

*Aspergillus nidulans*에서 MNNG 선 처리 시의 생존도와 돌연변이 유발에 대한 Adaptive response 및 Cell stage에 따른 UV와 MNNG에 대한 치사율 조사

채 순 기

배재대학교 화학 및 생명과학부 생화학전공

Adaptive Responses on Survival and Mutagenesis during MNNG Pretreatment and Lethality to UV and MNNG at Different Cell Stages in *Aspergillus nidulans*

Suhn-Kee Chae

Department of Biochemistry, Pai Chai University, Taejeon 302-735, Korea

저농도의 MNNG가 *Aspergillus nidulans*의 생존도 및 돌연변이 유발에 끼치는 영향을 조사하였다. Nontoxic하고 submutagenic한 농도의 MNNG 선 처리는 높은 농도로 처리 시의 치사율 및 돌연변이 유발을 낮추지 못했다. 이러한 결과는 *Aspergillus nidulans*에는 MNNG 에 의한 adaptive response가 일어나지 않는다는 것을 시사하고 있다. 발아 과정의 첫 번째 체세포 분열에서, 시간별로 MNNG에 대한 치사율을 조사하고 UV에 의한 생존도와 비교하였다. UV나 MNNG 처리 시 치사율은 S 세포 시기 직전까지 증가하였다가, DNA 복제 시에는 감소함을 나타내었다. MNNG 처리 시는 UV와 달리 G2 세포시기에 치사율이 가장 높았다.

We have examined the effects of low concentrations of MNNG, alkylating agent, on survival and mutagenesis in *Aspergillus nidulans*. Pretreatments of cells with nontoxic and submutagenic doses of MNNG did not reduce the cytotoxic and mutagenic effects of exposure to a high concentration of drug. The results imply that adaptive responses on survival and mutagenesis for MNNG treatments do not occur in *Aspergillus nidulans*. In the first mitotic cell cycle during germination, the sensitivity to MNNG has been investigated at hourly time interval, and compared with that for UV irradiation. In both UV and MNNG treatments, the sensitivity increased till S cell stage, and decreased while DNA replication continued. Different from that shown for UV irradiation, lethality to MNNG reached to the maximum at G2 cell stage.

Key words : adaptive response, DNA repair, cell cycle, *Aspergillus nidulans*

I. 서론

DNA상의 strand breakage나 염기들의 손상은 adenine 또는 cytosine의 deamination으로 인한 자발적인 가수분해 및 MMS(methylmethan-sulfonate)나 MMNG(N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine)와 같은 alkylating agents 또는 4-NQO(4-nitroquinoline 1-oxide)와 같은 화학적 돌연변이원, UV light 및 X-ray 등의 물리적 돌연변이원에 의해 생성되며(Miller, 1983; Singer와 Kusmierek, 1982) 이러한 여러 돌연변이원에 의해 손상된 DNA를 회복시키는 기작들에 관하여 많은 연구들이 진행되어 왔다(Friedberg *et al.*, 1995; Prakash *et al.*, 1993; Walker, 1985). 근래에는 유전자 재조합 방법을 이용하여 DNA손상 회복에 관련되는 유전자들을 cloning함으로써 손상된 DNA를 회복하는 기작과 조절에 대한 분자적 수준에서의 이해와 생화학적 연구가 활발히 진행되고 있다. 또한 일련의 연구들은 세포의 DNA손상에 의하여 야기되는 유발 반응에 관심을 두고 있는데, *E. coli*에 있어서 DNA손상에 의해 유발되는 유전자들의 대부분은 다음 두 가지 network에 의해 조절되어진다. 그 첫째는 RecA와 LexA에 의해 조절되는 SOS network이고, 둘째는 Ada 단백질에 의해 조절되는 adaptive response network이다(Walker, 1985). SOS network는 *uvr A,B,C,D* 유전자에 의한 excision repair(Kenyon and Walker, 1981), *recA*와 *ruv* 유전자들에 의한 daughter strand gap repair, *recN*유전자에 의한 double strand break repair(Picksley *et al.*, 1984)와 *umu C,D* 유전자들에 의한 돌연변이 유발 등 DNA가 손상을 받았을 시 회복하는데 필요한 여러 유전자들의 조절 및 유발에 관여하고 있으며, adaptive response network는 alkylating agent에 의한 DNA상의 methyl, ethyl기의 직접적 제거에 관여하는 methyltransferase나 alkylation된 염기의 제거에 관여하는 *alkA* 유전자 산물인 3-mA glycosylase II의 유발을 조절하고 있다.

