

МЕХАНИЗМЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО УСИЛЕНИЯ У РАСТЕНИЙ И МИКРООРГАНИЗМОВ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

А. Н. Михеев, Ю. В. Шилина, Н. И. Гуца

Институт клеточной биологии и генетической инженерии НАН Украины, Киев

Рассмотрена роль механизмов биологического усиления в развитии и функционировании биологических объектов различных уровней структурно-функциональной организации. Показано важное участие этих механизмов в процессах реагирования биосистем на экстремально высокие уровни экзогенных стрессоров.

Введение. Развитие радиобиологии привело к формулировке ряда фундаментальных положений и принципов, среди которых, в первую очередь, следует упомянуть представления о функционировании восстановительных (репарационных) систем, принципы попадания, мишени и биологического усилителя. Особый интерес в этом перечне представляет принцип биологического усилителя или усиления в связи с важностью роли отражаемых им процессов в онтогенетическом развитии и функционировании биологических объектов.

Возникновение представлений о биологическом усилителе и формулировка соответствующего принципа явилось следствием попыток решения основного радиобиологического парадокса, суть которого состоит в кажущемся несоответствии между эффектом летальных доз облучения и их энергетическим эквивалентом. Оказалось, что относительно небольшие дозы ионизирующей радиации вызывают у биологического объекта эффекты, которые могут быть вызваны действием неионизирующих физических факторов (например, инфракрасного излучения) в существенно (на несколько порядков) больших по поглощенной энергии дозах.

Принцип биологического усилителя впервые был сформулирован Н. В. Тимофеевым-Ресовским в 1935 г. в работе "О природе генных мутаций и структуре гена", написанной в соавторстве с К. Г. Циммером и М. Дельбрюком на материале результатов исследования радиационно-индуцированных мутаций. Принцип биологического усилителя радиационных повреждений констатирует, что в результате попадания частицы или кванта излучения в критическую структуру биологического объекта (мишень) развиваются процессы, во много раз усиливающие первичное поражение клетки. Существование механизмов усиления поражения обеспечивает преодоление радиационным фактором порогов устойчивости биологических систем, что является условием развития их реакций, а также (при соответствующей дозе) условием формирования состояния приспособленности к действию данного фактора (адаптации). Постепенно исследователи пришли к осознанию не только негативных, но и позитивных аспектов механизма биологического усилителя, к раскрытию его общебиологической значимости. В этом случае принцип биологического усилителя может быть сформулирован следующим образом: «...для перекодирования наследственной информации в макроскопические свойства организмов необходим специальный физический процесс – механизм усилителя» [1, 2]. Таким образом, использование принципа усилителя позволяет существенно уточнить формулировку одной из самых фундаментальных проблем биологии – проблемы реализации генотипа в фенотип. В биологических объектах трансляция информации с одного уровня интеграции на другой, более высокий, реализуется повсеместно. При этом события микромира, имеющие преимущественно вероятностный характер, сменяются процессами, характеризующимися макроскопической пространственной и временной упорядоченностью и устойчиво воспроизводимыми в онтогенезе и филогенезе.

Таким образом, можно дать общее определение биологического усилителя как механизма, в результате функционирования которого первичные сравнительно слабые в энергетическом, вещественном или информационном отношении влияния факторов физической или химической природы реализуются в значимых биологических эффектах, например в изме-

нении эпигенотипа клеток, в их репродуктивной или интерфазной гибели, функционировании, развитии, поражении или гибели организмов и т.д..

По сути, все биологические сигнальные системы так или иначе "эксплуатируют" в своей работе механизм усиления. Именно вследствие способности к локальному внутреннему усилению открывается возможность эстафетной передачи незатухающего сигнала на макроскопические расстояния и на макроуровни в реальных биологических системах [1].

Биоинформационные (сигнальные) системы. Любой фактор эндогенной или экзогенной природы имеет свои информационные, субстратные и энергетические составляющие. В частности, информация - это одна из сторон действующего фактора (первичного посредника) в виде совокупности продуктов его трансформации (вторичных посредников) на пути трансдукции его по элементам биологического объекта. Таким образом, мы говорим о сигнале в том случае, когда эффект действующего фактора обусловлен преимущественно его информационным компонентом.

