

*Нимфа ЗОЗ, Маргарита САХАРОВА,
Алевтина ПАВЛОВА, Петр КОЛОТЕНКОВ*

МЕХАНИЗМЫ ОПУХОЛЕОБРАЗОВАНИЯ НА МОДЕЛЯХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Патологические новообразования, сопровождающиеся локальной тканевой пролиферацией, широко распространены не только у человека и животных, но и у растений. У растений патогенетическое разнообразие патологического роста проявляется, по-видимому, не меньше, чем у животных, а этиологическое, несомненно, даже больше. Неопластический рост с большей или меньшей метаболической автономностью возникает у растений при заражении их определенными штаммами бактерий и вирусов, при гибридизации и длительном инбридинге, а также в результате облучения (Рыжков, 1960).

Явление опухолевой трансформации ткани до сих пор представляет собой биологическую загадку, и для ее решения в последнее время все чаще используются модели растительных опухолей. Это обусловлено тем, что процессы опухолевой трансформации происходят на молекулярном и клеточном уровнях, т. е. на уровнях, где различия между животными и растениями не принципиальны.

Сходства и различия опухолей растений и животных

У растений следует различать истинные опухоли, у которых пролиферация не зависит от присутствия индуцировавшего их фактора, и локальные разрастания ткани, связанные с жизнедеятельностью паразита.

Среди основных признаков истинных опухолей растений необходимо назвать эмбриональный характер ткани и автономный неконтролируемый рост. Эти опухоли характеризуются теми же признаками прогрессии, что и опухоли животных, причем главными являются отсутствие завершенности процесса развития опухоли и способность привести пораженный организм к гибели. Сходство растительных опухолей с опухолями животных доказано Ч. О. Йенсенем, показавшим, что опухолевой тканью растений можно проводить серийные пассажи так же, как и тканью опухолей животных (Jensen, 1910). Установлено, что опухоли растений ингибируются теми же факторами, что и опухоли животных (Argk, 1937; De Ropp, 1949; Navas, 1948).

Естественно, на тканевом уровне и уровне организма различия между опухолями животных и растений значительны. Так например, растительные опухоли не прорастают близлежащие ткани и не дают настоящих метастазов. Как полагает Л. Блэк (1953), это может быть объяснено наличием у растительных клеток плотных оболочек и прочным соединением оболочек соседних клеток. Кроме того, клетки растений в отличие от клеток животных не могут свободно передвигаться по

сосудам и проникать через сосудистую стенку. Что касается агрессивности опухолей, то у животных она выражена гораздо значительнее, чем у растений, так как потеря любого из важных органов может привести организм животного к гибели, что не обязательно у растений.

Для анализа закономерностей опухолевой трансформации и пролиферации в последнее время большое распространение получили модели растительных опухолей, индуцируемых фитопатогенной бактерией *Agrobacterium tumefaciens* (Smith and Towns.) Conn. Этим опухолям присущи многие основные черты, характеризующие неопластический рост животных тканей. Бактерия необходима лишь для трансформации нормальной клетки в опухолевую. Для последующей пролиферации присутствие инфицирующего фактора не существенно. Открытие патогенности этой бактерии (Smith, Townsend, 1907), во-первых, показало возможность инфекционного происхождения опухолевых заболеваний (онкогенные вирусы животных были открыты позже), во-вторых, придало исследованиям опухолевого процесса у растений сравнительно онкологический характер.

В отличие от прочих типов опухолей растений при заражении агробактерией на значительном расстоянии от первичной инокуляции появляются множественные вторичные опухоли. Показано, что вторичные опухоли стерильны и морфологически не связаны с первичными. Причины их появления, по-видимому, не сходны с метастазированием, а механизм индукции имеет принципиальное значение, и его расшифровка скорее всего невозможна без раскрытия сущности трансформации.

Природа трансформирующего фактора растительных опухолей, индуцируемых *Agrobacterium tumefaciens*

Фундаментальные исследования опухолей растений, индуцируемых *Agrobacterium tumefaciens*, привели А. Ч. Брауна (Braun, 1943, 1947) к заключению о существовании индуцирующего фактора *tumor inducing principle*, который вносится в клетку бактерией и является причиной трансформации. Это вызвало интенсивные исследования природы трансформирующего фактора, получившие широкий размах в настоящее время.

