DOI: 10.21870/0131-3878-2016-25-4-80-89

Зависимость радиационно-индуцированной генетической нестабильности от пloidности дрожжевых клеток

Евстратова Е.С., Переклад О.В., Петин В.Г.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск

Целью работы было исследовать малоизученную зависимость радиационно-индуцированной генетической нестабильности от пloidности клеток. Гаплоидные и диплоидные дрожжевые клетки *Saccharomyces cerevisiae* дикого типа и их гомозиготные радиочувствительные мутанты облучали гамма-квантами ^{60}Co . Одним из радиобиологических тестов была способность клеток образовывать на питательной среде макроколонии (выживаемость). Другим тестом являлась генетическая нестабильность, определяемая задержкой формирования колоний выжившими после облучения клетками. Этот эффект был хорошо выражен и достигал 100% для диплоидных штаммов независимо от формы кривой выживаемости (экспоненциальная или сигмоидная). Для всех гаплоидных штаммов, характеризующихся экспоненциальной кривой выживаемости, генетическая нестабильность была слабо выражена (до 20%). Это означает, что, несмотря на дефекты в репарации двунитевых разрывов ДНК, облучённые клетки диплоидных, а не гаплоидных штаммов, в большей степени наследуют некоторые субповреждения, ответственные за проявление генетической нестабильности. Делается вывод: индуцированная ионизирующим излучением генетическая нестабильность детерминирована пloidностью клеток, а не сигмоидной формой кривой выживаемости, определяемой способностью клеток восстанавливаться от радиационных повреждений.

Ключевые слова: *генетическая нестабильность, дрожжевые клетки, ионизирующее излучение, восстановление, радиочувствительные мутанты, разрывы ДНК, наследуемость, субповреждения, гаплоидные клетки, диплоидные клетки.*

Введение

Известно, что уменьшение выживаемости клеток с увеличением дозы ионизирующих излучений является лишь одной из многих реакций клеток на облучение. В соответствии с вероятностной моделью [1], объединяющей принципы попадания и мишени [2, 3] с биологической стохастикой [4], как инактивированные, так и выжившие после облучения клетки характеризуются гетерогенностью наблюдаемых реакций клеток на облучение. Не очень удачные термины вероятностная модель [1] и биологическая стохастика [4] введены авторами этих математических моделей и закрепились в радиобиологии. Многообразие эффектов, обусловленных действием ионизирующего излучения на репродуктивную способность клеток, проявляется в том, что клетки могут погибать как сразу после облучения (интерфазная гибель), так и после разного числа пострадиационных делений (репродуктивная гибель). Выжившие после облучения клетки формируют на питательной среде макроколонии, которые отличаются друг от друга и от колоний, образованных необлучёнными клетками, своими размерами, морфологией и сроками появления [1, 5]. Следовательно, выжившие после облучения клетки, формирующие колонии позже, чем необлучённые клетки, наследуют некоторые субповреждения, последствия которых проявляются в отдалённые сроки после облучения.

Генетическая нестабильность ответственна за такие важные явления, как мутагенез, канцерогенез и старение, – главные отдалённые последствия действия ионизирующих излучений

Евстратова Е.С.* – научн. сотр., к.б.н.; Переклад О.В. – научн. сотр.; Петин В.Г. – зав. лаб., д.б.н., проф. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4. Тел.: 8 910 862 72 40; e-mail: ekevs7240@mail.ru.

[6, 7]. К проявлениям генетической нестабильности наряду с дестабилизацией хромосом, соматическими мутациями, изменением чувствительности к действию ионизирующих излучений и других вредных факторов относят отсроченную репродуктивную гибель клеток [8]. Индуцированная ионизирующим излучением геномная нестабильность может наблюдаться в отдалённых потомках клеток, выживших после облучения [9-11]. При этом повышается чувствительность таких клеток к различным физическим и химическим факторам окружающей среды, а состояние нестабильности генома сохраняется в отдалённые сроки после облучения на протяжении многих поколений клеток.