Adaptive response는 세포를 nontoxic한 낮은 농도의 alkylating agents에 미리 처리한 후 toxic한 높은 농도를 처리하면 세포 치사 효과나 돌연변이 유발 빈도가 감소되는 현상을 말하며 1977년 *E. coli*(Samson and Cairns, 1977)에서 처음 알려진 이래 *Bacillus subtilis*, *Micrococcus leuteus*(Ather *et al.*, 1984)와 여러 포유류 세포에서 그 현상이 알

려지고 있다. *E. coli*에 있어서 adaptive response는 alkylating agent로 인한 DNA 상의 O⁶-mG, 3-mG, 7-mG 등과 같은 손상을 O⁶-methyl guanine transferase와 3-mA glycosylase II(Cairns *et al.*, 1982)의 유발로 인해 회복되어짐을 말하며, 이는 생화학적 실험에 의해 확인되었다. 하지만, 곰팡이나 고등 진핵 생물에서의 DNA손상에 대한 유발 반응의 존재 여부는 논란의 대상이 되어 왔으며 특히 alkylating agent의한 adaptive response는 *Saccharomyces cerevisiae*(Maga and McEntee, 1985)에서 발견되고 있지 않는 점으로 미루어 모든 생물에 공통적인 반응이 아닐 것으로 추측되고 있다.

곰팡이에 있어서 DNA 회복기작은 원핵 생물이나 포유류 세포들에 비하여 아직 알려진 바가 적으나, recombination에 대한 유전학적인 분석이 용이하므로 DNA회복 기작이 결손된 많은 돌연변이 주들이 recombination 기작의 연구를 위해 분리 분석되어 왔다. 실제로 *Ustilago maydis*(Holliday, 1967), yeast(Haynes and Kunz, 1981; Prakash *et al.*, 1993), *Neurospora crassa*(Schroeder, 1970; Baker *et al.*, 1990), *Aspergillus nidulans*(Shanfield and Kaffer, 1969; Han *et al.*, 1983; Chae and Kafer, 1993)들에서 분리된 DNA손상 회복기작이 결손된 많은 돌연변이 주들이 유전학적 분석을 통해, 또한 분자생물학적 기법을 이용해 여러 유전자들이 cloning되어 DNA손상 회복기작에 대한 이해를 증가시키고 있다. DNA손상 회복기작은 돌연변이 및 recombination 과정과도 서로 복합적인 연관성이 있으며 또한 DNA복제와의 상호 작용에서도 세포의 생존율을 높여 주는 여러 가지 실험 결과들이 알려지고 있다(Friedberg, 1995). 특히 cell cycle과 관련하여 DNA 회복기작(Barale *et al.*, 1982)이나 돌연변이 유발에 대한 연구와 G1, G2 stage에서의 recombination mode(Fabre *et al.*, 1978)에 대하여 그 중요성이 알려진 바 있다.

본 실험에서는 *Aspergillus nidulans*를 이용하여 alkylating agent인 MNNG에 대한 adaptive response와 germination 시간 별로 세포 치사 효과, 돌연변이 유발 빈도를 조사하였다.

II. 재료 및 방법

1. 균주 및 배지

Aspergillus nidulans FGSC 168(*suA1adE20*)

adE20 biA1; sB3; choA1; chaA1)을 대상 균주로 사용하였다. 세포의 배양은 37°C에서 완전배지(CM)에 3일간 배양하였고 크기를 제한하기 위해서 CM에 sodium deoxycholate(Sigma Chemical Co.)를 최종 농도 500 mg/l 되게 첨가하여 사용하였다. CM은 dextrose 10 g, adenine solution 4 ml, yeast extract(Oxoid) 1.5 g, casamino acid 1.5 g, vitamine solution 10 ml를 증류수에 녹여 1 liter되게 한 후 멸균하여 minimal salt stock solution 20 ml를 넣었다. 최소배지(MM)는 dextrose 10 g, 해당되는 영양 요구물을 넣고 증류수에 녹여 1 liter되게 한 후 멸균하여 minimal salt stock solution을 20 ml 넣었다. 고형 배지를 제조할 경우 agar를 2%되도록 첨가하였다. 본 실험에서 사용한 MNNG는 Aldrich Chemical Co.에서 구입하였으며, MNNG는 이차 증류수에 녹여 사용하였다.

