

УДК 577.123.8:577.113.4

Необъемные повреждения ДНК у человека: пути образования, репарации и репликации

А. В. Игнатов^{1,2}, К. А. Бондаренко¹, А. В. Макарова^{1*}¹Институт молекулярной генетики РАН, 123182, Москва, пл. Курчатова, 2²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра молекулярной биологии, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12

*E-mail: amakarova-img@yandex.ru

Поступила в редакцию 10.09.2016

Принята к печати 29.05.2017

РЕФЕРАТ Повреждения ДНК являются одной из основных причин нарушений репликации, возникновения мутаций и клеточной гибели. Из ДНК повреждения удаляются с помощью нескольких типов репарационных процессов. Важным механизмом преодоления репликативного блока нерепарированных повреждений служит вовлечение в репликацию поврежденной ДНК специализированных ДНК-полимераз, которые эффективно включают нуклеотиды напротив поврежденных оснований, но характеризуются низкой точностью синтеза. В обзоре рассмотрены основные типы «необъемных» повреждений, встречающиеся в геномной ДНК человека, механизмы их образования, пути репарации, а также роль специализированных ДНК-полимераз в репликации поврежденной ДНК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА повреждения ДНК, репарация, репликация поврежденной ДНК.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ АП-сайты – апуриновые/апиримидиновые сайты; АФК – активные формы кислорода; ДНКП – ДНК-полимеразы; ИРН – инцизионная репарация нуклеотидов; ПВ – прямое восстановление; спецДНКП – специализированные ДНК-полимеразы; ЭРН – эксцизионная репарация нуклеотидов; ЭРО – эксцизионная репарация оснований; 5'-дРФ – 5'-2-дезоксирибозо-5-фосфат; ФаруА – 4,6-диамино-5-формамидопиримидин; ФаруГ – 2,6-диамино-4-гидрокси-5-формамидопиримидин; 5,6-DHU – 5,6-дигидроурацил; 5-oh-U – 5-гидроксиурацил; 8-охо-G – 7,8-дигидро-8-оксогуанин; 5-oh-C – 5-гидроксицитозин; N1-me-A – N1-метиладенин; N3-me-A – N3-метиладенин; N5-me-C – 5-метилцитозин; N7-me-G – N7-метилгуанин; O⁶-me-G – O⁶-метилгуанин; SAM – S-аденозилметионин; N²-et-G – N²-этилгуанин; TG – тимидин гликоль; εA – N⁶-этенoadенин; 1,2-εG – 1,N²-этенoгуанин; 2,3-εG – N²,3-этенoгуанин; εC – 3,N⁴-этенoцитозин.

ВВЕДЕНИЕ

В ДНК живых организмов ежедневно появляется множество повреждений, которые образуются спонтанно и в результате воздействия разнообразных химических и физических факторов: свободных радикалов, ультрафиолетового и ионизирующего излучения, клеточных метаболитов и химических канцерогенов. Кроме того, повреждения могут образоваться в ходе физиологических клеточных реакций (интермедиаты при репарации ДНК, гипермутационной генезе генов иммуноглобулинов и др.).

В результате воздействия химических канцерогенов (таких, как акролеин, цисплатин, бензо[α]пирен, ароматические амины и нитрозамины) и ультрафиолетового излучения в ДНК образуются преимущественно объемные аддукты, внутринитевые и межнитевые сшивки, которые существенно нарушают

геометрию сахарофосфатного остова ДНК [1]. Эти повреждения удаляются из геномной ДНК главным образом путем эксцизионной репарации нуклеотидов (ЭРН, Nucleotide Excision Repair, NER) [2, 3]. Нерепарированные объемные повреждения в значительной степени ингибируют работу высокоточных ДНК-полимераз (ДНКП), которые специализируются на копировании геномной ДНК и руководствуются строгим геометрическим соответствием при включении нуклеотидов [4–6]. Накопление подобных повреждений в делящихся клетках ведет к остановке репликации, абберациям хромосом и гибели клеток.