Известно, что эффект позднего формирования колоний дрожжевыми клетками, выжившими после облучения, хорошо выражен для диплоидных клеток, способных к восстановлению двунитевых разрывов ДНК [12], индуцированных ионизирующим излучением. Наоборот, этот эффект выражен в значительно меньшей степени для гаплоидных клеток, неспособных к пострадиационному восстановлению [1, 10-11].

Ранее в литературе уже отмечалось, что митотическая рекомбинация может служить одним из путей формирования нестабильности генома [13]. Повышенная частота митотической рекомбинации соответствует клеткам, получившим при облучении максимальное нелетальное число повреждений. Соответственно такой тип повреждений приводит к повышению частоты митотической рекомбинации, а также вызывает какие-то наследуемые клеточные изменения, повышающие частоту митотической рекомбинации среди последующих поколений. Исходя из зависимости проявления эффектов позднего формирования колоний от плоидности дрожжевых клеток, можно предположить, что процесс дестабилизации генома связан с механизмом диплоид-специфической репарации [14]. Проведённый анализ показывает, что генетическая нестабильность, проявляющаяся в позднем формировании макроколоний выжившими после облучения клетками, в значительно большей степени выражена для диплоидных клеток, характеризующихся сигмоидной формой кривой выживаемости (кривая зависимости выживаемости дрожжевых клеток от дозы ионизирующих излучений), чем для гаплоидных клеток с экспоненциальной формой кривой выживания. Однако, не исключено, что эффект позднего формирования колоний связан не с формой кривой выживания, а полностью детерминируется плоидностью клеток. Для проверки этого предположения в данной работе приводятся новые результаты по эффекту позднего появления колоний радиочувствительными гаплоидными и диплоидными дрожжевыми клетками, неспособными к пострадиационному восстановлению.

Материалы и методы

В данной работе использованы гаплоидные и диплоидные штаммы *Saccharomyces cerevisiae* дикого типа (S288C, RAD и XS800, RAD/RAD) и наиболее чувствительные к действию ионизирующего излучения гаплоидные и диплоидные мутанты, гомозиготные по локусам *rad51* и *rad54*: штаммы XS774-4d (*rad51*), XS806 (*rad51/rad51*), g218/7c (*rad54*) и L9 (*rad54/rad54*). Все гаплоидные штаммы первоначально получены от R.K. Mortimer (США), диплоидные штаммы XS800 и XS806 – от S. Nakai (Япония), штамм L9 – от И.П. Арман (Россия).

Простота культивирования дрожжей обеспечивает чёткую воспроизводимость результатов. Кроме того, они обладают и другими положительными качествами: быстрым ростом на

плотной питательной среде с большим выходом клеток; способностью образовывать гомогенные суспензии, состоящие из одиночных, близких по размеру и возрасту неделящихся клеток; малым количеством почкующихся клеток в популяции, вышедшей на стационарную стадию роста; хорошей изученностью в радиобиологическом и генетическом отношении.

Для облучения в стационарной стадии роста диплоидные дрожжи выращивали в течение 3-5 сут, а гаплоидные – в течение 15-20 сут на твёрдой питательной среде при 30 °С. Продолжительность предрадиационного культивирования определяли по времени прекращения почкования клеток. Суспензии для облучения готовили на стерильной дистиллированной воде. В качестве ионизирующего излучения использовали γ -кванты ^{60}Co (0,2 кэВ/мкм, 20 Гр/мин), установка «Исследователь» (Радон, Россия). Подсчёт количества макроколоний в чашках Петри производили спустя 22 ч и соответственно каждые 2-6 ч до тех пор, пока не прекращалось появление колоний клетками облучённой популяции. Последний подсчёт позднего появления колоний производили по прошествии 4 суток. Выживаемость клеток определяли сразу после облучения и после 3-суточного восстановления в непитательной среде путём подсчёта колоний, образованных после 5-суточной инкубации на твёрдой питательной среде при 30 °С. Каждый опыт повторяли 3-5 раз.

