

P19-2007-47

О. В. Белов

МОДЕЛИРОВАНИЕ КИНЕТИКИ ИНДУЦИБЕЛЬНЫХ
БЕЛКОВЫХ КОМПЛЕКСОВ SOS-СИСТЕМЫ БАКТЕРИЙ
E. COLI, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ ПРОЦЕСС TLS

Белов О. В.

P19-2007-47

Моделирование кинетики индуцибельных белковых комплексов
SOS-системы бактерий *E. coli*, осуществляющих процесс TLS

Разработана математическая модель, описывающая кинетику индуцибельных белковых комплексов, образующихся в ходе SOS-ответа бактерий *Escherichia coli*. В рамках развиваемых подходов разработана вспомогательная математическая модель, характеризующая изменения концентраций димеров, являющихся составной частью конечных белковых комплексов. Решения обеих моделей основаны на экспериментальных данных, касающихся экспрессии основных генов SOS-системы бактерий *Escherichia coli*.

Работа выполнена в Лаборатории радиационной биологии ОИЯИ.

Сообщение Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2007

Belov O. V.

P19-2007-47

Modeling of Kinetics of the Inducible Protein Complexes
of the SOS-System in Bacteria *E. coli* Which Realize TLS-Process

The mathematical model describing kinetics of the inducible genes of the protein complexes, formed during SOS-response in bacteria *Escherichia coli* is developed. Within the bounds of developed approaches the auxiliary mathematical model describing changes in concentrations of the dimers, which are the components of final protein complexes, is developed. The solutions of both models are based on the experimental data concerning expression of the basic genes of the SOS-system in bacteria *Escherichia coli*.

The investigation has been performed at the Laboratory of Radiation Biology, JINR.

Communication of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2007

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы достигнуты значительные успехи в изучении молекулярных механизмов возникновения генных мутаций у бактерий, индуцируемых факторами физической и химической природы. Установлено, что ключевую роль в этом процессе в клетках *E. coli* играют гены SOS-системы, контролирующие синтез ДНК по матрице с поврежденными основаниями (translesion synthesis — TLS). Изучена кинетика формирования и деградации продуктов этих генов. С учетом данного обстоятельства представляется возможной разработка модели, описывающей кинетику белковых комплексов, осуществляющих TLS. В конечном счете развитие этих подходов позволит построить математическую модель, описывающую индуцированный мутационный процесс у клеток *E. coli*. Задачей настоящего исследования являлась разработка модели, описывающей динамику возможных комплексов SOS-системы, участвующих в реализации механизма TLS.

1. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Как известно, SOS-регулон клеток *E. coli* включает в себя более 40 индуцибельных генов. Ключевыми в ходе SOS-ответа клеток являются гены *recA*, *lexA*, *umuD*, *umuC*, *polB*, *recN*, *sulA*, *uvrA*, *uvrB*, *uvrD*. Сигналом к запуску SOS-системы является появление одонитевых пробелов ДНК. Белок RecA, являющийся продуктом гена *recA*, связываясь с участками одонитовой ДНК, образует спиральные многомерные нуклеопротеиновые филаменты и активируется, приобретая протеазную конформацию (активная форма — RecA*) и способность расщеплять репрессор LexA и другие белки. Известно, что каждый ген SOS-системы репрессируется транскрипционным фактором LexA. Белок LexA, запирая промоторы индуцибельных оперонов, поддерживает синтез кодируемых ими белков на низком уровне. LexA-протеин является продуктом гена *lexA*. Сокращение пула инактивных молекул LexA в результате расщепления RecA-протеазой приводит к дерепрессии индуцибельных генов SOS-системы, включая *umuD*-, *umuC*-гены. RecA-протеаза играет важную роль в реализации следующего этапа SOS-ответа, на котором происходит расщепление белка UmuD и переход его в активную форму UmuD'. В свою очередь UmuD, активная форма UmuD' и UmuC-белок способны взаимодействовать между собой с образованием трех комплексов: UmuD₂C,

UmuDD'С и UmuD'₂С. UmuD₂С-комплекс, включаясь в регуляцию клеточного цикла, останавливает репликативный синтез ДНК при наличии SOS-индуцирующих повреждений и позволяет осуществить процесс TLS. Комплекс UmuDD'С играет ингибирующую роль в SOS-мутагенезе, секвестрируя активность UmuD' [1]. Комплекс UmuD'₂С (ДНК-полимераза V) имеет способность присоединяться к комплексу ДНК-полимераза III-RecA-SSB, снижая его корректорские функции. Измененный репликационный комплекс продолжает синтез дочерней цепи ДНК на поврежденной матрице, подставляя на месте повреждений нуклеотиды случайным образом. Репликация при этом проходит до конца, но дочерняя цепь ДНК имеет дефекты в местах, находящихся напротив повреждений в материнской цепи.