Спонтанные повреждения и повреждения, образованные в ходе обменных клеточных процессов или в результате атаки свободных радикалов, представляют собой, главным образом, «необъемные» повреждения. К основным группам «необъемных»

повреждений ДНК относятся: апуриновые-апири-мидиновые сайты (АП-сайты), окисленные и некоторые алкилированные производные нуклеотидов, а также повреждения, вызванные дезаминированием азотистых оснований. Главным механизмом удаления таких повреждений является эксцизионная репарация оснований (ЭРО, Base Excision Repair, BER). Подробно механизмы ЭРО рассмотрены в нескольких последних обзорах [7–9]. «Необъемные» повреждения в меньшей степени влияют на структуру ДНК, но они тоже нарушают работу ферментов синтеза ДНК, вызывая ошибки копирования генетической информации и блоки репликации.

В настоящем обзоре мы систематизируем основные пути образования, репарации и репликации «необъемных» повреждений ДНК и рассматриваем роль специализированных ДНКП человека (спецДНКП), обеспечивающих эффективный, но часто высокоошибочный синтез поврежденной ДНК.

ПУТИ ОБРАЗОВАНИЯ И ТИПЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК

Апуриновые и апири-мидиновые сайты

Важнейшую роль в механизмах мутагенеза, вызванных повреждениями геномной ДНК, играют апуриновые и апири-мидиновые сайты (АП-сайты), которые являются самыми частыми повреждениями ДНК. За день в клетке млекопитающих в среднем появляется 9000–14000 АП-сайтов [10, 11]. Большинство АП-сайтов образуется в результате спонтанного гидролиза N-гликозидной связи дезоксирибонуклеотидов, который идет с достаточно высокой скоростью при физиологических условиях [12]. При этом скорость отщепления пуриновых азотистых оснований (апуринизация) превышает темпы гидролиза пиримидиновых более чем в 10 раз [11]. Разрыв гликозидной связи происходит и в процессе ЭРО в результате работы ДНК-гликозилаз [13]. Наконец, образование АП-сайтов является важным этапом гипермутагенеза генов иммуноглобулинов у млекопитающих [14, 15].

АП-сайты обладают одновременно высокими мутагенными и цитотоксическими свойствами. Из-за невозможности образования канонических водородных связей с АП-сайтами многие ДНКП останавливаются или включают dAMP напротив повреждения (таблица) [16–19]. Включение dAMP напротив АП-сайта энергетически наиболее выгодно [20]. В отстающей цепи АП-сайты подавляют активность ДНКП Pol δ по замещению цепи (strand displacement synthesis) в репликативном синтезе, нарушая созревание фрагментов Оказаки [21]. Нерепарированные АП-сайты приводят к остановке транскрипции, являясь причиной высокой частоты мутагенеза

у *Saccharomyces cerevisiae* [22]. У человека АП-сайты в ДНК преимущественно распознаются и расщепляются ферментом АП-эндонуклеазой АРЕ1 с образованием одноцепочечных разрывов [23, 24]. Важно отметить, что недавно выявили роль многих других белков в альтернативных путях АРЕ1-независимой репарации АП-сайтов: субъединиц белка Ku, входящего в состав ДНК-зависимой протеинкиназы (DNA-PK) [25–27], тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы I (TDP1) [28, 29] и поли(ADP-рибозо)полимеразы PARP1 [30]. Альтернативные пути удаления АП-сайтов могут служить резервными механизмами репарации повреждения. Подробно функции белков Ku и TDP1 в репарации АП-сайтов рассмотрены в обзорах [31, 32].

Окисленные производные азотистых оснований

В результате воздействия активных форм кислорода (АФК), которые образуются под влиянием ионизирующего излучения или в результате физиологических обменных процессов, в клетках происходит окисление азотистых оснований. Митохондриальная ДНК подвергается атаке АФК в гораздо большей степени, чем ядерная [33]. Разные АФК отличаются реакционной способностью. Супероксидный радикал ($O_2^{\cdot -}$) и пероксид водорода (H_2O_2) обладают слабой реакционной способностью, тогда как гидроксильный радикал (OH^{\cdot}) очень активен и повреждает все четыре основания ДНК; синглетный кислород (1O_2) атакует преимущественно остатки гуанина [34–36]. Под влиянием окислительного стресса образуется не менее ста разных типов повреждений [34]. К наиболее распространенным и биологически значимым окисленным производным азотистых оснований относятся: 7,8-дигидро-8-оксогуанин (8-охо-G), тимидингликоль (TG), 5-гидроксицитозин (5-охо-C), 2,6-диамино-4-гидрокси-5-формапидопиримидин (ФаруG) и 4,6-диамино-5-формапидопиримидин (ФаруА) (рис. 1). К появлению формапидопиримидиновых повреждений приводит раскрытие имидазольного кольца в результате атаки АФК [35, 37–39].