Результаты

На рис. 1А приведены дозовые кривые выживаемости изогенных гаплоидных и диплоидных дрожжевых клеток *S. cerevisiae* дикого типа. Клетки подвергали воздействию γ -излучения ^{60}Co при мощности дозы 10 Гр/мин в стационарной стадии роста и высевали на питательную среду сразу после облучения (кривые 1 и 2).

Рис. 1. А: кривые зависимости выживаемости от дозы ионизирующего излучения для дрожжевых клеток *S. cerevisiae* дикого типа: гаплоидный штамм S288C (RAD, кривая 1) и изогенный диплоидный штамм XS800 (RAD/RAD, кривая 2); Б: кривые зависимости позднего образования колоний выжившими после облучения клетками от дозы ионизирующего излучения для дрожжевых клеток *S. cerevisiae* дикого типа: гаплоидный штамм S288C (RAD, кривая 1) и изогенный диплоидный штамм XS800 (RAD/RAD, кривая 2).

Видно, что кривая выживаемости гаплоидных дрожжей экспоненциальная (кривая 1), а диплоидных – сигмоидная (кривая 2). Известно, что гаплоидные клетки не могли восстанавливаться от двунитевых разрывов ДНК, индуцированных ионизирующим излучением, а диплоид-

ные клетки обладали такой способностью [5, 12]. В табл. 1 приведены количественные параметры, характеризующие радиочувствительность диплоидных и гаплоидных дрожжевых клеток разной плоидности и генотипа: экстраполяционное число n , LD_{90} – доза, снижающая выживаемость до 10%, отношения LD_{90} для диплоидных и гаплоидных, а также для диких и мутантных штаммов. Результаты, представленные на рис. 1 и в табл. 1, показывают, что диплоидные клетки в 5,9 раза резистентнее гаплоидных. На рис. 1Б представлена зависимость позднего формирования колоний, образованных выжившими после облучения этими же гаплоидными (кривая 1) и диплоидными (кривая 2) дрожжевыми клетками, от дозы облучения. Видно, что с возрастанием дозы облучения доля выживших клеток, формирующих колонии позже контроля, увеличивается для гаплоидного штамма до 25% и практически достигает 100% для диплоидных клеток. Экспоненциальная форма кривой выживаемости гаплоидных клеток указывает на меньшую эффективность формирования в этих клетках некоторых субповреждений, ответственных за сигмоидную форму кривых выживаемости диплоидных клеток. Именно поэтому задержка формирования колоний выжившими после облучения гаплоидными клетками менее выражена по сравнению с этим эффектом для диплоидных клеток. Как было отмечено выше, не исключено, что эффект позднего формирования колоний может быть связан не с формой кривой выживания, а детерминироваться плоидностью клеток. Для проверки этого предположения был изучен эффект позднего появления колоний радиочувствительными дрожжевыми клетками, характеризующимися экспоненциальными формами кривых выживаемости как для гаплоидных, так и диплоидных штаммов, неспособных к пострadiационному восстановлению [13, 15]. Результаты представлены на рис. 2 для штаммов с мутацией *rad51* и на рис. 3 для штаммов с мутацией *rad54*. На рис. 2А и 3А приведены дозовые кривые выживаемости изогенных гаплоидных и диплоидных радиочувствительных дрожжевых клеток *S. cerevisiae*, утративших способность к восстановлению из-за отсутствия диплоид-специфического восстановления [13].

Рис. 2. А: кривые зависимости выживаемости от дозы ионизирующего излучения для радиочувствительных мутантов дрожжевых клеток *S. cerevisiae*: гаплоидный штамм g218/7a (*rad51*, кривая 1) и изогенный диплоидный штамм XS806 (*rad51/rad51*, кривая 2); Б: кривые зависимости позднего образования колоний выжившими после облучения клетками от дозы ионизирующего излучения для радиочувствительных мутантных дрожжевых клеток *S. cerevisiae*: гаплоидный штамм g218/7a (*rad51*, кривая 1) и изогенный диплоидный штамм XS806 (*rad51/rad51*, кривая 2).