Важную роль в регуляции TLS играют белки, осуществляющие деградацию субъединиц комплексов UmuD₂С, UmuDD'С и UmuD'₂С. Так, деградация UmuD осуществляется Lon-протеазой [2]. Взаимодействие RecA-протеазы с белком UmuD приводит к переходу UmuD в более стабильную форму — UmuD', которая не чувствительна к воздействию Lon-протеазы. Высокая стабильность белка является базовым фактором, позволяющим осуществить процесс медленной SOS-репарации. Известно, что в ходе SOS-ответа возникают мутации, следовательно, должен существовать механизм, осуществляющий деградацию UmuD'-субъединицы при сокращении количества повреждений. Таким механизмом является расщепление UmuD' посредством ClpXP-сериновой протеазы. Деградация мутагенной активности UmuD'-субъединицы и снижение активности ДНК-полимеразы V позволяет клетке вернуться в стационарное состояние и репарировать повреждения безошибочными путями репарации. Было показано [3], что в комплексе UmuD'₂С протеин UmuD' может замещаться при определенных условиях UmuD. Реализуемый обмен субъединицами между UmuD'₂С и UmuD обеспечивает клетке биологически важный способ выключения ошибочного пути репарации в процессе реализации механизма TLS и, следовательно, снижает вероятность возникновения мутаций в неповрежденной цепи в ходе SOS-ответа.

В настоящее время накапливаются экспериментальные материалы, которые дают конкретную информацию о кинетике образования основных генных продуктов, таких как RecA, LexA, UmuD, UmuC, UmuD', Lon-протеазы, ClpXP-протеазы, влияющих на формирование трех ключевых белковых комплексов SOS-системы, отвечающих за мутационный процесс клеток *Escherichia coli*. Это позволяет формализовать процесс с учетом математических подходов, основанных на результатах экспериментов. В рамках настоящего исследования разработана динамическая модель, описывающая кинетику формирования трех основных комплексов SOS-системы после ультрафиолетового облучения: UmuD'₂С, UmuDD'С, UmuD₂С.

2. МОДЕЛЬ ДИНАМИКИ КОМПЛЕКСОВ SOS-СИСТЕМЫ

Кинетика образования трех важнейших белковых комплексов ($UmuD'_2C$, $UmuDD'C$, $UmuD_2C$) может быть описана системой дифференциальных уравнений.

Дифференциальное уравнение, описывающее изменение концентрации какого-либо из комплексов, в общем случае имеет вид

$$\frac{d[\text{комплекс}]}{dt} = V_{\text{комплекс}+} - V_{\text{комплекс}-},$$

где $V_{\text{комплекс}+}$ и $V_{\text{комплекс}-}$ — скорости прироста и убывания концентрации комплекса соответственно.

Скорость прироста концентрации комплекса $UmuD_2C$ будет определяться взаимодействием гомодимера $UmuD_2$ с белком $UmuC$ и описываться формулой

$$V_{UmuD_2C+} = \alpha_1[UmuD_2] \cdot [UmuC],$$

где α_1 — константа скорости.

Скорость убывания концентрации комплекса определяется фактором деградации при взаимодействии $UmuD_2$ -субъединицы комплекса с Lon-протеазой (вклад спонтанного распада молекул пренебрежимо мал из-за значительно большего времени полураспада):

$$V_{UmuD_2C-} = \beta_1[UmuD_2C] \cdot [Lon\text{-протеаза}],$$

где β_1 — константа скорости.