2. MNNG에 대한 adaptive response의 조사

FGSC 168의 포자를 수확하여 최소 액체 배지에서 1시간 활성화시킨 후 nontoxic, submutagenic한 낮은 농도 0.5, 1, 2, 5 ($\mu\text{g/ml}$)로 미리 처리하여 1시간, 2시간 또는 4시간 동안 배양한 후 toxic, mutagenic한 높은 농도 400 $\mu\text{g/ml}$ 로 30분간 처리하였다.

3. 자외선 조사 방법

0.08% Tween 80으로 무성 포자를 수확한 뒤 0.05 M cold Na-citrate buffer로 세척한 후 2×10^7 cells/ml의 농도로 멸균된 petridish에 8 ml을 넣은 뒤 magnetic bar로 돌리면서 일정 시간 자외선을 조사하였다. UV lamp는 UVP INC.(CA. 91778 USA. lamp No. 3400801) 제품을 사용하였으며 자외선 조사율은 16 $\text{erg/mm}^2/\text{sec}$ 이었다.

4. Chemical mutagen의 처리

$2-3 \times 10^7$ cells/ml의 무성포자를 최소 액체 배지에서 2시간 동안 활성화시킨 후 MNNG는 50 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 처리하였다. Mutagen처리는 세포를 0.05 M Na-Citrate buffer로 3번 세척함으로써 중단시켰다.

III. 결 과

1. MNNG 선 처리가 생존도에 미치는 효과

*A. nidulans*의 MNNG에 대한 adaptive response의 존재 유무를 조사하기 위해 bacteria, yeast

및 포유류에서 사용했던 adaptation protocol에 준하는 실험을 행하였다(Ather *et al.*, 1984; Maga and McEntee, 1985). 하지만 6시간 이상을 처리하는 protocol에 대하여, *A. nidulans*는 coenocytic fungi로 무성포자를 6시간 이상 액체 배지에서 배양하면 다핵의 균사체를 형성하므로 모든 실험은 6시간 내에 행하였다. 각 방법에 있어서 MNNG 0.5, 1, 2 ($\mu\text{g/ml}$)로 1시간(Fig. 1-A), 2시간(Fig. 2-A) 또는 4시간(Fig. 1-B)동안 선 처리 한 후 즉각적으로(Figs. 1,2-A.C), 1시간 후(Fig. 2-B) 또는 2.5시간 후(Fig. 2-D)에 400 $\mu\text{g/ml}$ 로 처리하였다. 낮은 농도의 MNNG 처리를 하지 않은 대조군에 비하여 MNNG 선 처리를 한 세포의 생존도 증가는 adaptive response의 증거로 생각 할 수 있으나 *A. nidulans*에서는 MNNG 선 처리시 처리 농도를 다르게 했을 때나, 기간을 달리 했을 때에도 또한 높은 농도를 처리하는 시기를 연기시켰음에도 불구하고 MNNG를 선 처리한 세포의 생존도 증가를 관찰할 수 없었다.