Рис. 3. А: кривые зависимости выживаемости от дозы ионизирующего излучения для радиочувствительных мутантных дрожжевых клеток *S. cerevisiae*: гаплоидный штамм g218/7c (*rad54*, кривая 1) и изогенный диплоидный штамм L9 (*rad54/rad54*, кривая 2); Б: кривые зависимости позднего образования колоний выжившими после облучения клетками от дозы ионизирующего излучения для радиочувствительных мутантных дрожжевых клеток *S. cerevisiae*: гаплоидный штамм g218/7c (*rad54*, кривая 1) и изогенный диплоидный штамм L9 (*rad54/rad54*, кривая 2).

В этом случае различие в радиочувствительности между диплоидным и гаплоидным штаммами составляла 2,3 и 2,0 для штаммов с мутациями *rad51* и *rad54* соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Количественные параметры, характеризующие радиочувствительность гаплоидных и диплоидных дрожжевых клеток *S. cerevisiae*

	<i>n</i>	<i>LD</i> ₉₀ , Гр	$\frac{LD_{90}(\text{дипл.})}{LD_{90}(\text{гапл.})}$	$\frac{LD_{90}(\text{дикий})}{LD_{90}(\text{мутант})}$
XS800	30	940	5,9	—
S288C	1	160		—
<i>rad51/rad51</i>	1	140	2,3	6,7
<i>rad51</i>	1	60		2,7
<i>rad54/rad54</i>	1	90	2,0	10,4
<i>rad54</i>	1	45		3,6

Результаты, приведённые в этой таблице и на рис. 2 и 3, показывают, что оба мутантных штамма были чувствительнее своих родительских штаммов дикого типа, соответственно в 6,7 и 2,7 раза для диплоидных и гаплоидных штаммов с мутацией *rad51*, а для *rad54* – в 10,4 и в 3,6 раза. На рис. 2Б и 3Б представлена зависимость позднего формирования колоний, образованных выжившими после облучения этими же гаплоидными (кривые 1) и диплоидными (кривые 2) дрожжевыми клетками, от дозы облучения. Видно, что с возрастанием дозы облучения доля выживших клеток, формирующих колонии позже контроля, увеличивается для мутантных гаплоидных штаммов до 20%, как это было и для гаплоидного штамма дикого типа (рис. 1). Если основной постулат о связи эффекта позднего формирования колоний с формой кривой выживаемости справедлив, то следовало ожидать и слабой выраженности этого эффекта для радиочувствительных диплоидных мутантов, также характеризующихся экспоненциальными кривыми выживаемости. Однако это оказалось не так (рис. 2Б и 3Б) – задержка формирования колоний выжившими после облучения клетками хорошо выражена и достигает 100% для радиочувствительных диплоидных клеток, характеризующихся экспоненциальными кривыми выживаемости.

Обсуждение

Используя генетические тесты комплементации и рекомбинации было показано, что радиочувствительные мутанты дрожжевых клеток содержат мутации, соответствующие, по крайней мере, 30 отдельным генетическим локусам [16, 17]. Для обозначения таких мутантов был введён термин *rad*. Генетические локусы, которые ответственны за чувствительность к УФ-излучению, пронумерованы от *rad1* до *rad49*, *rad50* и выше, обозначают мутантные гены, которые ответственны за повышенную чувствительность клеток к действию ионизирующего излучения. Большинство этих локусов картированы, при этом показано, что все они распределяются по геному случайно и не образуют кластеров. Мутанты *rad50*, 51, 52, 53, 54, 55, 56 и 57 объединяются в одну группу (*RAD52* группа). Некоторые из них, хотя и были более чувствительны к действию ионизирующего излучения по сравнению с родительским штаммом дикого типа, характеризовались сигмоидной формой кривой выживания и были способны к восстановлению при выдерживании облучённых клеток в непитательной среде [15]. В настоящей работе использованы гаплоидные и диплоидные штаммы дикого типа и наиболее чувствительные к действию ионизирующего излучения гаплоидные и гомозиготные диплоидные мутанты.