Многие экспериментаторы поддерживают предположение о том, что трансформирующим фактором является бактериальная ДНК. Как следует из работ, в которых использовался метод гибридизации бактериальной ДНК и ДНК опухолевых клеток, в ДНК клеток стерильных опухолей обнаруживается последовательность бактериальных ДНК — оснований, эквивалентных одному или нескольким геномам *Agrobacterium tumefaciens* (Quertier и др., 1969; Srivastava, 1970; Schilperoort и др., 1973; Kado, 1974). Кроме того, в опухолевых клетках растений обнаружены бактериально специфические ДНК и РНК (Milo, Srivastava, 1969), а также антигены, дающие хорошую реакцию с *Agrobacterium tumefaciens*. В опухолях табака обнаружены две протенновые фракции, специфичные для этой бактерии (Chadha, Srivastava, 1971). Однако попытка получить *in vivo* опухоли с помощью очищенных препаратов ДНК, выделенных из вирулентных штаммов *Agrobacterium tumefaciens*, не увенчалась успехом (Kovoor, 1967; Grinbau, Veldstra, 1969; Kado и др., 1972; Kado, Lurguin, 1976).

В некоторых работах показано, что при попадании в растительную клетку бактериальной ДНК непосредственно из бактерии в образующейся опухоли обнаруживается бактериально специфическая РНК. Это заставило предположить, что именно РНК и является трансформирующим фактором. При исследовании возможности индуцирования опухо-

лей у томатов с помощью РНК, выделенной из вирулентного штамма *Agrobacterium tumefaciens*, получены опухоли, гистологически аналогичные опухолям, вызванным инокуляцией растений суспензией вирулентного штамма (B6); авирулентный штамм (B6G₂), так же как и препараты РНК из этого штамма, опухолей не вызывал (Swan, Rieg, 1972). Однако последующие работы по изучению роли бактериальной РНК в трансформации оказались не столь оптимистичными (Kado, 1974). Следует отметить, что поглощение нуклеиновых кислот и включение их в растительную клетку не являются специфичными для патогенных штаммов бактерий, а наблюдаются и у непатогенных бактерий (Schilpergoort и др., 1969).

В 1927 г. В. Израильский (1928) высказал гипотезу о вирусной этиологии опухолей растений. Впоследствии из ряда культур *Agrobacterium tumefaciens* были выделены фаги (Zimmerer и др., 1966; Korant, Pootjes, 1970), хотя доказать лизогению у многих патогенных штаммов не удалось (Beardsley, 1972). Было также показано, что фаги можно выделить и из культур опухолевой ткани различного происхождения (Parsons, Beardsley, 1968; Tourneur, Morel, 1970). У многих штаммов *Agrobacterium tumefaciens* спонтанно может происходить утрата способности вызывать опухоли (Braun, White, 1943; Hamilton, Fall, 1971). Получены также данные о возврате к вирулентному состоянию у авирулентного штамма (Kerr, 1969). Следовательно, бластомогенный фактор может быть введен или удален из бактерии, и, по-видимому, это часто происходит в природе (Hamilton, Chopan, 1975). Вирусная этиология опухолей была подвергнута сомнению в связи с тем, что попытки индуцировать неоплазию очищенной суспензией фага не увенчались успехом (Klein, Beardsley, 1957; Stonier и др., 1967).

Далее было высказано предположение, что фаги могут присутствовать в бактерии как плазмиды или как часть бактериальной плазмиды (Schilpergoort и др., 1973). Это подтвердилось в исследованиях, показавших присутствие большой плазмиды у вирулентных линий *Agrobacterium tumefaciens*, в то время как у авирулентных линий такая плаزمиды отсутствовала (Larebeke и др., 1974). Установлена корреляция между патогенностью линий *Agrobacterium tumefaciens* и присутствием больших плазмид (Larebeke и др., 1974; Zaenen и др., 1974). В литературе показано, что у вирулентных линий бактерии присутствуют 1—2 плазмиды на клетку (Silver, Falkow, 1970; Levy, 1971). При исследовании линии *Agrobacterium tumefaciens* С-58 обнаружено, что она может терять вирулентность в результате выращивания при 37 °С и что потеря этих свойств сопровождается утратой больших плазмид (Hamilton, Fall, 1971; Larebeke и др., 1974). На основе этих работ можно полагать, что плазмиды *Agrobacterium tumefaciens* имеют отношение к процессу опухолеобразования, хотя для окончательных выводов данных пока недостаточно.