Таким образом, первое уравнение системы будет иметь вид

$$\frac{d[UmuD_2C]}{dt} = \alpha_1[UmuD_2] \cdot [UmuC] - \beta_1[UmuD_2C] \cdot [Lon\text{-протеаза}].$$

Скорость прироста концентрации комплекса $UmuD'_2C$ определяется взаимодействием гомодимера $UmuD'_2$ (активной формы белка $UmuD$) с белком $UmuC$:

$$V_{UmuD'_2C+} = \alpha_2[UmuD'_2] \cdot [UmuC],$$

где α_2 — константа скорости.

Скорость убывания концентрации комплекса обусловлена обменом субъединиц между $UmuD'_2C$ и $UmuD$ при их взаимодействии (данный процесс является первым этапом инактивации ДНК-полимеразы V), вклад спонтанного распада молекул пренебрежимо мал из-за значительно большего времени полураспада:

$$V_{UmuD'_2C-} = \beta_2[UmuD'_2C] \cdot [UmuD],$$

где β_2 — константа скорости.

Второе уравнение системы имеет вид

$$\frac{d[\text{UmuD}'_2\text{C}]}{dt} = \alpha_2[\text{UmuD}'_2] \cdot [\text{UmuC}] - \beta_2[\text{UmuD}'_2\text{C}] \cdot [\text{UmuD}].$$

Скорость прироста концентрации комплекса $\text{UmuDD}'\text{C}$ определяется взаимодействием гетеродимера UmuDD' с белком UmuC , а также обменом субъединиц между $\text{UmuD}'_2\text{C}$ и UmuD :

$$V_{\text{UmuDD}'\text{C}+} = \alpha_3[\text{UmuDD}'] \cdot [\text{UmuC}] + \beta_2[\text{UmuD}'_2\text{C}] \cdot [\text{UmuD}],$$

где α_3 и β_2 — константы скорости.

Скорость убывания концентрации комплекса обусловлена процессом взаимодействия с ClpXP -сериновой протеазой (данный процесс является вторым этапом инактивации ДНК-полимеразы V), вклад спонтанного распада молекул пренебрежимо мал из-за значительно большего времени полураспада:

$$V_{\text{UmuDD}'\text{C}-} = \beta_3[\text{UmuDD}'\text{C}] \cdot [\text{ClpXP-протеаза}],$$

где β_3 — константа скорости.

Следовательно, третье уравнение системы будет иметь вид

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{UmuDD}'\text{C}]}{dt} = & \alpha_3[\text{UmuDD}'] \cdot [\text{UmuC}] + \beta_2[\text{UmuD}'_2\text{C}] \cdot [\text{UmuD}] - \\ & - \beta_3[\text{UmuDD}'\text{C}] \cdot [\text{ClpXP-протеаза}]. \end{aligned}$$

Таким образом, система уравнений может быть представлена в следующем виде:

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{UmuD}_2\text{C}]}{dt} &= \alpha_1[\text{UmuD}_2] \cdot [\text{UmuC}] - \beta_1[\text{UmuD}_2\text{C}] \cdot [\text{Lon-протеаза}]; \\ \frac{d[\text{UmuD}'_2\text{C}]}{dt} &= \alpha_2[\text{UmuD}'_2] \cdot [\text{UmuC}] - \beta_2[\text{UmuD}'_2\text{C}] \cdot [\text{UmuD}]; \\ \frac{d[\text{UmuDD}'\text{C}]}{dt} &= \alpha_3[\text{UmuDD}'] \cdot [\text{UmuC}] + \beta_2[\text{UmuD}'_2\text{C}] \cdot [\text{UmuD}] - \\ & - \beta_3[\text{UmuDD}'\text{C}] \cdot [\text{ClpXP-протеаза}]. \end{aligned} \quad (1)$$

Начальным условием для предложенной системы является равенство нулю концентраций всех комплексов в момент времени $t = 0$:

$$\begin{aligned} [\text{UmuD}_2\text{C}] (0) &= 0, \\ [\text{UmuD}'_2\text{C}] (0) &= 0, \\ [\text{UmuDD}'\text{C}] (0) &= 0. \end{aligned}$$

Неизвестными в предложенной системе являются концентрации гомодимеров $[UmuD_2]$, $[UmuD'_2]$ и гетеродимера $[UmuDD']$. Концентрации $[UmuC]$, $[UmuD]$, $[Lon\text{-протеаза}]$ и $[ClpXP\text{-протеаза}]$ могут быть взяты из экспериментальных данных, касающихся экспрессии соответствующих генов: *umuC*, *umuD*, *lon*, *clpX*, *clpP*.