Сигналы бывают первичные и вторичные, внутреннего и внешнего происхождения. Система трансдукции - это система, образующая вторичные сигналы. Во взаимодействии с внутренними факторами определенные дозы внешних факторов, как правило, создают необходимые и достаточные условия для функционирования, роста и развития биологической системы. При переходе на более высокие уровни интеграции возрастает значение информационного компонента факторов.

Так, показано, что при инфицировании растений включаются различные внутриклеточные сигнальные системы, воспринимающие, умножающие и передающие элиситорные сигналы в генетический аппарат клеток, где происходит экспрессия защитных генов [3]. Специфические сигналы при распознавании растительными клетками структур патогена (молекулярный уровень) при передаче их системами вторичных посредников могут усиливаться настолько, что в конечном итоге приводят к гибели растительных клеток, образованию в месте контакта с патогеном зоны некроза (тканевой уровень) и накоплению веществ с антимикробными свойствами, в результате чего растение подавляет инфицирующее действие патогена (уровень организма).

Генетическая информация также реализуется с помощью сигнальных систем в зависимости от изменения внутренней и окружающей клетку среды. Сигнальные системы регулируют работу молекул ДНК и сами находятся под контролем генома. Существует постоянный двусторонний обмен сигналами между геномом и сигнальными системами. В результате действия системы биологического усилителя может происходить умножение и передача сигналов на факторы транскрипции [3], обеспечивая условия реализации генотипа в фенотип.

Универсальность структуры основных носителей информации клеток различных организмов – ДНК и генов – предопределяет унификацию механизмов, обеспечивающих реализацию этой информации (репликации, транскрипции, трансляции), механизмов регуляции экспрессии при изменении условий существования с помощью набора в значительной степени универсальных сигнальных систем. Звенья сигнальных систем также в значительной степени унифицированы (рецепторы, протеинкиназы, белковые факторы регуляции транскрипции) [3].

Простейшими системами трансдукции сигналов, вероятно, можно считать двухкомпонентные системы передачи сигнала, обнаруженные у бактерий, растений, грибов и миксомицетов [3, 4]. У прокариотических микроорганизмов восприятие клеткой сигнала осуществляется за счет двухкомпонентной передающей системы, состоящей из сенсорного белка (часто гистидинкиназы) и белка-регулятора ответа. Фосфорилированный регулятор может взаимодействовать с промотором того или иного оперона, изменяя экспрессию генов [5]. В передаче сигналов у микроорганизмов большая роль принадлежит фосфопротеинкиназам и процессам метилирования и деметилирования рецепторных белков [6]. Для микроорганизмов установлена важная роль цАМФ в регуляции экспрессии генов [7, 8]. У

фитопатогенных бактерий *Erwinia chrysanthemi* через цАМФ-цАМФ-рецептор-протеиновый комплекс регулируется синтез пектатлиаз, мацерирующих клеточную стенку растений [9].

Для адаптирующихся микроорганизмов также необходимо наличие эффективных регуляторных механизмов. При воздействии разных стресс-факторов у бактерий активируются глобальные системы регуляции (так называемые системы центральных стимулированных функций): система адаптивного ответа (антимутагенная), система теплового шока (молекулярных шаперонов), система окислительного стресса, SOS-система и другие системы, функционирующие при посредстве глобальных регуляторов (RpoS, Fis, cAMP, OxyR, SoxR/S, RecA, ppGpp и др.) и обеспечивающие значительное усиление первичных сигналов. Вторичную структуру ДНК также рассматривают в качестве глобальной регуляторной системы и одного из индукторов SOS-ответа, с которой связана экспрессия многих адаптивных функций бактерий, в том числе вирулентности.

В настоящее время у растений установлено существование нескольких внутриклеточных систем трансдукции сигналов, которые имеют много общего [3, 10]. Это системы циклических нуклеотидов (аденилатциклазная), фосфоинозитольная, кальциевая, фосфорилирования-дефосфорилирования (протеинкиназная, MAP-киназная, фосфатидатная), связанные с образованием активных форм кислорода (липоксигеназная, НАДФН-оксидазная), NO-синтазная и протонная. Эти системы интенсивно изучаются, и существует вероятность выделения и описания новых систем трансдукции сигналов.

Взаимодействие одной исходной сигнальной молекулы с рецептором может привести к появлению миллионов молекул, определяющих ответную реакцию клетки [3].

Один сигнал может обуславливать включение нескольких систем трансдукции сигналов, которые активируют несколько типов факторов регуляции транскрипции, что вызывает экспрессию ряда генов.