Сказанное свидетельствует о том, что вопрос о природе трансформирующего фактора при индукции опухолей *Agrobacterium tumefaciens* пока не решен. Согласно данным разных авторов, опухолеобразование может быть результатом внедрения в клетку растения нуклеиновых кислот либо самой бактерии, либо ее фага, либо плазмид.

Современные теории происхождения опухолей животных

На протяжении истории изучения опухолевых заболеваний человека и животных существовало много различных теорий, объясняющих причину их возникновения. Господствующей в настоящее время является вирусная теория.

Гипотеза вирусного происхождения рака высказана в 1903 г. (Bosc, 1903) и экспериментально подтверждена в 1908—1910 гг. (Ellermann, Bang, 1908; Rous, 1943). В 1946 г. Л. Зильбер сформулировал основные положения вирусной теории рака, которые сводились к следующему: опухолеродное действие вирусов отличается от инфекционного, вирус необходим лишь для превращения нормальной клетки в опухолевую и не существенен для дальнейшего развития опухоли. В последующем Л. Зильбером (1968) была сформулирована вирусо-генетическая теория возникновения опухолей, постулирующая интеграционный тип отношений для всех онкогенных вирусов.

В настоящее время физическая интеграция генома онкогенного вируса в геном опухолевой клетки считается неопровержимо доказанной (Зильбер и др., 1975).

Для объяснения феномена опухолеобразования у растений наиболее интересны две основные теории, касающиеся роли вирусных нуклеиновых кислот в онкогенезе. Согласно первой из них (онкогенная теория Хюбнера—Тодаро) вирусный геном (или часть его) включен в геном позвоночных в процессе эволюции и присутствует в заблокированном состоянии в нормальных клетках (Hubner, Todaro, 1969). При воздействии определенными факторами (физические и химические канцерогены) этот геном начинает функционировать и изменяет метаболизм клетки в направлении, ведущем к канцерогенезу. Такие эндогенные РНК-содержащие вирусы наиболее хорошо изучены на мышах, у которых в норме были обнаружены антигены, специфичные для лейкемии и саркомы, вызываемые вирусами С-типа (Todaro, Hubner, 1972). Гипотеза Хюбнера—Тодаро нашла экспериментальное подтверждение во многих работах (Зильбер и др., 1975).

Согласно второй теории (провирусная теория), интеграция вирусного генома происходит в результате инфекции экзогенными вирусами. Впервые экспериментально это было показано для вируса полиомы (Dulbecco, 1963), а затем многими исследователями для других вирусов. В некоторых случаях из трансформированных клеток удается выделить полный вирус (Watkins, Dulbecco, 1967). Присутствие функционирующего вирусного генома показано на клетках хомячка, инфицированных вирусом саркомы Рауса (Macpherson, 1965).

Несколько отличной от описанных является теория протовируса Темина (Temin, 1971), согласно которой, протовирус — нормальный компонент клетки, участвующий в процессе ее дифференциации. Путем многократного переноса информации протовирусного участка ядерной ДНК к РНК и обратно, с включением вновь синтезированной ДНК в наследственный аппарат клетки и перестройки нуклеотидов клетка приобретает усложненный геном. Последовательность нуклеотидов протовируса гомологична определенным участкам наследственного аппарата онкорнавирусов. В ДНК клетки в результате обратной транскрипции, а затем вставки и рекомбинации вновь образованных ДНК может образоваться полный геном опухолеродного вируса, что и позволяет обнаруживать вирусы в опухолевых тканях. В случае же вирусной инфекции в клетку вводится готовая информация, которая обеспечивает опухолевое преобразование.