8-охо-G и TG относятся к одним из самых частых повреждений ДНК, вызываемых АФК. За сутки в клетке человека образуется в среднем 1000–2000 8-охо-G и до 2000 TG [35]. 8-охо-G относится к высокому мутагенным повреждениям. Большинство ДНКП напротив 8-охо-G включают dAMP за счет образования хугстиновских водородных связей, что приводит к образованию трансверсий GC–TA (таблица) [40–42]. TG является не мутагенным, но высокотоксичным повреждением, блокирующим работу ферментов репликации (таблица) [43, 44]. Механизмы снижения мутагенного потенциала окисленных производных нуклеотидов в клетке сложны и включают

альтернативные варианты удаления и коррекции поврежденных нуклеотидов.

Повреждения, вызванные дезаминированием азотистых оснований

Потеря аминогруппы азотистыми основаниями происходит в клетке спонтанно [45, 46] и при окислительном дезаминировании под действием активных форм азота (например, образующихся при воспалении) [47–49], а также ферментативным путем. Дезаминирование остатков цитозина цитидиндезаминазами и последующее удаление урацила с образованием АП-сайтов играют ключевую роль в мутагенезе при созревании вариабельных областей генов иммуноглобулинов в В-лимфоцитах млекопитающих [14, 15].

Одноцепочечная ДНК (например, реплицируемая или активно транскрибируемая) подвергается дезаминированию значительно чаще (более чем в 100 раз) по сравнению с двухцепочечной ДНК [50, 51]. Пиримидиновые основания более подвержены спонтанному дезаминированию, чем пуриновые [51, 52], однако пуриновые основания чаще подвергаются окислительному дезаминированию [53]. Наиболее часто в клетке происходит дезаминирование цитозина с образованием урацила (рис. 1). В среднем в клетке млекопитающих в день происходит дезаминирование 100–500 остатков цитозина с образованием урацила [45, 51, 54]. При дезаминировании цитозина и одновременном воздействии свободных радикалов или ионизирующей радиации могут образовываться производные урацила – 5-гидроксиурацил (5-oh-U) и 5,6-дигидроурацил (5,6-DHU) (рис. 1) [55, 56].

В геномной ДНК встречаются также продукты дезаминирования аденина (гипоксантин) и гуанина (ксантин и оксанин) (рис. 1). Частота появления гипоксантина и ксантина составляет 1–7 на каждые 10^6 нуклеотидов [57–59]. Дезаминированные азотистые основания в составе ДНК не приводят к остановке работы эукариотических ДНКП, но обладают высоким мутагенным потенциалом, генерируя точковые мутации. ДНКП эукариот включают напротив урацила dAMP, что приводит к транзициям GC–AT при последующих раундах репликации (таблица) [60]. Напротив гипоксантина ДНКП преимущественно включают dCMP, что приводит к транзиции AT–GC [61–63]. Ксантин и оксанин могут образовывать связи с тиминном, вызывая транзиции GC–AT при репликации [64].

Большой вклад в мутагенез ДНК вносит и дезаминирование 5-метилцитозина (5-me-C), в результате которого образуется тимин, что вызывает прямые транзиции GC–AT [45]. Несмотря на то, что только 3% цитозинов геномной ДНК человека метилирова-

ны, «CpG-островки», которые выполняют функцию подавления экспрессии генов, в 70–80% случаев содержат 5-me-C и являются горячими точками мутагенеза в делящихся клетках млекопитающих [65, 66].

Повреждения, вызванные дезаминированием азотистых оснований, преимущественно репарируются по пути ЭРО.

Алкилированные производные азотистых оснований

В индукции образования «необъемных» алкилированных азотистых оснований большую роль играют экзогенные химические алкилирующие агенты, которые представляют собой электрофильные соединения со сродством к нуклеофильным центрам органических молекул и включают широкий спектр веществ. Например, экзогенные алкилирующие агенты присутствуют в пищевых продуктах в виде нитрозаминов (N-нитрозодиметиламин и N-нитрозодиэтиламин, которые образуются при взаимодействии аминов и нитритов во время копчения и интенсивной термической обработки) [67, 68] и в окружающей среде в виде галогеналканов (винилхлорид, используемый в качестве сырья в производстве пластмасс, сельскохозяйственный фунгицид бромметан, хладагент хлорметан) [69–71]. Некоторые алкилирующие соединения широко используются в химиотерапии (циклофосфамид, мелфалан, бусульфан, темозоломид) [72, 73]. По механизму нуклеофильного замещения алкилирующие агенты можно разделить на соединения S_N1 -типа (мономолекулярное замещение с образованием интермедиата: азотистый иприт, N-нитрозо-N-метилмочевина) и S_N2 -типа (одностадийное бимолекулярное замещение: метилметансульфонат, диметилсульфат, бусульфан) [74, 75].