Для запуска специфических реакций, охватывающих разные уровни клеточной организации, требуются очень незначительные количества (дозы) индукторов. Показано, что эффективное воздействие грибного элиситора криптогеина на выход из клеток электролитов и изменение внеклеточного рН в культуре клеток табака и харпина на развитие реакции сверхчувствительности и изменение ионных потоков происходит при концентрации около 50 нМ, а индукция реакции сверхчувствительности у сои сиригнолидными элиситорами требует их концентрации приблизительно 50 мкМ [11].

Способность к внутреннему усилению в биологической системе делает возможным ее быструю эффективную реакцию на внешние воздействия [1].

Усиления сигналов на внутриклеточном уровне. Появление в облученной клетке относительно небольшого числа поврежденных молекул в результате их радиолиза запускает в действие механизмы, способствующие усилению первичных повреждений и возникновению ряда негативных для клетки и ее потомства реакций – задержки клеточного деления, хромосомных aberrаций, мутаций, репродуктивной или интерфазной гибели клеток. На запуск именно механизма усиления первичных радиационных повреждений указывают, в частности, данные по радиационно-химическому выходу различных молекулярных повреждений: при облучении клеток в летальных дозах. Так, доля поврежденных (частично или полностью инактивированных) в клетке молекул ферментов составляет от 0,001 до 1 %, т.е. свыше 99 % молекул ферментов, оставшихся неповрежденными, способны выполнять свои функции [12].

Процессы, приводящие к усилению первичного радиационного повреждения, можно разделить на три группы [13]: 1) синтез аномальных макромолекул на радиационно-поврежденных матрицах (прежде всего ДНК); 2) поражение субклеточных структур – хромосом, митохондрий, лизосом, эндоплазматического ретикулума, клеточных мембран, дезорганизующих метаболизм клетки; 3) усиление первичных повреждений вследствие взаимодействия различных биохимических процессов и наличие общих субстратов.

Р. Сетлоу и Э. Поллард (1964) рассчитали, что при облучении бактериальной клетки в дозе порядка 10 Гр повреждается около 100 молекул РНК [14]. Известно также, что в промежутках между делением клетки одна молекула РНК участвует в синтезе приблизительно 100 молекул белка. Таким образом, в течение одного клеточного цикла в клетке не будет хватать примерно 10000 молекул белка, что на порядок превышает повреждения при непосредственном действии радиации. Было показано, что радиационные повреждения макромолекул способны проявлять повреждающую активность по отношению к различным клеточным элементам, усиливая, таким образом, радиобиологический эффект [15].

Биологический механизм усиления первичных повреждений усугубляет нарушение функционирования строго скоординированной системы ядерных и цитоплазматических структур клетки [16], что приводит к изменению проницаемости мембран, нарушению сопряжения важных метаболических процессов, активации некоторых ферментов, расстройству управляющих систем и, в конечном итоге, к гибели клетки.

Системы вторичных посредников не только позволяют переводить внеклеточные сигналы во внутриклеточные, но также обеспечивают значительное усиление первичного сигнала и создают условия для регуляции клеточного ответа. В частности, система аденилатциклазы, как и других вторичных посредников, выступает в качестве такого амплификатора (усилителя), благодаря активации которого достигается очень эффективное, в $10^2 - 10^3$ раз, усиление сигнала [17]. Один рецептор может активировать много молекул G-белка [18], что приводит к значительному усилению первичного сигнала.

Существуют общие принципы работы сигнальных систем. Признаками сигнальных систем являются рецепция, преобразование сигнала и его значительное усиление с последующей передачей на геном [3]. Коэффициент умножения (усиления) сигнала, достигаемый при его передаче в геном и экспрессии генов, составляет многие тысячи [3].

При активации защитных реакций у растений компоненты разных сигнальных систем могут взаимодействовать, образуя достаточно скоординированную сеть [3]. Например, возможно синергичное взаимодействие АФК, салициловой кислоты и NO, которое осуществляется по механизму усиления сигнала, обеспечивая эффективную активацию защитных генов [19].