Таким образом, полученный к настоящему времени обширный экспериментальный материал свидетельствует о сходстве молекулярных механизмов опухолеобразования у растений и животных по крайней мере для многих типов опухолей. Большинство исследователей полагает, что интеграцию инфицирующего генома в геном клетки хозяина у растений и животных можно считать доказанной.

Эпигенетическая теория канцерогенеза

В настоящее время наименее изучено поведение инфицирующего генетического материала после включения в клетку ДНК. Приводит ли дополнительная генетическая информация, возникающая в процессе опухолеобразования в клетке, к генетическому изменению ее или эти изменения носят эпигенетический характер, т. е. при сохранении наследственных особенностей клетки меняется выражение ее генетической информации.

Большинство авторов в настоящее время не поддерживает гипотезу о роли соматических мутаций и хромосомных нарушений в процессе опухолеобразования, так как экспериментально эти механизмы не доказаны. Эта гипотеза не состоятельна в связи с возможностью реверсии опухолевой ткани растений и животных к нормальному росту (Braun, 1974). На основе проведенных исследований (Sacristan, Wendt-Gallitelli, 1973; Kodama, 1975) заключено, что хотя хромосомные нарушения и не участвуют в инициации опухолей *Agrobacterium tumefaciens*, кариотипы нормальных и опухолевых клеток могут различаться. Эти различия, по-видимому, носят характер вторичных изменений, которые обычно сопровождают развитие животных и растительных опухолей.

Для понимания явления малигнизации клетки существенным является знание сопровождающих ее биохимических и физиологических процессов, происходящих в клетке. Хорошо известно, что для заражения растений опухолевыми вирусами и бактериями необходимо предварительное ранение ткани. Повреждение ткани существенно и для развития опухолевых процессов у животных. В результате ранения происходит усиленный синтез ДНК. В момент удвоения клеточной ДНК связь ее с белком ослабляется и создается возможность соединения с вирусной и бактериальной ДНК. Вирусы при попадании в клетку животных или растений активируют синтез ДНК и белков, в частности ферментов. Можно предположить, что вирусные гены, прямо или косвенно индуцирующие синтез клеточной ДНК, могут быть вовлечены в процессы трансформации (Braun, 1974).

В настоящее время существует ряд генетических и эпигенетических теорий канцерогенеза. Не разбирая все эти теории, остановимся на эпигенетической концепции А. Ч. Брауна, которая сформулирована им на основании исследования бактериальных опухолей растений (Braun, 1974, 1975). Согласно его теории, опухоли у растений рассматриваются как аномалии дифференциации: деление клетки в норме регулируется блокирующими системами, превращение нормальной клетки в опухолевую происходит вследствие деблокирования информационных единиц. Таким образом, изменения происходят не в самой генетической информации, а только в ее выражении. Основным аргументом этой гипотезы А. Ч. Браун считает феномен реверсии опухолевых клеток к нормальному состоянию. Это явление свойственно также и опухолям животных, причем его связывают с утратой опухолевыми клетками вирусных генов, обуславливающих трансформированное состояние. При этом в клетках прекращается синтез Т-антигенов, и они приобретают способность испытывать влияние механизмов, регулирующих их нормальный рост и деление. Это свидетельствует о том, что в трансформированной клетке действительно не происходит необратимых генетических изменений типа мутаций. Эпигенетические изменения менее стабильны, чем генетические, но они могут передаваться тысячам клеточных поколений. Однако в механизмах, выводящих животную или растительную клетку

из-под контроля организма, остается много невыясненного. Одним из важных звеньев в решении этой проблемы является изучение регуляции клеточного деления в норме и в опухолевой патологии. Предполагается, что в основе злокачественной трансформации клетки могут лежать изменения метаболизма низкомолекулярных регуляторов клеточных функций. К таким широко распространенным в природе регуляторам относятся ц-АМФ. Изучение содержания ц-АМФ в клетках показало, что злокачественная трансформация сопровождается пониженной внутриклеточной концентрацией их (Braun, 1975). Все агенты, снижающие уровень ц-АМФ, стимулируют деление клетки. Эта способность резко выражена у опухолеродных вирусов. Предполагается, что вирус действует непосредственно через подавление активности аденилатциклаз, находящихся на клеточной поверхности. Снижая уровень ц-АМФ, вирус создает условия для неограниченного их размножения. Разумеется, пока это лишь одна из гипотез, которая представляет несомненный интерес для дальнейших исследований.