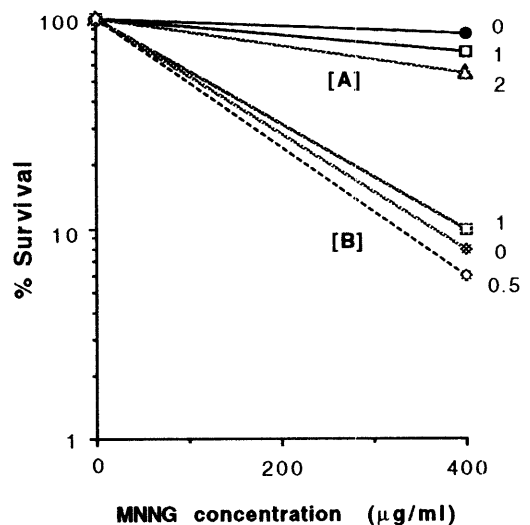


Fig. 1. Effects of MNNG pretreatment on cell survivals. FGSC 168 spore suspension was divided into five eppendorf tubes and incubated for 1h in MM broth. Then, 0.5, 1, 2 ($\mu\text{g/ml}$) MNNG was added into four tubes and incubated further for 1h (A) or 4h (B). Cells were collected and resuspended in Na-citrate buffer. Immediately, cells were challenged with 400 $\mu\text{g/ml}$ MNNG.

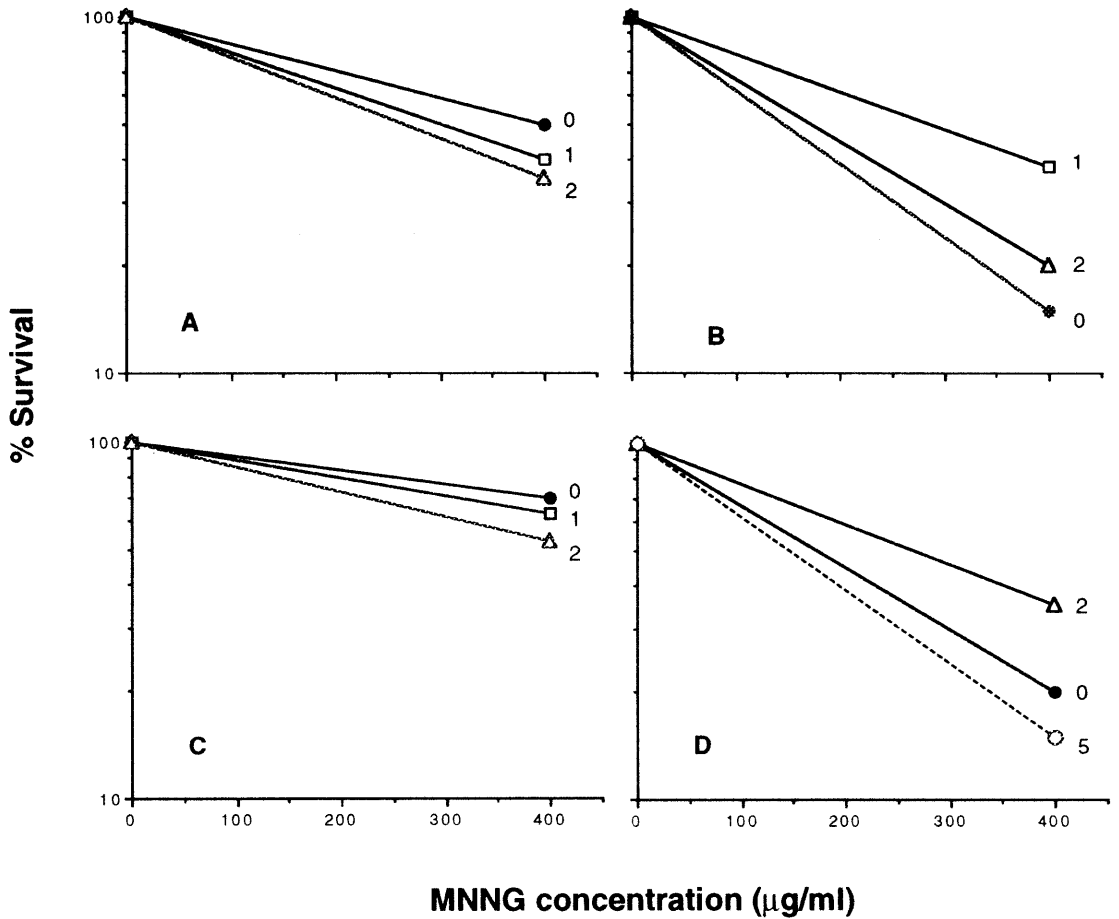


Fig. 2. Effects of MNNG pretreatment on cell survivals. After 1h germination, cells were incubated further for 2h (A, B) or 1h (C, D) with 1, 2, 5 ($\mu\text{g/ml}$) MNNG. Then, cells were challenged with 400 $\mu\text{g/ml}$ MNNG immediately (A, C), or after 1h (B) or 2.5h (D).