Полученные в данной работе результаты для выживаемости и позднего появления колоний для изогенных гаплоидных и диплоидных дрожжевых клеток подтверждают ранее опубликованные данные [1, 5, 10, 11] о том, что эффект позднего формирования колоний облучёнными дрожжевыми клетками, характеризующий генетическую нестабильность, более выражен для диплоидных дрожжей, чем для гаплоидных штаммов. Поэтому авторы процитированных работ полагали, что сигмоидная форма кривых выживаемости диплоидных клеток означает, что для их инактивации необходимо много повреждений (субповреждений), а для инактивации гаплоидной клетки достаточно одного повреждения. В пользу такого предположения приводились данные о замедленной скорости размножения отдалённых потомков выживших после облучения клеток, их повышенной радиочувствительности, а также о повышенном содержании нежизнеспособных клеток, рекомбинантов и дыхательных мутантов в колониях, образованных позже контроля [11]. На этом основании было логично предположено, что если эффект позднего формирования колоний выжившими после облучения клетками обусловлен теми же повреждениями (субповреждениями), что и летальный эффект (накопление субповреждений), то диплоидные клетки, получившие меньше критического числа повреждений, необходимого для их инактивации, формируют колонии медленнее, чем в контроле. У гаплоидных же дрожжей после облучения выживают лишь клетки, получившие мало или ни одного повреждения, поэтому большинство из них образуют колонии практически одновременно с контролем. Другими словами, индуцированная радиацией генетическая нестабильность детерминируется формой кривой выживаемости.

Совокупность данных, представленных в настоящей работе для радиочувствительных мутантов, означает, что, несмотря на дефекты, блокирующие репарацию двунитевых разрывов, облучённые клетки штаммов, характеризующихся экспоненциальной формой кривой зависимости выживаемости от дозы, наследуют некоторые субповреждения, ответственные за проявление генетической нестабильности. Следовательно, эффект позднего появления колоний облучёнными диплоидными дрожжевыми клетками не связан однозначно с формой кривой выживаемости и со способностью клеток восстанавливаться от двунитевых разрывов ДНК. Другими словами, наличие диплоид-специфической репарации [13] не является главным детерминантом позднего формирования колоний облучёнными клетками. В итоге, приведённые данные пока-

зывают, что задержка формирования макроколоний клетками, выжившими после облучения ионизирующим излучением, детерминируется плоидностью клеток, а не сигмоидной формой кривой выживаемости дрожжевых клеток и их способностью к пострadiaционному восстановлению, как это неоднократно постулировалось [1, 5, 10, 11].

Выводы

1. Впервые получены данные, демонстрирующие хорошо выраженную генетическую нестабильность и проявление наследуемости отдалённых радиационных повреждений для радиочувствительных диплоидных мутантов с экспоненциальными кривыми выживаемости.

2. Облучённые клетки диплоидных, а не гаплоидных радиочувствительных мутантов, характеризующихся экспоненциальной формой кривой зависимости выживаемости от дозы, характеризуются генетической нестабильностью.

3. Делается вывод, что индуцированная ионизирующим излучением генетическая нестабильность детерминируется плоидностью клеток, а не сигмоидной формой кривой выживаемости и способностью клеток восстанавливаться от радиационных повреждений, как это традиционно предполагалось для дрожжевых клеток.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке стипендии Президента РФ для молодых учёных и аспирантов и Российского фонда фундаментальных исследований № 16-34-0077016.