3. РАСЧЕТ КОНЦЕНТРАЦИЙ $[UmuD_2]$, $[UmuD'_2]$ И $[UmuDD']$

Для расчета концентраций гомодимеров $[UmuD_2]$, $[UmuD'_2]$ и гетеродимера $[UmuDD']$ можно построить следующую модель.

Дифференциальное уравнение, описывающее изменение концентрации какого-либо из димеров, в общем случае имеет вид

$$\frac{d[\text{димер}]}{dt} = V_{\text{димер}+} - V_{\text{димер}-},$$

где $V_{\text{димер}+}$ и $V_{\text{димер}-}$ — скорости прироста и убывания концентрации димера соответственно.

Скорость прироста концентрации гомодимера $UmuD_2$ будет определяться взаимодействием молекул $UmuD$ между собой и описываться формулой

$$V_{UmuD_2+} = \varepsilon[UmuD] \cdot [UmuD] = \varepsilon[UmuD]^2,$$

где ε — константа скорости.

Скорость убывания концентрации гомодимера обусловлена его взаимодействием с Lon -протеазой, в результате которого $UmuD_2$ деградирует:

$$V_{UmuD_2-} = v[UmuD_2] \cdot [Lon\text{-протеаза}],$$

где v — константа скорости.

Таким образом, первое уравнение системы можно записать в виде

$$\frac{d[UmuD_2]}{dt} = \varepsilon[UmuD]^2 - v[UmuD_2] \cdot [Lon\text{-протеаза}].$$

Скорость прироста концентрации гомодимера $UmuD'_2$ будет определяться взаимодействием $UmuD$ с активированным $RecA^*$ -белком. Таким образом, выражение для скорости прироста концентрации имеет вид

$$\begin{aligned} V_{UmuD'_2+} &= \eta(\lambda[UmuD] \cdot [RecA^*]) \cdot (\lambda[UmuD] \cdot [RecA^*]) = \\ &= \eta\lambda^2[UmuD]^2 \cdot [RecA^*]^2, \end{aligned}$$

где η и λ — константы скорости.

Скорость убывания концентрации гомодимера $UmuD_2$ обусловлена его взаимодействием с $UmuD$ -белком, переводящим его в гетеродимер $UmuDD'$:

$$V_{UmuD_2-} = \phi[UmuD'_2] \cdot [UmuD],$$

где ϕ — константа скорости.

Следовательно, второе уравнение системы может быть представлено в виде

$$\frac{d[UmuD'_2]}{dt} = \eta\lambda^2[UmuD]^2 \cdot [RecA^*]^2 - \phi[UmuD'_2] \cdot [UmuD].$$

Скорость прироста концентрации гетеродимера $UmuDD'$ определяется взаимодействием $UmuD$ с активированным $RecA^*$ (в результате образуется активная форма $UmuD'$), взаимодействием $UmuD'$ с $UmuD$ и переходом из $UmuD'_2$ в $UmuDD'$. Таким образом, выражение для скорости прироста концентрации гетеродимера $UmuDD'$ имеет вид

$$\begin{aligned} V_{UmuDD'+} &= \mu[UmuD] \cdot (\lambda[UmuD] \cdot [RecA^*]) + \phi[UmuD'_2] \cdot [UmuD] = \\ &= \mu\lambda[UmuD]^2 \cdot [RecA^*] + \phi[UmuD'_2] \cdot [UmuD], \end{aligned}$$

где μ и λ — константы скорости.

Скорость убывания концентрации гетеродимера $UmuDD'$ обусловлена деградацией при взаимодействии с $ClpXP$ -сериновой протеазой. Следовательно,

$$V_{UmuDD'-} = \omega[UmuDD'] \cdot [ClpXP\text{-протеаза}],$$

где ω — константа скорости.