Table 1. Frequencies of acriflavin resistant mutation.

	Cumulative MNNG exposure ($\mu\text{g/ml}$)	Incubation time after first MNNG addition (hours)	Incubation time after first MNNG washed out (hours)	Acriflavin resistant colony/107 survivors at a challenge dose ($\mu\text{g/ml}$) for 30mins.	
				0	400
				A	0
	2	1	0	0.83	18.1
	5	1	0	1.04	24.1
B	0	0	0	0.41	19.3
	2	1	2.5	-	18.2
	5	1	2.5	-	15.6
C	0	0	0	0.31	5.17
	1	4	0	-	5.66
	2	4	0	-	4.98

2. MNNG 선 처리가 돌연변이 유발에 미치는 효과

Adaptive response의 또 다른 현상은 adapted 세포에 있어서의 돌연변이 빈도율의 감소이다 (Evensen and Seeberg, 1982; Maga and McEntee, 1985). *A. nidulans*에 있어서 MNNG에 의한 돌연변이 유발의 adaptation protocol은 생존도 조사 시 사용했던 방법과 동일하게 하였고 acriflavin 저항성 돌연변이율을 조사하기 위해 acriflavin이 0.05% 포함 된 CM에 $3-6 \times 10^7$ cells/plate 되게 접종하였다. 자발적인 acriflavin 저항성 돌연변이 빈도율은 $0.13-0.55 \times 10^{-7}$ 이었고 MNNG 선 처리 농도인 1, 2, 5 ($\mu\text{g/ml}$)의 돌연변이 빈도율은 $0.83-1.04 \times 10^{-7}$ 으로 submutagenic한 농도임을 알 수 있었다.

각 방법에 있어서 MNNG 선 처리에도 불구하고 처리하지 않은 대조군에 비해 돌연변이 빈도율의 감소는 보여지지 않았다(Table 1). 또한 MNNG에 의한 돌연변이 유발 효과는 2시간 활성화시킨 후 DNA 복제 직전에 $400 \mu\text{g/ml}$ 처리한 돌연변이 빈도율보다(Table 1.A) 5시간 후에 처리한 것(Table 1.C)에서 감소된 것을 알 수 있었다. 이것은 UV로 인한 돌연변이 유발시 DNA복제 직전에 그 빈도가 가장 높게 나타나는 결과와 연관성을 가지고 있으리라 생각되며(Han and Kang, 1985) 또한, MNNG의 alkylation은 진행되는 replication fork에 우선적으로 작용할 것이라는 사실과 일치하고 있다(Drake and Baltz, 1976; Miller, 1983). Table 1의 B는 다른 batch의 실험 결과로서 A, C와 직접적으로 비교하는 데는 적합치 않으나 A, C와 동일한 결과를 보였다.

3. 다른 세포 시기에서의 MNNG와 UV에 대한 감수성

무성 포자를 발아시킨 후 1시간 간격으로 MNNG와 UV에 의한 세포 치사 효과를 FGSC 168을 이용해 조사하였다. 세포는 최소 액체 배지에서 발아 시켰고 MNNG $400 \mu\text{g/ml}$ 를 30분간 처리하였으며, $5 \text{ erg/mm}^2/\text{sec}$ 로 3분간 자외선을 조사한 생존도 곡선과 비교하였다(Fig. 3). MNNG나 UV에 공통적으로 DNA복제가 일어나기 시작하는 2.5시간 직전에 높은 감수성을 보였으며 S stage에서는 오히려 저항성을 나타냈다. 이것은 화학적 돌연변이원이나 UV에 대한 세포의 치사율

이 DNA복제와 밀접한 관련을 맺고 있다는 것을 시사해 주고 있다. 그러나 MNNG에 대한 세포 반응은 UV에서와 달리 G2와 M stage에서 더 큰 감수성을 나타내고 있는데 이것은 postreplicational repair system이 alkylating agents에 의한 손상을 효과적으로 회복하지 못하거나, MNNG의 세포 치사 작용의 질적인 변화 또는 발아시 원형 질막의 변화로 MNNG의 흡수에 대한 상대적인 변화에 기인할 것으로 사료된다.