Во всех четырех азотистых основаниях обнаружено множество потенциальных сайтов для реакций алкилирования (N1, N3, N⁶, N7 в аденине, N1, N², N3, N7, O⁶ в гуанине, N3, N⁴, O² в цитозине, N3, O² и O⁴ в тимине), но все они имеют разную реакционную способность. Распространенными и биологически значимыми являются такие алкилированные производные азотистых оснований, как: N3-метиладенин (N3-me-A), O⁶-метилгуанин (O⁶-me-G), 1-метиладенин (N1-me-A), N7-метилгуанин (N7-me-G), N²-этилгуанин (N²-et-G) (рис. 1) [74–77]. Наиболее распространены такие продукты N-метилирования, как N7-me-G и N3-me-A. N7-me-G может составлять до 70–80% метилированных повреждений в ДНК.

Алкилирование азотистых оснований происходит также под влиянием эндогенных генотоксических агентов. S-аденозилметионин (SAM) является слабым алкилирующим агентом и выступает в ка-

честве донора метильной группы в реакциях трансметилирования в клетках. За сутки под влиянием SAM в клетке млекопитающих образуется, предположительно, около 4000 7-me-G, 600 3-me-A и 10–30 остатков O⁶-me-G [78, 79].

Накопление N3-me-A является цитотоксичным, поскольку N3-me-A блокирует работу ДНКП, нарушая контакты между активным центром ДНКП и атомом N3 аденина в малой бороздке ДНК (таблица) [80–82]. Изучение влияния N7-me-G на работу ДНКП затруднено из-за высокой нестабильности поврежденного основания. Метилированные остатки гуанина не ингибируют работу ДНКП I *Escherichia coli* (Pol I) [83]. Однако с использованием химически стабильного аналога N7-me-G недавно показали, что Pol β человека включает нуклеотиды напротив повреждения с низкой эффективностью и точностью (таблица) [84]. N7-me-G подвергается спонтанной депуринизации с образованием цитотоксичных АП-сайтов [75]. Кроме того, N7-me-G с открытым имидазольным кольцом (me-Фару-G) ингибирует репликацию [85, 86]. O⁶-me-G образуется преимущественно в результате воздействия на ДНК химических агентов S_N1-типа [78]. Это повреждение обладает мутагенными и канцерогенными свойствами, образуя связи с тиминном и вы-

зывая транзиции GC–AT при репликации [87–89]. O⁶-me-G может также блокировать работу некоторых ДНКП (таблица) [90, 91]. Важную роль в репарации «необъемных» алкилированных производных азотистых оснований играет не только ЭРО, но и прямое восстановление структуры оснований с помощью алкилтрансфераз и диоксигеназ [92].

К относительно необъемным повреждениям, репарация которых также обеспечивается ферментами, участвующими в репарации алкилированных азотистых оснований, можно отнести и экзоциклические повреждения азотистых оснований с этеновым кольцом: 1,N⁶-этенoadенин (εA), 1,N²-этенoгуанин (1,2-εG), N²,3-этенoгуанин (2,3-εG) и 3,N⁴-этенoцитозин (εC) (рис. 1). Их появление вызывают альдегиды, образующиеся при перекисном окислении липидов под действием свободных радикалов кислорода и азота [93, 94], а также некоторые промышленные генотоксические соединения (например, винилхлорид и уретан) [95]. Экзоциклические повреждения ДНК обладают высокими мутагенными и генотоксическими свойствами *in vitro* и *in vivo* [96–99]. 1,N⁶-этенo-группа нарушает уотсон-криковские взаимодействия и блокирует работу большинства ДНКП, включая некоторые спецДНКП (таблица) [17, 100, 101].

