2004. V. 38. P. 445–476.
21. *Klaunig J.E., Kamendulis L.M.* // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2004. V. 44. P. 239–267.
22. *Lenton K.J., Therriault H., Fulop T., Payette H., Wagner J.R.* // Carcinogenesis. 1999. V. 20. P. 607–613.
23. *Spencer J.P., Jenner A., Aruoma O.I., Cross C.E., Wu R., Halliwell B.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996. V. 224. P. 17–22.
24. *Wagner J.R., Hu C.C., Ames B.N.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. V. 89. P. 3380–3384.
25. *Chen H.J., Chiang L.C., Tseng M.C., Zhang L.L., Ni J., Chung F.L.* // Chem. Res. Toxicol. 1999. V. 12. P. 1119–1126.
26. *Kadlubar F.F., Anderson K.E., Haussermann S., Lang N.P., Barone G.W., Thompson P.A., MacLe-*

od S.L., Chou M.W., Mikhailova M., Plastaras J., Marnett L.J., Nair J., Velic I., Bartsch H. // Mutat. Res. 1998. V. 405. P. 125–133.

27. *Chaudhary A.K., Nokubo M., Reddy G.R., Yeola S.N., Morrow J.D., Blair I.A., Marnett L.J.* // Science. 1994. V. 265. P. 1580–1582.
28. *Rouzer C.A., Chaudhary A.K., Nokubo M., Ferguson D.M., Reddy G.R., Blair I.A., Marnett L.J.* // Chem. Res. Toxicol. 1997. V. 10. P. 181–188.
29. *Liehr J.G.* // Endocr. Rev. 2000. V. 21. P. 40–54.
30. *Rydberg B., Lindahl T.* // EMBO J. 1982. V. 1. P. 211–216.
31. *Taddei A., Hediger F., Neumann F.R., Gasser S.M.* // Annu. Rev. Genet. 2004. V. 38. P. 305–345.
32. *Weierich C., Brero A., Stein S., von Hase J., Cremer C., Cremer T., Solovei I.* // Chromosome Res. 2003. V. 11. P. 485–502.
33. *Solovei I., Schermelleh L., During K., Engelhardt A., Stein S., Cremer C., Cremer T.* // Chromosoma. 2004. V. 112. P. 410–423.
34. *Boyle S., Gilchrist S., Bridger J.M., Mahy N.L., Ellis J.A., Bickmore W.A.* // Hum. Mol. Genet. 2001. V. 10. P. 211–219.
35. *Axelsson E., Webster M.T., Smith N.G.C., Burt D.W., Ellegren H.* // Genome Res. 2005. V. 15. P. 120–125.
36. *Chuang J.H., Li H.* // PLoS Biology. 2004. V. 2. P. 253–263.
37. *Gaffney D.J., Keightley P.D.* // Genome Res. 2005. V. 15. P. 1086–1094.
38. *Blaustein A.R., Belden L.K.* // Evolution & Development. 2003. V. 5. P. 89–97.
39. *Leitch I.J., Bennett M.D.* // Biol. J. Linnean Soc. 2004. V. 82. P. 651–663.
40. *Knight C.A., Molinari N.A., Petrov D.A.* // Annals of Botany. 2005. V. 95. P. 177–190.
41. *Оно С.* Генетические механизмы прогрессивной эволюции. М.: Мир, 1973. С. 204.

Noncoding Sequences of the Eukaryotic Genome as an Additional Protection of Genes from Chemical Mutagens

L. I. Patrushev[a,#] and I. G. Minkevich[b]

[#]Fax/phone: +7 (495) 429-8610; e-mail: patrush@mail.ibch.ru

[a] Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117997 Russia

[b] Skryabin Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms, Russian Academy of Sciences, pr. Nauki 6, Pushchino, Moscow oblast, 142290 Russia

A quantitative model was developed that detects a new function of noncoding sequences in the eukaryotic genome, namely, the protection of coding sequences from chemical (mainly endogenous) mutagens. It was shown that, under common ecological conditions, the number of nucleotides damaged by mutagens in coding sequences of the genome is inversely proportional to the size of their noncoding counterparts. Noncoding sequences can differently protect single genetic loci from chemical mutagens by the formation of specific spatial structures of the protected loci in the interphase nuclei. The significant differences in genome sizes between species (paradox *C*) can be explained by different contributions of noncoding sequences to the total effect of genome protection from endogenous chemical mutagens. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2006, vol. 32, no. 4; see also http://www.maik.ru

Key words: coding sequences, evolution, genome, noncoding sequences, mutations, paradox C