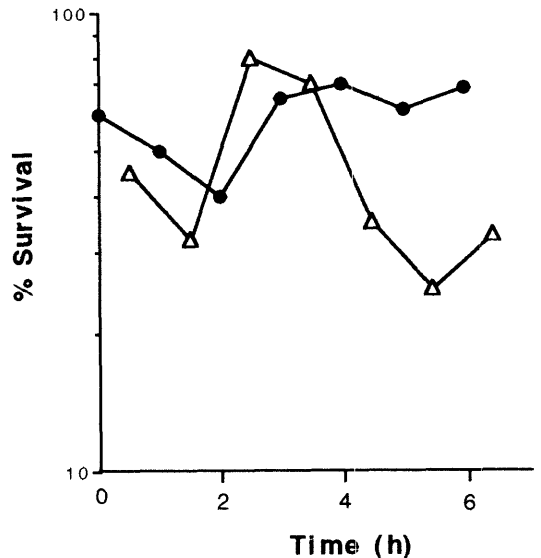


Fig. 3. Survival curves after treatment of $400 \mu\text{g/ml}$ MNNG (open triangles) and of UV (closed circles) during germination of FGSC 168. Treatments of MNNG for 30min, of UV for 3 min were carried out. UV dose was $5 \text{ erg/mm}^2/\text{sec}$.

IV. 고찰

1. DNA 손상에 대한 inducible response의 존재 유무

MNNG와 같은 alkylating agent는 돌연변이와 발암의 주원인이 되는 $\text{O}^6\text{-mG}$ 를 포함한 형태의 alkylpurine 손상을 일으킨다. 여러 bacteria에서나 포유류 세포는 DNA상의 이와 같은 부분의 methyl기를 효소의 cystein residue에 직접 전달하는 transferase와 base excision에 관여하는 glyco-

ylase를 가지고 있다. 또한 transferase나 3-mA glycosylase II의 농도는 nontoxic, submutagenic한 MNNG로 선 처리시 증가하는 현상을 보이며 실제 이런 adaptive response는 *E. coli*에 있어서 O^6 -mG transferase나 3-mA glycosylase II의 생성을 100배 이상 증가시키고 있다.

*A. nidulans*에 있어서 MNNG에 대한 adaptive response의 in vivo 실험은 bacteria나 포유류 세포에서 사용한 여러 방법을 사용하였음도 불구하고 세포 치사 효과와 돌연변이 유발에 대한 adaptation을 관찰할 수 없었다. 또한 split dose protocol을 이용한 SOS 회복 기작의 유발에 대한 in vivo 실험에서도 *A. nidulans*에서는 inducibility를 나타내고 있지 않는 것으로 밝혀지고 있어 (Han, 1986) *A. nidulans*에 있어서 DNA 손상에 대한 유발 반응은 bacteria에서 알려진 SOS network나 adaptive response network와는 다른 양상을 띄고 있다고 추측되어진다. Yeast에서도 SOS network이나 adaptive response에 대한 inducibility의 기여가 밝혀졌으며 (Maga and McEntee, 1985; Siede and Eckardt, 1984) 한편으로 MNNG, UV, 4-NQO들에 의해 유발되는 transcripts 즉 DNA damage response gene(DDR)들에 대한 연구가 시작되어 왔다 (McClanahan and McEntee, 1984; Maga and McEntee, 1985). 이런 DDR 유전자들, 즉 *DINI*, *DDR48*, *DDRA2*의 기능은 아직 알려지고 있지 않지만 *E. coli*에서의 SOS 유전자들과 비슷하게, DNA 손상에 대한 세포 반응에 관여한다고 생각되어지며 또한 MNNG, UV나 4-NQO에 의해 효과적으로 유발되므로 UV나 alkylating agents에 의한 DNA 회복기작이나 돌연변이 유발은 이런 DDR 유전자의 inducibility와 연관성이 있을 것이라는 추측을 하고 있다. 포유류 세포에 있어서의 inducibility는 자외선을 조사한 virus를 이용하여 Weigle reactivation 현상으로 간접적으로 증명하고 있으나 (Radman, 1980), Vaccinia virus나 Polio virus를 이용한 실험에서는 Weigle reactivation이 관찰되지 않으므로, DNA 손상에 대한 inducible 반응의 존재 여부는 아직 까지도 논란의 대상이 되고 있다. 따라서 *A. nidulans*에서의 DNA 손상에 대한 유발 반응과 DDR 유전자와 같은 transcripts들의 존재 유무, 또한 이런 현상과 repair, mutagenesis와의 상호 관련에 대한 직접적인 증거를 찾기 위해서는 in vitro에서의 분자 유전학적, 생화학적 실험이 수행