Репарация. Важно рассмотреть роль ферментативных систем репарации первичных повреждений в судьбе облученных клеток. В настоящее время изучены различные репаративные ферменты, одни из которых усиливают первичные радиационные повреждения ДНК (в том числе экзо- и эндонуклеазы, эксцизионные ферменты), другие – ликвидируют их (полимеразы, лигазы, фосфатазы и др.) [15]. Оценка соотношений между активностью первой и второй группы ферментов дает важную информацию о механизмах усиления повреждений и восстановления мишени ДНК [15]. Изучение работы систем, контролирующей усиление пострадиационной дегградации полинуклеотидных цепей, открывает возможности исследования механизмов репродуктивной и интерфазной гибели клеток, апоптоза, радиационно-индуцированной нестабильности генома, т.е. основных компонентов системного ответа клетки на действие ионизирующей радиации [15].

Результатом работы механизма биологического усиления является также развитие полигеномного дисбаланса, приводящего к значительным генетическим и патологическим последствиям [20]. Полигеномный дисбаланс развивается в результате нарушения в репарационных системах ДНК и стимуляции генетической нестабильности - повышения уровня персистентного образования *de novo* генетических изменений (мутаций, рекомбинаций, хромосомных aberrаций, микроядер) в клональной популяции [20].

ПОЛ, АФК, радиотоксины. В развитии лучевых реакций усиления повреждения значительная роль принадлежит токсическим продуктам перекисного окисления липидов (ПОЛ) – липидным радиотоксинам, продуктам радиолитиза воды, активным формам кислорода (АФК). Эндогенные окислительные повреждения ДНК могут обуславливаться действием АФК (O_2^- , H_2O_2 и др.), продуктов ПОЛ и системы NO [15]. Одним из механизмов активации

клеток при действии ионизирующей радиации является стимуляция конститутивной системы NO-синтазы [21].

Развитие оксидативного процесса в клеточных мембранах, цепных реакций окисления представляет собой механизм усиления первичных повреждений, завершающийся необратимой окислительной деградацией мембранных структур клетки [15].

При определенной величине поглощенных доз радиационные радикалы и АФК, образующиеся главным образом в мембранных структурах, становятся сигналом для активации процессов, ведущих к изменению генной экспрессии и формирования адаптации клеток к изменяющимся условиям среды [22].

После облучения у части клеток (возрастающей по мере увеличения поглощенной дозы) изменяется окислительный метаболизм и спектр экспрессируемых генов (эпигенотипа), что выражается в усилении образования АФК [22]. Кроме того, облученные клетки выделяют цитокинины или другие факторы, вызывающие в необлученных клетках повышение содержания АФК и формирование изменений, в том числе повреждений ДНК, характерных для облученных клеток – «эффект свидетеля» [22].

Реакция клеток на облучение. Для лучевого поражения характерно лучевое последствие развивающихся во времени механизмов усиления процессов деградации уникальных и множественных критических структур клетки (ДНК и мембран) [15].

Известно, что репродуктивная гибель клеток обусловлена преимущественно поражением ядерного аппарата. Возникающие под действием облучения хромосомные aberrации препятствуют нормальному протеканию митоза. С радиобиологической точки зрения представляет интерес матричная гипотеза Н. В. Лучника, согласно которой первичное повреждение (в том числе и радиационное) состоит в изменении матричных свойств хромосом, которое происходит во время их редупликации, причем в эти изменения оказываются вовлеченными преимущественно дочерние, непосредственно не облучавшиеся структуры. Согласно гипотезе Н. В. Лучника важным звеном мутационного процесса является механизм репликативного усиления первичного повреждения, в результате которого внутримолекулярные изменения одной нити ДНК приводят к изменению всего сечения хроматиды.

Если первичные радиационные повреждения локализованы в структурной части гена (нелетальные мутации), то в результате его экспрессии будут синтезироваться сотни и тысячи молекул модифицированных белков, нарушающих функционирование клетки или вызывающих изменения, несовместимые с ее жизнью [15].

Радиоадаптивный ответ. Роль механизмов биологического усиления можно рассмотреть и на примере важных биологических процессов, одним из которых является адаптивный ответ.

У растений выделяют два основных механизма адаптивного ответа: репарационный и репопуляционный.