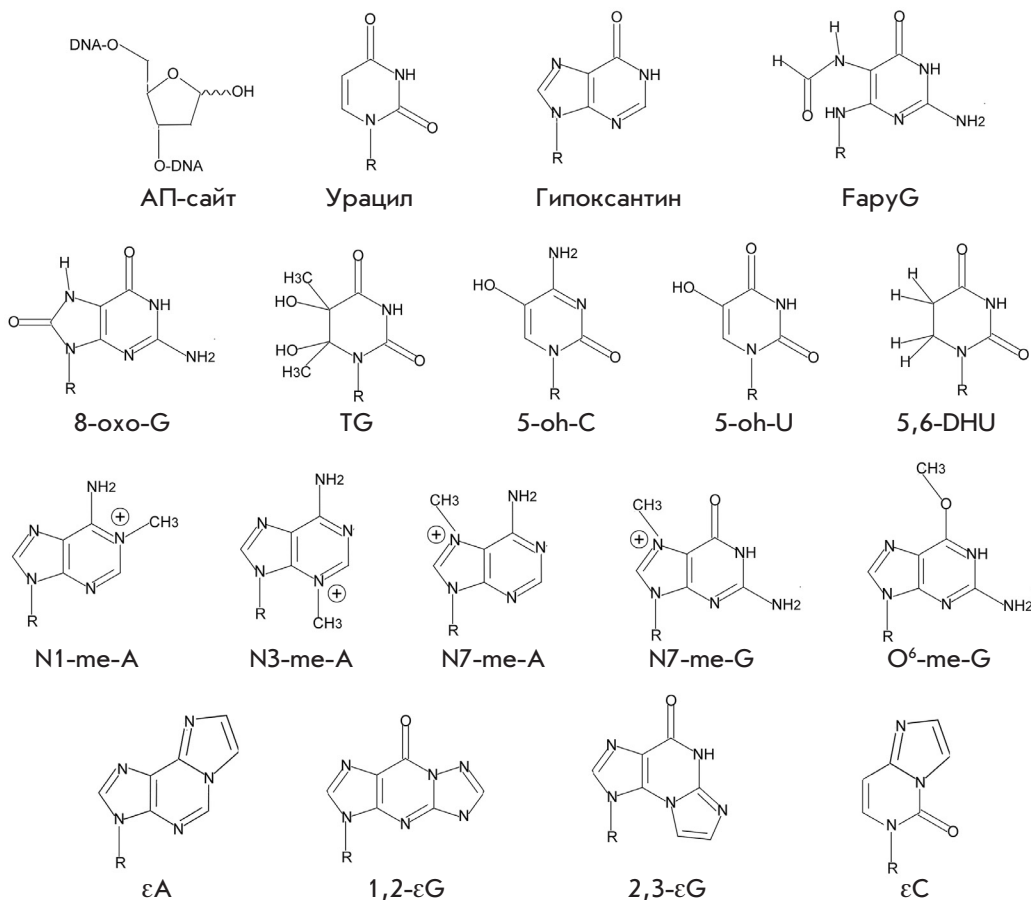


Рис. 1. Распространенные «необъемные» повреждения ДНК

РЕПАРАЦИЯ НЕОБЪЕМНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК

Экцизионная репарация оснований (ЭРО)

Основным механизмом удаления необъемных повреждений ДНК является ЭРО (рис. 2 и 3). Существует два основных пути ЭРО: «короткозаплаточный» (short-path) и «длиннозаплаточный» (long-path). В ходе «короткозаплаточного» пути происходит замещение только одного поврежденного нуклеотида, тогда как при «длиннозаплаточном» удаляются 2–8 нуклеотидов [102].

Классический путь ЭРО состоит из следующих основных этапов: 1) удаление поврежденного азотистого основания: узнавание повреждения и расщепление N-гликозидной связи с помощью специфической монофункциональной ДНК-гликозилазы с образованием АП-сайта; 2) гидролиз фосфодиэфирной связи у 5'-конца АП-сайта с образованием 3'-ОН и 5'-2-дезоксирибозо-5-фосфата (5'-дРФ) с помощью АП-эндонуклеазы; 3) удаление 5'-дРФ и заполнение бреши с помощью спецДНКП; 4) лигирование с помощью ДНК-лигазы (рис. 3) [7–9, 102].