Распространение бактериальных опухолей в природе

Как известно, опухоли растений, индуцируемые фитопатогенными бактериями и в первую очередь *Agrobacterium tumefaciens*, широко используются при решении одной из основных проблем современности — раскрытия механизма трансформации нормальной клетки в опухолевую. Опухолевые заболевания у растений представляют также самостоятельную проблему в связи с широким распространением их в природе, приносящим огромный вред хозяйственной деятельности человека. Агрессивность опухолевых заболеваний растений значительно возросла в последнее время, что связано с возрастающим загрязнением окружающей среды (Егсамо, 1974).

Бактериальный рак поражает более 40 семейств и распространен в Австралии (Kerr, 1969), Англии (Lelliott, 1971), Болгарии (Попова, 1973), Финляндии (Егсамо, 1974) и других странах.

В Советском Союзе *Agrobacterium tumefaciens* сильно поражает плодовые культуры (Ковешников, 1962), виноградную лозу и томаты (Горленко, 1975). Опухолевые заболевания у растений вызывают и другие бактерии: *Bacterium cerasi* (Griff., Ell.), *Pseudomonas fraxini* Wuill., *Pseudomonas savastanoi* (Smith) Stevens, *Bacterium syringae* van Hall, *Pseudomonas citri* Hase.

В Советском Союзе различные виды бактериальных опухолей поражают лесные породы деревьев, цитрусовые культуры, чайный куст, хмель, ягодные кустарники, бобовые культуры, свеклу. Дальнейшее распространение заболеваний этого рода может быть вызвано появлением новых рас микроорганизмов как более вирулентных, так и способных заражать устойчивые к существующим расам культуры.

Методы борьбы с опухолевыми заболеваниями у растений в настоящее время крайне слабо разработаны. Практическое использование получили в основном бактерицидные препараты, инактивирующие бактерию (медный купорос, хлорамин, хлорокись меди и др.). В настоящее время начинают применять также биологические препараты — антибиотики как антагонисты возбудителей опухолей (Ковешников, 1962; Попова, Гешева, 1972; Попова, 1973; Горленко, Соловей, 1973). Представляют интерес также синтетические и природные препараты, избирательно ингибирующие рост растительной опухолевой ткани. В большинстве случаев это препараты, аналогичные тем, которые использу-

ются в терапии опухолевых заболеваний человека и животных (De Ropp, 1949, 1950; Navas, 1948; Klein, Klein, 1952; Слепян, 1960; Симонеску, 1962; Исмаилова и др., 1966; Зоз и др., 1977). Однако все возможности использования этих средств до сих пор не выяснены.