Полагают, что основной вклад в формирование адаптивного ответа у растений вносят процессы, происходящие не на внутриклеточном, а на межклеточном, популяционном уровне - стимулированная репопуляция, которая является важным механизмом пострадиационного восстановления путем замещения в клеточной популяции поврежденных клеток неповрежденными [23]. При репопуляции происходит восстановление численности клеточного состава за счет усиления пролиферации выживших клоногенных клеток, находящихся в момент облучения в относительно радиорезистентном состоянии. Этот процесс, как и модификация активности белковых факторов защиты и репарации, может запускаться через каскад реакций, связанных с осуществляемым цАМФ- и Ca^{2+} -зависимыми протеинкиназами фосфорилированием [23].

Морфогенез. Регуляция функционирования и развития организмов – сложная иерархическая информационная система, в которой осуществляется взаимодействие механизмов регуляции и управления на разных уровнях биологической организации (молекулярном, органоидов, клеток, тканей, физиологических систем и целого организма) [24]. Очевидно,

что работа такой сложной системы невозможна без участия механизмов биологического усиления.

Способность к взаимодействию клеток друг с другом, которая основана на процессах их распознавания, необходима для регуляции развития клеток, их организации в ткани, контроля роста и деления клеток, координации их активности, филогенеза многоклеточных организмов [18]. Каждая клетка дифференцируется в соответствии с ее позиционной информацией, которая представляет собой набор биологически активных макромолекул в разных количественных соотношениях [25].

По современным представлениям формирование макроскопических структурных признаков на ранних этапах онтогенеза обусловлено действием специфических усилительных механизмов в кинетике ключевых метаболитов (морфогенов) [1].

Выводы. Таким образом, рассмотренные экспериментальные данные и результаты теоретических изысканий позволяют прийти к заключению об обязательном участии механизмов биологического усиления в нормальных процессах роста и развития биологических объектов всех уровней интеграции, а также в процессах формирования ответа на влияние разнообразных стрессоров, включая ионизирующую радиацию. Показана связь и непосредственное участие механизмов трансдукции сигналов в биологических системах с механизмами биологического усиления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гурия Г.Т.* Судьба идей Н. В. Тимофеева-Ресовского об универсальной роли «принципа усилителя» в природе // Современные проблемы радиобиологии, радиоэкологии и эволюции. – Дубна: ОИЯИ, 2001. – С. 313 - 325.
2. *Тимофеев-Ресовский Н.В., Ромне Р.Р.* О статистичности и принципе усилителя в биологии // Проблемы кибернетики. - 1959. - Вып. 2. - С. 213 - 227.
3. *Тарчевский И.А.* Сигнальные системы клеток растений. - М.: Наука, 2002. - 294 с.
4. *Koretke K.K., Lupas A.N., Warren P.V. et al.* Evolution of two-component signal transduction // Mol. Biol.Evol. - 2000. - Vol. 17, No 12. - P. 1956-1970.
5. *Прозоров А.А.* Феромоны компетентности бактерий // Микробиология. - 2001. - Т. 70, № 1. - С. 5 - 14.
6. *Домарадский И.В.* Вирулентность бактерий как функция адаптации // Журн. микробиол. - 1997.- № 4. - С. 16 - 20.
7. *Salles B., Weisemann J.M., Weinstock G.M.* Temporal control of colicin E1 induction // J. Bacteriol. – 1987. – Vol. 169, No 11. – P. 5028 - 5034.
8. *Barbe J., Gibert I., Guerrero R.* Modulating action of cyclic AMP on the expression of two SOS genes in *Escherichia coli* K-12 // Can. J. Microbiol. – 1987. – Vol. 33, No 8. – P. 704 - 708.
9. *Nasser W., Robert-Baudouy J., Reverchon S.* Antagonistic effect of CRP and KdgR in the transcription control of the *Erwinia chrysanthemi* pectinolysis genes // J. Mol. Microbiol. – 1997. – Vol. 26, No 5. – P. 1071 - 1082.
10. *Кузнецов Вл. В.* Проблема адаптации растений и трансдукция стрессорного сигнала // IV съезд общества физиологов растений (4 - 9 окт. 1999 г., Москва). - М., 1999. - Т. 1. - С. 12 - 13.
11. *Atkinson M. M.* Molecular mechanism of pathogen recognition by plants // Advances in plant pathology. - Vol. 10. - London: Academic Press, 1993. - P. 35 - 64.
12. *Окада Ш.* Радиационная биохимия клетки. – М.: Мир, 1974. – 408 с.
13. *Гуца Н.И.* Радиобиологические реакции многоядерного организма (миксомицета *Physarum polycephalum*) на различных уровнях его организации: Дис... канд. биол. наук: 03.00.01. – К., 1986. - 170 с.
14. *Сетлоу Р., Поллард Э.* Молекулярная биофизика. - М.: Наука, 1986. - 285 с.
15. *Кудряшов Ю.Б.* Основные принципы в радиобиологии // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2001.- Т.41, № 5. - С. 531 - 547.
16. *Кузин А.М., Паскевич И.Ф.* К развитию структурно-метаболической теории в радиобиологии // Современные проблемы радиобиологии. Радиационная биохимия. - Т. VI. - М.: Атомиздат, 1975.- С. 261 - 268.