ЭРО инициируется ДНК-гликозилазой. ДНК-гликозилазы, обладающие только гликозилазной активностью, называются монофункциональными (например, урацил-ДНК-гликозилаза UNG, N-метилпурин-ДНК-гликозилаза MPG, NEIL3) [103–105]. В этом случае АП-сайт расщепляет АП-эндонуклеаза APE1 [23, 106]. Однако ряд ДНК-гликозилаз обладают одновременно ДНК-гликозилазной и АП-лиазной активностями: OGG1 (слабая АП-лиазная активность), NEIL1, NEIL2 и NTH1. Такие ДНК-гликозилазы называются бифункциональными, они не только удаляют поврежденное основание, но и гидролизуют цепи ДНК с 3'-конца АП-сайта с образованием 3'- α,β -ненасыщенной альдегидной группы (3'- α,β -4-гидроксипентен-2-аль) (NTH1 и OGG1) или 3'-фосфата (NEIL1 и NEIL2) [103–105]. В удалении 3'-альдегидной группы и 3'-Р участвуют APE1 (3'-фосфодиэстеразная активность) и полинуклеотидкиназа/фосфатаза PNKP (3'-фосфатазная активность) соответственно [107–109].

В большинстве случаев повреждения удаляются в ходе «короткозаплаточного» пути ЭРО. Важную роль в регуляции работы ферментов при этом играет белок XRCC1 (белок, входящий в группу комплементации, которая обуславливает чувствительность клеток к рентгеновскому излучению), выполняющий структурную и координирующую функции [110, 111]. Однако в ряде случаев ЭРО идет по «длиннозаплаточному» пути, в котором функцию координации работы ферментов играют белок скользящего зажима PCNA (ядерный антиген пролиферирующих клеток)

и белок-«погрузчик» RFC (фактор репликации C) [112]. Механизмы выбора пути ЭРО до конца не ясны. Предположительно, «длиннозаплаточный» путь может быть выбран в S-фазе в активно делящихся клетках [113] или когда удаление 5'-дРФ затруднено (например, в случае аналогов АП-сайта).

Основной ДНКП, которая осуществляет репаративный синтез ДНК при ЭРО у млекопитающих, является Pol β X-семейства. Pol β обладает одновременно 5'-дРФ-лиазной активностью и способна не только эффективно застраивать брешь, но и удалять 5'-дРФ, образованный после расщепления АП-сайта APE1 [114]. Три другие ДНКП, Pol λ X-семейства, Pol ι Y-семейства и Pol θ A-семейства, также обладают 5'-дРФ-лиазной активностью и, предположительно, могут участвовать в ЭРО некоторых повреждений ДНК или при снижении активности Pol β [115–118]. В «длиннозаплаточном» пути ЭРО могут принимать участие также высокоточные репликативные Pol δ и Pol ϵ [119]. Pol β , Pol δ или Pol ϵ ведут синтез с замещением цепи ДНК (strand displacement synthesis), содержащей повреждение. В результате образуется флэп-структура из трех цепей ДНК, одна из которых имеет «свисающий» одноцепочечный 5'-участок, который отщепляет «флэп»-эндонуклеаза FEN1 [120]. Сшивание цепей ДНК при «короткозаплаточном» пути осуществляет ДНК-лигаза III (LIG3 α), [121], а при «длиннозаплаточном» – ДНК-лигаза I (LIG1) [122].

Существует более 10 разных ДНК-гликозилаз человека, которые специализируются на узнавании разных типов повреждений ДНК [103, 104]. Во многих случаях одно повреждение могут распознавать несколько ДНК-гликозилаз.

Удаление остатков урацила происходит преимущественно в результате ЭРО с помощью монофункциональных урацил-ДНК-гликозилаз с образованием АП-сайтов. У млекопитающих обнаружено пять урацил-ДНК-гликозилаз, что подчеркивает особую роль дезаминирования цитозина в мутагенезе и цитотоксичности. У человека известны два варианта урацил-ДНК-гликозилазы, кодируемых геном UNG: UNG1 и UNG2. Изоформы образуются в результате альтернативного сплайсинга и считывания транскриптов с альтернативных промоторов. В репарации повреждений U:A ядерной ДНК участвует UNG2, тогда как UNG1 осуществляет репарацию остатков урацила в митохондриальной ДНК [123–125].