ЛИТЕРАТУРА

- Блэк Л. М., 1963. Вирусные опухоли у растений. В сб.: Роль вирусов в возникновении опухолей. М.: 160—273.
- Горленко М. В., 1975. Распространение в СССР инфекционных патологических новообразований у растений. В сб.: Проблемы онкологии и тератологии растений. Л.: 27—30.
- Горленко М. В., Соловей Е. Ф., 1973. Грибы-антагонисты возбудителя бактериального рака винограда. Микология и фитопатология 7 (4) : 271—276.
- Зильбер Л. А., 1946. Вирусная теория происхождения рака. М.
- Зильбер Л. А., 1968. Вирусно-генетическая теория возникновения опухолей. М.
- Зильбер Л. А., Ирлин И. С., Киселев Ф. Л., 1975. Эволюция вирусно-генетической теории возникновения опухолей. М.
- Зоз Н. Н., Серебряный А. М., Колотенков П. В., Морозова И. С., Эквимишвили Н. И., 1977. Ингибирование роста опухолей растений N-нитрозо-N-метилмочевинной. Докл. АН СССР, сер. биол.
- Израильский В. П., 1928. Вопросы корневого рака плодовых деревьев. Сад и огород (2).
- Исмаилова С. Х., Козлов Ю. П., Гасанов Р. А., 1966. Кинетические характеристики противоопухолевой активности мономеров в культуре растительной ткани. Докл. АН АзССР 22 (7) : 74—77.
- Ковешников А. Д., 1962. Действие антибиотических веществ на опухоли томатов, вызываемые *Pseudomonas tumefaciens*. Микробиология 31 (5) : 827—831.
- Попова И., 1973. Влияние на тумориние причинена от *Agrobacterium tumefaciens* вверху растения и развитието на крушата. Градин и лазарска наука 10 (3) : 45—55.
- Попова И., Гешева Р., 1972. Биологична борба с бактериалния рак причинен от *Agrobacterium tumefaciens* (Smith et Towns.) Conn. в овощните розсадници. Градин и лазарска наука 9 (6) : 31—37.
- Рыжков В. Л., 1960. Фитоонкология. Природа 7 : 31—38.
- Симонеску К. И., 1962. Исследование в области подавления процессов развития растительных опухолей (crown-gall). Докл. АН СССР, сер. биол. 143 (1) : 239—241.
- Слепян Э. И., 1960. Опухоли растений как возможная модель в теоретической и экспериментальной онкологии. Тр. Ленингр. хим.-фарм. ин-та 12 : 345—349.
- Argk, P. A., 1937. Effect of certain enzymes and amino-acids on crown-gall tissues. Science 85 (2206) : 364.
- Beardsley, R. E., 1972. The inception phase in the crown-gall disease. Progr. Exptl Tumor Res. 15 : 1—62.
- Bosc, F. J., 1903. Les épithéliomas parasitaires. La clavelée et l'épithélioma claveleux. Zbl. Bacteriol. Orig. 34 (5) : 413—420.
- Braun, A. C., 1943. Studies of tumor inception in the crown-gall disease. Amer. J. Bot. 30 (9) : 674—677.
- Braun, A. C., White, P. R., 1943. Bacteriological sterility of tissues derived from secondary crown-gall tumor. Phytopathology 33 (2) : 85—100.
- Braun, A. C., 1947. Thermal studies on the factors responsible for tumor initiation in crown-gall. Amer. J. Bot. 34 (4) : 234—240.
- Braun, A. C., 1974. The biology of cancer. Addison-Wesley Publ. Comp. Massachusetts.
- Braun, A. C., 1975. The cell cycle and tumorigenesis in plants. Cell cycle and cell differentiation : 177—196.
- Chadha, K. C., Srivastava, B. J. S., 1971. Evidence for the presence of bacterial-specific proteins in sterile crown-gall tumor tissue. Plant Physiol. 48 (2) : 125—129.
- De Ropp, R. S., 1949. The experimental inhibition of the growth of plant tumors. Amer. J. Bot. 10 : 823—824.
- De Ropp, R. S., 1950. Some new plant-growth inhibitors. Science 112 : 500—501.
- Dulbecco, R., 1963. Transformation of cells in vitro by viruses. Science 142 (3594) : 932—936.
- Ellermann, V., Baug, O., 1908. Experimentelle Leukämie bei Hühnern. Zbl. Bacteriol. Orig. 46 (7) : 595—609.