Таким образом, третье уравнение системы имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{d[UmuDD']}{dt} &= \mu\lambda[UmuD]^2 \cdot [RecA^*] + \phi[UmuD'_2] \cdot [UmuD] - \\ &- \omega[UmuDD'] \cdot [ClpXP\text{-протеаза}]. \end{aligned}$$

В итоге полученная система из трех уравнений с тремя неизвестными записывается в следующем виде:

$$\begin{aligned} \frac{d[UmuD_2]}{dt} &= \varepsilon[UmuD]^2 - v[UmuD_2] \cdot [Lon\text{-протеаза}]; \\ \frac{d[UmuD'_2]}{dt} &= \eta\lambda^2[UmuD]^2 \cdot [RecA^*]^2 - \phi[UmuD'_2] \cdot [UmuD]; \\ \frac{d[UmuDD']}{dt} &= \mu\lambda[UmuD]^2 \cdot [RecA^*] + \phi[UmuD'_2] \cdot [UmuD] - \\ &- \omega[UmuDD'] \cdot [ClpXP\text{-протеаза}]. \end{aligned} \quad (2)$$

Начальными условиями для полученной системы уравнений являются равенство нулю начальных концентраций димеров $UmuDD'$ и $UmuD'_2$, а также ненулевая начальная концентрация димера $UmuD_2$:

$$\begin{aligned} [UmuD_2] (0) &= 1, \\ [UmuD'_2] (0) &= 0, \\ [UmuDD'] (0) &= 0. \end{aligned}$$

4. РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе решения системы дифференциальных уравнений (2) были определены соответствующие параметры (табл. 1) и получены кривые, описывающие изменение концентрации гомодимеров $UmuD_2$, $UmuD'_2$ и гетеродимера $UmuDD'$ (рис. 1). Временные зависимости продуктов генов $umuD$ и $umuC$ получены из работ [5, 6].

Таблица 1. Параметры математической модели (2)

Параметры	Значения, моль ⁻¹ · мин ⁻¹
ε	$3,313 \cdot 10^{20}$
η	$1,1 \cdot 10^3$
λ	$8,252 \cdot 10^3$
μ	$2,333 \cdot 10^2$
ϕ	$1,288 \cdot 10^{20}$
ν	$1,661 \cdot 10^{24}$
ω	$1,391 \cdot 10^{20}$

Из анализа кривых следует, что временные зависимости для концентраций $UmuD'_2$ и $UmuDD'$ имеют колебательный характер. Основной максимум для димера $UmuDD'$ наблюдается через 55 мин после инициации системы, для димера $UmuD'_2$ — через 53 мин после инициации системы. Ход кривых в промежутке от 0 до 25 (для $UmuDD'$) и от 0 до 23 мин (для $UmuD'_2$) сопровождается небольшими колебаниями, связанными, по-видимому, с взаимодействиями между белками $UmuD$ и $RecA^*$ (активированная форма белка $RecA$). В работе [4] была найдена временная зависимость концентрации активированного белка $RecA^*$, $RecA^*(t)$, в относительных единицах при различных значениях параметра τ_l математической модели, разработанной в [7] и усовершенствованной в [4] (рис. 2).

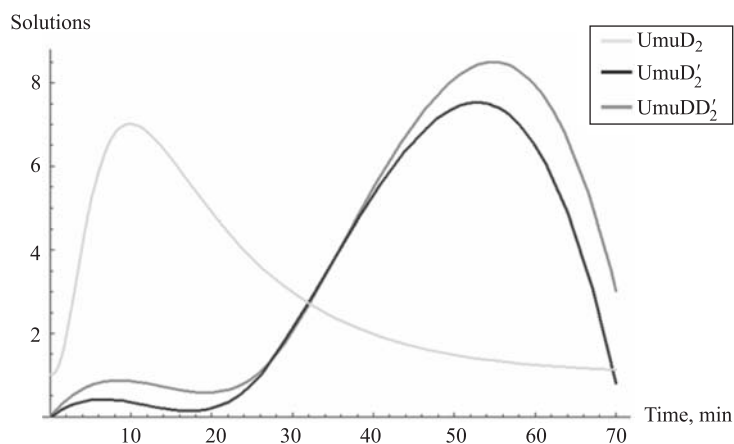


Рис. 1. Решения математической модели (2)

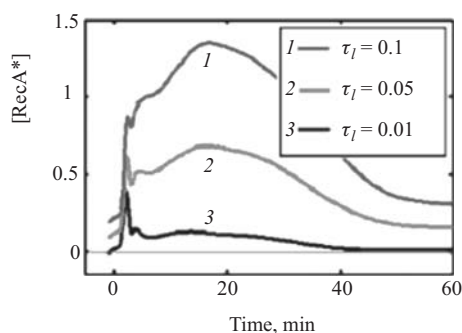


Рис. 2. Рассчитанные временные зависимости нормированной концентрации активированного белка ResA*, $[ResA^*](t)$, в относительных единицах при различных значениях параметра τ_l [1]