Литература

1. **Капульцевич Ю.Г.** Количественные закономерности лучевого поражения клеток. М.: Атомиздат, 1978. 232 с.
2. **Ли Д.Е.** Действие радиации на живые клетки. М.: Госатомиздат, 1963. 288 с.
3. **Тимофеев-Ресовский Н.В., Иванов В.И., Корогодин В.И.** Применение принципа попадания в радиобиологии. М.: Медицина, 1968. 228 с.
4. **Хуг О., Келлерер А.** Стохастическая радиобиология. М.: Атомиздат, 1969. 183 с.
5. **Корогодин В.И.** Проблемы пострadiационного восстановления. М.: Атомиздат, 1966. 391 с.
6. **Saenko A.S., Zamulaeva I.A.** Features of somatic gene mutagenesis in different age groups of persons exposed to low dose radiation //Multiple stressors: a challenge for the future /Eds. C. Mothersill, I. Mosse, C. Seymour. Springer, 2007. P. 343-349.
7. **Воробцова И.Е.** Трансгенная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома и предрасположенность к канцерогенезу //Вопросы онкологии. 2008. Т. 54, № 4. С. 490-493.
8. **Мазурик В.К., Михайлов В.Ф.** Радиационно-индуцируемая нестабильность генома: феномен, молекулярные механизмы, патогенетическое значение //Радиац. биология. Радиоэкология. 2001. Т. 41, № 3. С. 272-289.
9. **Little J.B.** Radiation-induced genomic instability //Int. J. Radiat. Biol. 1998. V. 74, N 6. P. 663-671.
10. **Капульцевич Ю.Г., Корогодин В.И., Петин В.Г.** Анализ радиобиологических реакций дрожжевых клеток. I. Кривые выживания и эффект дорастания //Радиобиология. 1972. Т. 12, № 2. С. 267-271.
11. **Korogodin V.I., Bliznik K.M., Kapultceovich Yu.G., Korogodina V.L., Korolev V.G., Mezhevaya E.V., Petin V.G., Simonyan N.V., Tolstorukov I.I., Tsyb T.S.** Cascade mutagenesis: regularities and mechanisms //Proc. 2-nd Int. N.W. Timoffeev-Ressovsky Conference. Dubna, 2007. V. 1. P. 419-447.
12. **Luchnik A.N., Glaser V.M., Shestakov S.V.** Repair of DNA double-strand breaks requires two homologous DNA duplexes //Mol. Biol. Repts. 1977. V. 3, N 6. P. 437-442.
13. **Saeki T., Machida I., Nakai S.** Genetic control of diploid recovery after gamma-irradiation in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* //Mutation Res. 1980. V. 73, N 2. P. 251-265.
14. **Толсторуков И.И., Близник К.М., Корогодин В.И.** Митотическая нестабильность диплоидных клеток дрожжей *Pichia pinus*. Сообщение 1. Спонтанное расщепление //Генетика. 1979. Т. 15, № 12. С. 2140-2147.
15. **Петин В.Г.** Генетический контроль модификаций радиочувствительности клеток. М.: Энергоатомиздат, 1987. 208 с.
16. **Game J.C., Mortimer R.K.** A genetic study of X-ray sensitive mutants in yeast //Mutation Res. 1974. V. 24, N 3. P. 281-292.
17. **Haynes R.H.** DNA repair and genetic control of radiosensitivity in yeast //Molecular Mechanisms for Repair of DNA. Part I /Eds. P.C. Hanawalt, R.E. Setlow. N.Y.: Plenum Publ. Corp., 1975. P. 529-540.

The dependence of radiation-induced genetic instability on yeast cell ploidy

Evstratova E.S., Pereklad O.V., Petin V.G.

A. Tsyb MRRC, Obninsk

The data for the survival and the delayed appearance of colonies by isogenic haploid and diploid yeasts *Saccharomyces cerevisiae* of wild-type and homozygous radiosensitive mutants surviving radiation exposure are presented. The delayed appearance of colonies by irradiated cells is regarded as one of the genetic instability features. An original data showing a well-defined genetic instability for radiosensitive diploid mutants with exponential survival curves has been obtained. In spite of defects in the repair of DNA double-strand breaks diploid, but not haploid mutants, inherit some sub-lesion resulting in genetic instability. Therefore, the effect of the late appearance of colonies by irradiated diploid yeast cells is not related uniquely to the shape of the survival curve and with the cell ability to recover from the double-strand DNA breaks. It is concluded that radiation-induced genetic instability is determined by cell ploidy rather than the sigmoid shape of the survival curve and the ability of cells to recover from radiation damage as it has traditionally assumed for yeast cells.