되어야 할 것이라고 사료된다.

2. 다른 세포 시기에서의 DNA 손상에 대한 반응 기작

곰팡이에서 포자와 균사체와는 형태적, 생리학적, 생화학적 차이가 있으며 포자의 발아에서도 생화학적 변화가 수반되어짐이 알려져 왔다 (Oliver, 1972). *A. nidulans*의 발아 과정에서 DNA 복제가 시작되는 S stage는 포자를 액체 배지에서 키우기 시작하여 150-180분 사이에 거의 동일하게 일어나며 그후 G2 stage를 거쳐 유사분열이 시작되는 M stage에 이르는데, 처음으로 두 개의 핵이 관찰되는 시간은 270-300분 사이이다 (Bainbridge, 1971). 또한 quiescent spore와 germinating spore 상태에서는 DNA 회복기작의 능력뿐만 아니라 서로 다른 기작에 의해 조절될 것이라고 생각되고 있고 특히 DNA 복제와 회복기작 및 돌연변이 유발, recombination은 상호 연관성이 클 것으로 믿고 있다. UV에 대한 감수성은 G1 stage에 있는 무성 포자에서 크게 나타났으며, S stage 직전에 극대에 이르렀다.

본 실험에서는 MNNG에 대해, 무성포자를 발아시킨 후 1시간 간격으로 세포의 감수성을 측정하였다. MNNG에 대한 감수성도 자외선과 마찬가지로 S stage 직전에 높은 감수성을 나타냈지만 자외선과는 달리 G2 stage에서 상대적으로 더 높은 감수성을 나타내었다. 이와 같은 현상에 대해서는 bacteria나 포유류 세포에서도 아직까지 보고된 바가 없는 것으로써 G2 stage에서 높은 감수성을 보이는 이유를 설명하기 위해서는, 돌연변이주들에 대해서도 일련의 실험들이 행해져야 된다고 생각되며, MMS나 4-NQO와 같은 화학적 돌연변이원에 대한 세포 시기와 연관된 이와 같은 실험도 의미를 가질 것으로 사료된다.

V. 감사의 글

본 논문은 1996년도 배재대학교 교내학술연구비 지원에 의하여 수행된 것임.

VI. 참고문헌

Ather, A., Ahmed, Z., and Riazuddin, S. (1984)