Таким образом, с учетом колебаний концентрации ResA*, времени, затрачиваемого на связывание белков и стабилизирующего действия продуктов гена *dinI*, математическая модель (2) дает решения, представленные на рис. 1. Схожесть кривых, описывающих изменение концентраций комплексов UmuDD' и UmuD'₂, обусловлена присутствием в их составе субъединицы UmuD', образующейся при непосредственном взаимодействии продукта гена *umuD* с ResA*-белком. Кривая, описывающая изменение концентрации димера UmuD₂, имеет ряд отличий от двух других кривых как по форме, так и во временном отношении. При задании начальных условий для системы уравнений (2) учтено наличие некоторого конститутивного уровня димера UmuD₂ в клетке в отличие от димеров UmuDD' и UmuD'₂, начальная концен-

трация которых принята нулевой. Единственный пик концентрации $UmuD_2$ наблюдается через 10 мин после инициации системы. Возвращение к начальной концентрации происходит в области 70 мин. Колебаний на начальном участке не наблюдается. Данный факт объясняется отсутствием в составе димера $UmuD'$ -субъединицы, придающей кривой колебательный характер. В работе [8] было измерено соотношение концентраций образующихся димеров: $[UmuDD'] > [UmuD'_2] > [UmuD_2]$. Из анализа кривых следует, что полученные в настоящей работе результаты согласуются с экспериментальными данными [8].

На основе полученных данных о концентрациях комплексов $UmuD_2$, $UmuD'_2$ и $UmuDD'$ возможно найти решения системы дифференциальных уравнений (1), описывающей изменения концентраций белковых комплексов $UmuD'_2C$, $UmuDD'_2C$, $UmuD_2C$. Параметры системы представлены в табл. 2. Решения системы уравнений (1) показаны на рис. 3.

Таблица 2. Параметры математической модели (1)

Параметры	Значения, моль ⁻¹ ·мин ⁻¹
α_1	$2,982 \cdot 10^{20}$
α_2	$1,159 \cdot 10^{20}$
α_3	$1,044 \cdot 10^{21}$
β_1	$2,577 \cdot 10^{20}$
β_2	$7,027 \cdot 10^{19}$
β_3	$7,951 \cdot 10^{18}$

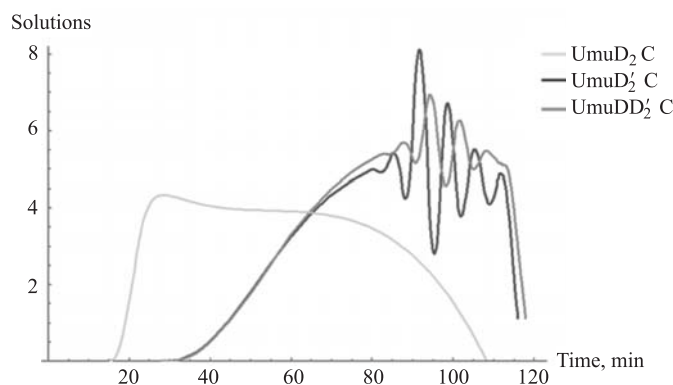


Рис. 3. Решения математической модели (1)

Рассматриваемый этап функционирования SOS-системы характеризуется более медленными процессами взаимодействия основных белков и белковых комплексов. Образование $UmuD_2C$ - и $UmuDD'C$ -комплексов начинается через 28 и 26 мин после инициации системы соответственно. Комплекс $UmuD_2C$ начинает формироваться раньше — через 15 мин после инициации. Колебательный характер полученных кривых для комплексов $UmuD_2C$ и $UmuDD'C$ может быть объяснен двумя возможными факторами. Из экспериментальных данных, полученных в работе [5], следует, что индукция гена *umuC* носит колебательный характер (рис. 4).