Keywords: *genetic instability, yeast cells, ionizing radiation, recovery, radiosensitive mutants, DNA double-strand breaks, heritability, sublesion, haploid cells, diploid cells.*

References

1. **Kapultceвич Yu.G.** Quantitative regularities of cell radiation injury. Moscow, Atomizdat, 1978. 232 p. (In Russian).
2. **Lea D.E.** Actions of radiation on living cells. Moscow, Gosatomizdat, 1963. 288 p. (In Russian).
3. **Timofeeff-Ressowsky N.W., Ivanov V.I., Korogodin V.I.** Application of hit principle in radiobiology. Moscow, Medicine, 1968. 228 p. (In Russian).
4. **Hug O., Kellerer A.** Stochastic radiobiology. Moscow, Atomizdat, 1969. 183 p. (In Russian).
5. **Korogodin V.I.** Problems of postradiation recovery. Moscow, Atomizdat, 1966. 391 p. (In Russian).
6. **Saenko A.S., Zamulaeva I.A.** Features of somatic gene mutagenesis in different age groups of persons exposed to low dose radiation. Multiple stressors: a challenge for the future. Eds.: C. Mothersill, I. Mosse, C. Seymour. Springer, 2007, pp. 343-349.
7. **Vorobzova I.E.** Transgenic transfer of radiation-induced genomic instability and susceptibility to carcinogenesis. *Voprosy onkologii – Oncology Problems*, 2008, vol. 54, no. 4, pp. 490-493. (In Russian).
8. **Mazurik V.K., Mikhailov V.F.** Radiation-induced genomic instability: the phenomenon, molecular mechanisms, pathogenetical significance. *Radiacionnaya biologiya. Radiojekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2001, vol. 41, no. 3, pp. 272-289. (In Russian).
9. **Little J.B.** Radiation-induced genomic instability. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1998, vol. 74, no. 6, pp. 663-671.
10. **Kapultceвич Yu.G., Korogodin V.I., Petin V.G.** Analysis of radiobiological reactions of yeast cells. 1. Survival curves and delayed appearance of macrocolonies. *Radiobiologiya – Radiobiology*, 1972, vol. 12, no. 2, pp. 267-271. (In Russian).
11. **Korogodin V.I., Bliznik K.M., Kapultceвич Yu.G., Korogodina V.L., Korolev V.G., Mezhevaya E.V., Petin V.G., Simonyan N.V., Tolstorukov I.I., Tsyb T.S.** Cascade mutagenesis: regularities and mechanisms. Proc. 2-nd Int. N.W. Timofeev-Ressovsky Conference. Dubna, 2007, vol. 1, pp. 419-447.
12. **Luchnik A.N., Glaser V.M., Shestakov S.V.** Repair of DNA double-strand breaks requires two homologous DNA duplexes. *Mol. Biol. Repts.*, 1977, vol. 3, no. 6, pp. 437-442.

Evstratova E.S.* – Researcher, C. Sc., Biol.; Pereklad O.V. – Researcher; Petin V.G. – Head of Lab., D. Sc., Biol., Professor. A. Tsyb MRRC.
*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: 8 910 862 72 40; e-mail: ekevs7240@mail.ru.

13. **Saeki T., Machida I., Nakai S.** Genetic control of diploid recovery after gamma-irradiation in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Res.*, 1980, vol. 73, no. 2, pp. 251-265.
14. **Tolstorukov I.I., Bliznik K.M., Korogodin V.I.** Mitotic instability of *Pichia pinus* diploid yeast cells. Communication 1. Spontaneous segregation. *Genetika – Genetics*, 1979, vol. 15, no. 12, pp. 2140-2147. (In Russian).
15. **Petin V.G.** Genetic control of cell radiosensitivity modification. Moscow, Energoatomizdat, 1987. 208 p. (In Russian).
16. **Game J.C., Mortimer R.K.** A genetic study of X-ray sensitive mutants in yeast. *Mutation Res.*, 1974, vol. 24, no. 3, pp. 281-292.
17. **Haynes R.H.** DNA repair and genetic control of radiosensitivity in yeast. In: *Molecular Mechanisms for Repair of DNA. Part I.* Eds.: P.C. Hanawalt, R.E. Setlow. N.Y., Plenum Publ. Corp., 1975, pp. 529-540.