- Adaptive response of *Micrococcus luteus* to alkylating chemicals. *Nucl. Acid. Res.* 12: 2111-2126.
- Bainbridge, B.W. (1971) Macromolecular composition and Nuclear division during spore germination in *A. nidulans*. *J. General Microbiol.* 66: 319-325.
- Baker, T.I., Cords, C.E., Howard, C.A., and Radloff, R.J. (1990) The nucleotide excision repair epistasis group in *Neurospora crassa*. *Curr. Genet.* 18: 207-209.
- Barale, R., Rusciano, D., and Loprieno, N. (1982) Mutations induced by X-ray and UV radiation during the nuclear cell cycle in the Yeast *S. pombe*. *Mutation Res.* 92: 39-47.
- Cairns, J., Robins, P., Sedgwick, B., and Talmud, P. (1982) The inducible repair of alkylated DNA. *Prog Nucl. Acid. Res.* 26: 237-244.
- Chae, S-K., and Kafer, E. (1993) *uvrI* mutants defective in UV mutagenesis define a fourth epistatic group of *uvr* genes in *Aspergillus*. *Curr. Genet.* 24: 67-74.
- Drake, J.W., and Baltz, R.H. (1976) The biochemistry of mutagenesis. *Ann. Rev. Biochem.* 45: 11-39.
- Evensen, G., and Seeberg, E. (1982) Adaptation to alkylation resistance involves the induction of a DNA glycosylase. *Nature.* 296: 773-755.
- Fabre, F. (1978) Induced intragenic recombination in yeast can occur during the G1 mitotic phase. *Nature.* 272: 795-798.
- Friedberg, E.C. (1985) DNA repair. W.H. Freeman and company, New York.
- Friedberg, E.C., Walker, G.C., and Siede, W. (1995) DNA repair and mutagenesis. ASM Press, Washington, DC.
- Foote, R.S., and Mitra, S. (1983) Adaptive response of *Bacillus subtilis* to MNNG. *J. Bacteriol.* 153: 756-762.
- Han, D.M. (1986) UV repair and mutagenesis in *A. nidulans*. Ph. D. thesis, Seoul National University.
- Han, D.M., and Kang, H.S. (1985) A study on the error-prone DNA repair in *A. nidulans*: Cell lethality and mutation induced by UV radiation in germinating asexual spores. *Kor. J. Environ. Mut & Carcin.* 5(2): 53-60.
- Han, D.M., Suh, H.Y., Choi, K.H., and Kang, H.S. (1983) Isolation and characterization of UV sensitive mutant in *A. nidulans*. *Kor. J. Environ. Mut & Carcin.* 3(1): 21-33.
- Haynes, R.H., and Kunz, E.A. (1981) DNA repair and mutagenesis yeast. In: Strathern, J.N., Jones, E.W., and Broach, J.R. (eds.): the molecular biology of the Yeast *Saccharomyces*. Life cycle and inheritance. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York. pp. 371-414.
- Holliday, R. (1967) Altered recombination frequencies in radiation sensitive strains of *Ustilago maydis*. *Mutation Res.* 4: 275-288.
- Kenyon, C.J., and Walker, G.C. (1981) Expression of the *E. coli uvrA* gene is inducible. *Nature.* 289: 808-810.
- Maga, J.A., and McEntee, K. (1985) Response of *S. cerevisiae* to MNNG: mutagenesis, survival and DDR gene expression. *Mol. Gen. Genet.* 200: 313-321.
- McClanahan, T., and McEntee, K. (1984) Specific transcripts are elevated in *S. cerevisiae* in response to DNA damage. *Mol. Cell. Biol.* 4: 2356-2363.
- Miller, J.H. (1983) Mutational specificity in bacteria. *Ann. Rev. Genet.* 17: 215-238.
- Oliver, P.T.P. (1972) Conidiophore and Spore development in *Aspergillus nidulans*. *J. General Microbiol.* 73: 45-54.
- Picksley, S.M., Attfield, P.V., and Lloyd, R.G. (1984) Repair of DNA double-strand breaks in *E. coli* K12 requires a functional *recN* product. *Mol. Gen. Genet.* 195: 267-274.
- Radman, M. (1980) Is there SOS induction in mammalian cells? *Photochem. Photobiol.* 32: 823-830.
- Samson, L., and Cairns, J. (1977) A new pathway of DNA repair in *E. coli*. *Nature.* 267: 281-282.
- Schanfield, B., and Kafer, E. (1969) UV Sen-

- sitive mutants increasing mitotic crossing over in *Aspergillus nidulans*. *Mutation Res.* 7: 487-489.
- Schroeder, A.L. (1970) UV Sensitive mutants of *Neurospora*: I. Genetic basis and effect on recombination. *Mol. Gen. Genet.* 107: 291-304.
- Siede, W., and Eckardt, F. (1894) Inducibility of error-prone DNA repair? *Mutation Res.* 129: 3-11.
- Singer, B., and Kusmierek, J.T. (1982) Chemical Mutagenesis. *Ann. Rev. Biochem.* 52: 655-693.
- Walker, G.C. (1985) Inducible DNA repair systems. *Ann. Rev. Biochem.* 54: 425-457.
-