- Ercamo, M. V., 1974. Raidan bacteeriäkänistä (*Agrobacterium tumefaciens*) ja niiden levinneisyydestä Suomessa. Mem. Soc. fauna et flora feen. 50 : 31—34.
- Grinblau, A. G. M., Veldstra, H., 1969. The influence of mitomycin C on the induction of crown-gall tumors. FEBS Letters 3 (2) : 115—117.
- Hamilton, R. H., Fall, M. Z., 1971. The loss of tumor-initiating ability in *Agrobacterium tumefaciens* by incubation at high temperature. Experimentia 27 (2) : 229—230.
- Hamilton, R. H., Chopan, M. N., 1975. Transfer of the tumor inducing factor in *Agrobacterium tumefaciens*. Biochem. Biophys. Res. Comm. 63 (1) : 349—354.
- Havas, L., 1948. Oncolithic action of some polyploidogenic agents (acenapthen, podophyllin and vitamin K) on phytocarcinomata. Arch. Biol. Hung. 11 (18) : 132—144.
- Hubner, R. J., Todaro, G. J., 1969. Oncogenes of RNA tumor viruses as determinants of cancer. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 64 : 1087—1097.
- Jensen, C. O., 1910. Von echten Geschwulsten bei Pflanzen. Deuxième Conference Intern. pour l'Etude du Cancer, Rapport, Paris : 243.
- Kado, C. J., Heskett, M. G., Langley, R. A., 1972. Studies on *Agrobacterium tumefaciens* characterization of strains 1D135 and B₆ and analysis of the bacterial chromosome transfer RNA and ribosomes for tumor-inducing ability. Physiol. Plant Pathol. 2 (1) : 47—57.
- Kado, C. J., 1974. Studies on *Agrobacterium tumefaciens*. III. A concept on the role of *Agrobacterium tumefaciens* DNA in plant tumorigenesis. Proc. of the First Intersectional Congr. of the Intern. Ass. of Microbiol. Soc. Tokyo, Sept. I : 100—130.
- Kado, C. J., Lurguin, P. F., 1976. Studies on *Agrobacterium tumefaciens*. V. Fate of exogenously added bacterial DNA in *Nicotiana tabacum*. Physiol. Plant Pathol. 8 : 73—82.
- Kerr, A., 1969. Crown-gall of stone fruit. I. Isolation of *Agrobacterium tumefaciens* and related species. Austr. J. of Biol. Sci. 22 (1) : 111—117.
- Klein, R. M., Klein, D. T., 1952. Effects of maleic hydrazide on initiation and development of tomato crown-gall tumors. Amer. J. Bot. 39 (10) : 727—730.
- Klein, R. M., Beardsley, R. E., 1957. On the role of Omega bacteriophage in formation of crown-gall tumor cells. Amer. Naturalist 91 (860) : 330—331.
- Kodama, A., 1975. Kariological studies on crown-gall tumors of the pea. Japan J. Genetics 50 (4) : 291—299.
- Korant, B. D., Pootjes, C. F., 1970. Physicochemical properties of *Agrobacterium tumefaciens* phage LV-1 and its DNA. Virol. 1970 : 48—53.
- Kovoor, A., 1967. Sur la transformation de tissus normaux de Scorsonère provoquée in vitro par l'acide désoxyribonucleique d' *Agrobacterium tumefaciens*. C. R. Acad. Sci., sér. D., Paris 266 : 1623—1626.
- Larebeke, N., Englerg, G., Holsters, M., Elsacker, S., Zaenen, J., Schilperoort, R. A., Schell, J., 1974. Large plasmid in *Agrobacterium tumefaciens* essential for crown-gall inducing ability. Nature 252 (5479) : 169—170.
- Lelliott, R. A., 1971. A survey of crown-gall in root stock feds of apple, cherry, plum and quince in England. Plant Pathol. 20 (2) : 59—63.
- Levy, S. B., 1971. Physical and functional characteristics of F-factor desoxyribonucleic acid segregated into *Escherichia coli* minicells. J. Bacteriol. 168 (2) : 300—308.
- Macpherson, J., 1965. Revision in Hamster cells transformed by Rous sarcoma virus. Science 148 (3678) : 1731—1733.
- Milo, G. E., Srivastava, B. J., 1969. RNA—DNA hybridization. Studies with the crown-gall bacteria and the Tobacco tumor tissue. Biochem. Biophys. Res. Comm. 34 (2) : 196—199.
- Parsons, C. L., Beardsley, R. E., 1968. Bacteriophage activity in homogenates of crown-gall tissue. J. Virol. 2 (6) : 651.
- Quertier, F., Huguet, T., Guille, E., 1969. Induction of crown-gall: partial homology between tumor cell DNA, bacterial DNA and the G+C-rich DNA of stressed normal cells. Biochim. Biophys. Res. Comm. 34 (1) : 128—133.
- Rous, P., 1943. The nearer causes of cancer. J. Amer. Med. Assoc. 122 : 573—581.
- Sacristan, M. D., Wendt-Gallitelli, M. T., 1973. Tumorous culture of *Crepis capillaris*. Chromosomes and growth. Chromosoma 43 : 279—288.
- Schilperoort, R. A., Meijs, W. H., Pippel, G. M., Veldstra, H., 1969. *Agrobacterium tumefaciens* cross-reacting antigens in sterile crown-gall tumors. FEBS Letters 3 : 173—176.
- Schilperoort, R. A., Sittert, M. T., Schell, J., 1973. The presence of both phage PS8 and *Agrobacterium tumefaciens* A6 DNA base sequences in A6-induced sterile crown-gall tissue cultured in vitro. Europ. J. Biochem. 33 (1) : 1—7.
- Silver, R. P., Falkow, S., 1970. Specific labelling and physical characterization of F-factor desoxyribonucleic acid in *E. coli*. J. Bacteriol. 104 (2) : 331—339.