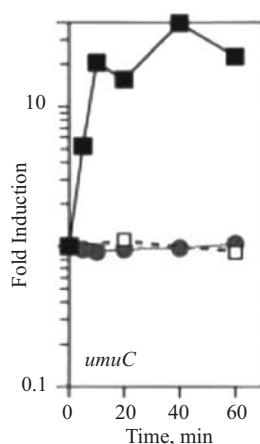


Рис. 4. Индукция гена *umuC* после ультрафиолетового облучения в относительных единицах. ■ — облученный дикий тип; □ — необлученный дикий тип; ● — облученный *lexA1*-мутант; ○ — необлученный *lexA1*-мутант

С другой стороны, при решении математической модели (2) показан колебательный характер изменения концентраций димеров $UmuD_2$ и $UmuDD'$. Таким образом, суперпозиция двух изложенных факторов обуславливает вид кривых для концентраций комплексов $UmuD_2C$ и $UmuDD'C$. Кроме того, не исключено наличие некоторых других механизмов, связанных с деградацией упомянутых комплексов продуктами генов *clpX*, *clpP* и *lon*.

Кривая, описывающая изменение концентрации комплекса $UmuD_2C$, характеризуется отсутствием выраженных колебаний. Максимум наблюдается в области 28 мин после облучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе предложенных ранее подходов разработана вспомогательная математическая модель, которая является необходимым этапом для разработки более полной модели индуцированного мутационного процесса. В ходе

данного исследования проведен расчет концентраций димеров, необходимых для формирования основных белковых комплексов SOS-системы клеток бактерий *Escherichia coli*. Полученные результаты согласуются с экспериментальными данными, характеризующими количественное соотношение концентраций формирующихся димеров. Рассчитаны концентрации конечных белковых комплексов SOS-системы: UmuD₂C, UmuDD'C, UmuD₂C. Проведенные расчеты основаны на экспериментальных данных, касающихся исследования экспрессии основных генов SOS-системы клеток бактерий *Escherichia coli*. Задачей дальнейших исследований является усовершенствование представленных подходов и построение математической модели, описывающей индуцированный мутационный процесс у клеток *E. coli*.

Автор выражает благодарность проф. Е. А. Красавину за обсуждение результатов работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smith B. T., Walker G. C. Mutagenesis and more: *umuDC* and the *Escherichia coli* SOS response // *Genetics*. 1998. V. 148. P. 1599–1610.
2. Gonzalez M. et al. Lon-mediated proteolysis of the *Escherichia coli* UmuD mutagenesis protein: in vitro degradation and identification of residues required for proteolysis // *Genes and Development*. 1998. No. 12. P. 3889–3899.
3. Shen X., Woodgate R., Goodman M. F. *Escherichia coli* DNA polymerase V subunit exchange: a post-SOS mechanism to curtail error-prone DNA synthesis // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 52546–52550.
4. Белов О. В. Временная зависимость индуцирующего сигнала SOS-системы бактерии *E. coli* при ультрафиолетовом облучении // *Письма в ЭЧАЯ*. 2007. Т. 4, № 6(142). С. 867–874.
5. Courcelle J. et al. Comparative Gene Expression Profiles Following UV Exposure in Wild-Type and SOS-Deficient *Escherichia coli* // *Genetics*. 2001. V. 158. P. 41–64.
6. Ronen M. et al. Assigning numbers to the arrows: parametrizing a gene regulation network by using accurate expression kinetics // *PNAS*. 2002. V. 99, No. 16. P. 10555–10560.
7. Аксенов С. В. Математическое моделирование генетической регуляторной системы SOS-ответа у бактерий *Escherichia coli*. Дис. . . . канд. физ.-мат. наук. Дубна, 1999; Aksenov S. V. Dynamics of the inducing signal for the SOS regulatory system in *Escherichia coli* after ultraviolet irradiation // *Math. Biosci.* 1999. V. 157, No. 15.
8. Jonczy P., Nowicka A. Specific In Vivo Protein-Protein Interactions between *Escherichia coli* SOS Mutagenesis Proteins // *J. of Bacteriology*. 1996. V. 178, No. 9. P. 2580–2585.

Получено 28 марта 2007 г.

Редактор *Е. В. Сабеева*

Подписано в печать 02.08.2007.

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 0,87. Уч.-изд. л. 1,07. Тираж 220 экз. Заказ № 55854.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований
141980, г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6.

E-mail: publish@jinr.ru

www.jinr.ru/publish/