17. Бужурина И.М., Панов М.А. Механизмы формирования клеточного ответа на внешние воздействия // Общие проблемы физико-химической биологии. Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР. – М.: Наука, 1986. – Т. 3. – С. 1 - 258.
18. Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки: В 3-х т. - Т. 2. - М.: Мир, 1994. - 539 с.
19. Дмитриев А.П. Сигнальные системы иммунитета растений // Цитология и генетика. - 2003. - № 3. - С. 58 - 68.
20. Сусков И.И., Кузьмина Н.С. Полигеномная реализация мутагенных эффектов в организме людей, подвергающихся воздействию малых доз радиации // III Междунар. симп. "Механизмы действия сверхмалых доз". - М.: Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 2002. - С. 8.
21. Коробов В. Н., Сорокина Л.В., Коробова О.В., Дацюк Л.А. Малые дозы рентгеновского излучения активируют NO–синтазную компоненту цикла оксида азота // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2003. - Т.43, № 2. - С. 182 - 185.
22. Бурлакова Е.Б., Михайлов В.Ф., Мазурик В.К. Система окислительно-восстановительного гомеостаза при радиационно-индуцированной нестабильности генома // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2001. - Т. 41, № 5. - С. 489 - 499.
23. Серебряный А.М., Зоз Н.Н. Стимулированная репопуляция как основа феноменов антимутагенеза и адаптивного ответа у растений // Генетика. - 2002. - Т. 38, № 3. - С. 340 - 346.
24. Полевой В.В., Саламатова Т.С. Физиология роста и развития растений. – Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1991. - 240 с.
25. Корочкин Л.И. К проблемам биофилософии: некоторые общие принципы организации и функционирования живого материала // Методология биологии: новые идеи (синергетика, семиотика, коэволюция). – М.: Эдиториал УРСС, 2001. – С. 177 - 189.

Поступила в редакцию 06.12.04,
после доработки – 21.02.05.

**32 МЕХАНІЗМИ БІОЛОГІЧНОГО ПОСИЛЕННЯ У РОСЛИН І МІКРООРГАНІЗМІВ
У НОРМІ Й ПАТОЛОГІЇ**

О. М. Міхеєв, Ю. В. Шиліна, М. І. Гуща

Розглянута роль механізмів біологічного посилення в розвитку та функціонуванні біологічних об'єктів різних рівнів структурно-функціональної організації. Показано важливу участь цих механізмів у процесах реагування біосистем на екстремально високі рівні екзогенних стресорів.

**32 MECHANISMS OF BIOLOGICAL ENHANCEMENT AT PLANT AND MICROORGANISMS IN
NORMALITY AND PATHOLOGY**

O. N. Mikheyev, Y. V. Shilina, M. I. Guscha

The role of biological enhancement mechanisms in development and functioning of biological objects at various levels of structural-functional organization is considered. The important participation of these mechanisms in biosystem reaction on extreme high levels of exogenous stressors is shown.

Михеев Александр Николаевич к.б.н., с.н.с.	Институт клеточной биологии и генетической инженерии НАН Украины, 03143, г. Киев, ул. Заболотного, 148,отдел биофизики и радиобиологии, т. 257-82-44
Шиліна Юлія Владимировна к.б.н., н.с.	Институт клеточной биологии и генетической инженерии НАН Украины, 03143, г. Киев, ул. Заболотного, 148,отдел биофизики и радиобиологии, т. 257-82-44 <i>e-mail:</i> icbge_jshilina@yahoo.co.uk
Гуща Николай Иванович к.б.н., с.н.с.	Институт клеточной биологии и генетической инженерии НАН Украины,03143, г. Киев, ул. Заболотного, 148,отдел биофизики и радиобиологии, т. 257-82-44