- Smith, E. F., Townsend, C. O., 1907. A plant tumor of bacterial origin. *Science* 25 : 671—673.
- Srivastava, B. I. S., 1970. DNA—DNA hybridization studies between bacterial DNA, crown-gall tumor cell DNA and the normal cell DNA. *Life Sciences* 9 (2) : 889—892.
- Stonier, T., McSharry, J., Speitel, T., 1967. *Agrobacterium tumefaciens* Conn. IV. Bacteriophage PB2 and its inhibitory effect on tumor induction. *J. Virol.* 1 (2) : 268—273.
- Swain, L. W., Rier, J. P., 1972. Cellular transformation in plant tissue by RNA from *Agrobacterium tumefaciens*. *Bot. Gaz.* 133 (3) : 318—324.
- Temin, H. M., 1971. The provirus hypothesis: speculation on the significance of RNA-directed DNA synthesis for normal development and for carcinogenesis. *J. Nat. Cancer Inst.* 46 : 111.
- Todaro, G. J., Hubner, R. J., 1972. The viral oncogene hypothesis new evidence. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 69 : 1009—1015.
- Tourneur, J., Morel, G., 1970. Sur la présence de phage dans les tissus de crown-gall cultivés in vitro. *C. R. Acad. Sci., sér. D, Paris* 270 (23) : 2810—2822.
- Watkins, J. F., Dulbecco, R., 1967. Production of SV40 virus in heterokaryons of transformed and susceptible cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 58 (4) : 1396—1463.
- Zaenen, J., van Larebeke, N., Feuchy, H., van Montagu, M., 1974. Supercoiled circular DNA in crown-gall inducing *Agrobacterium* strains. *J. Mol. Biol.* 86 : 109—127.
- Zimmerer, R. P., Hamilton, R. H., Pootjes, C. F., 1966. Isolation and morphology of temperature *Agrobacterium tumefaciens* bacteriophage. *J. Bacteriol.* 92 (3) : 746—750.

*Институт химической физики
Академии наук СССР*

Поступила в редакцию
1/IV 1977

*Nimfa ZOZ, Margarita SAHAROVA,
Alevtina PAVLOVA, Pjotr KOLOTENKOV*

KASVAJA TEKMEHANNISMI UURIMISEST TAIMEKASVAJATE MUDELITE ALUSEL

Resüme

Artiklis on esitatud kirjandusel põhinev ülevaade loomade ja taimede kasvajate tekke-mehhanismi uurimise tulemustest ning analüüsitud raku transformatsioonimehhanismi põhiprintsiipe.

*NSV Liidu Teaduste Akadeemia
Keemilise Füüsika Instituut*

Toimetusse saabunud
1. IV 1977

*Nympha ZOZ, Margarita SAKHAROVA,
Alevtina PAVLOVA, Pyotr KOLOTENKOV*

THE STUDY OF TUMOUR GROWTH MECHANISM IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF PLANT TUMOUR

Summary

The authors present the results of researches into the molecular mechanism of tumour growth in plants and animals on a molecular level. The general principles of the transformation mechanism of the cell are indicated.

*Academy of Sciences of the USSR,
Institute of Chemical Physics*

Received
April 1, 1977