SMUG1 (одноцепочечная селективная монофункциональная урацил-ДНК-гликозилаза), предположительно, является резервной урацил-ДНК-гликозилазой, участвующей также в удалении 5-гидроксиметилурацила и окисленных пиримидинов [126, 127]. UNG1 и UNG2 удаляют остатки урацила из одноцепочечной и двухцепочечной ДНК, тогда

как SMUG1 обладает высокой активностью на одноцепочечной ДНК [128]. «Мисматч»-специфичные тимин-ДНК-гликозилаза (TDG) и метил-СрG-связывающий белок 4 (MBD4) участвуют в репарации U и T, спаренных с G, в том числе при репарации дезаминированных N5-me-C СрG-островков, участвуя в деметилировании ДНК и эпигенетической регуляции работы генов [129–132].

Репарацию окисленных производных азотистых оснований осуществляют преимущественно бифункциональные ДНК-гликозилазы. Основной ДНК-гликозилазой, обеспечивающей репарацию 8-охо-G в ходе ЭРО, является OGG1 [133, 134]. Существует несколько изоформ OGG1, образующихся в результате альтернативного сплайсинга. Изоформа 1a обнаруживается преимущественно в ядре, тогда как изоформа 2a – в митохондриях [135, 136]. Другая ДНК-гликозилаза, NEIL1, также участвует в репарации 8-охо-G, хотя и обладает менее выраженной активностью [137, 138].

В репарации различных окисленных производных пиримидиновых нуклеотидов участвуют ДНК-гликозилазы NTH1 и NEIL1 [138–143]. NEIL2 участвует в репарации окисленных продуктов цитозина (5,6-DHU, 5-oh-U, 5-oh-C) [144]. NEIL3 может распознавать и удалять разные окисленные производные азотистых оснований, включая TG и Фарупуриновые повреждения, но функции фермента еще мало изучены [145, 146]. OGG1 и NTH1 удаляют повреждения в двухцепочечной ДНК, тогда как NEIL1, NEIL2 и NEIL3 эффективно работают на одноцепочечных ДНК-матрицах, предположительно, участвуя в репарации окисленных азотистых оснований в ходе репликации и транскрипции [147–150].

В репарации алкилированных пуриновых азотистых оснований в ходе ЭРО участвует N-метилпурин-ДНК-гликозилаза MPG (также известная как N-алкиладенин-ДНК-гликозилаза и 3-метиладенин-ДНК-гликозилаза AAG, MAG). MPG обладает очень широкой субстратной специфичностью, участвуя в распознавании и удалении N3-me-A, N7-me-G, N1-me-T, εA, 1,2-εG [151–155]. Кроме алкилированных азотистых оснований, MPG участвует в репарации повреждений, вызванных дезаминированием пуриновых азотистых оснований (гипоксантина, ксантина, оксанина) [152, 153, 156, 157]. Особенности структуры активных центров ДНК-гликозилаз, влияющие на распознавание разных типов повреждений, рассмотрены в обзоре [104].

ЭРО в коррекции нуклеотидов, спаренных с поврежденными основаниями ДНК

Интересны механизмы предотвращения возникновения мутаций и коррекции повреждений с помощью

«мисматч»-специфичных ДНК-гликозилаз, участвующих в удалении неповрежденных азотистых оснований, спаренных с поврежденными нуклеотидами. Например, MUTYH аденингликозилаза узнает аденин в паре с 8-охо-G [158, 159]. Удаление dAMP и его замена на комплементарный dCMP предотвращает трансверсии при последующих раундах репликации. Процесс коррекции пары A:8-охо-G реконструирован *in vitro* с помощью MUTYH, APE1, Pol λ и ДНК-лигазы I в присутствии PCNA, RPA и FEN1 [159]. В сходном механизме удаления тимина, некомплементарно спаренного с цитозиновыми и гуаниновыми основаниями, содержащими экзоциклические повреждения с этеновым кольцом, участвует ДНК-гликозилаза TDG [160].

Инцизионная репарация нуклеотидов (ИРН)

Альтернативным путем удаления повреждений с участием АП-эндонуклеаз является инцизионная репарация нуклеотидов (ИРН, Nucleotide Incision Repair, NIR) (рис. 2) [161, 162]. В этом процессе удаление поврежденного нуклеотида происходит без участия ДНК-гликозилаз и без образования потенциально мутагенных промежуточных продуктов – АП-сайтов. APE1 разрезает ДНК с 5'-конца поврежденного нуклеотида, оставляя неповрежденный 3'-конец свободным для ДНКП. Оставшийся поврежденный нуклеотид может затем удаляться «флэп»-эндонуклеазой FEN1. *In vitro* Pol β и LIG1 застраивают брешь и зашивают цепь ДНК [163]. Первоначально, роль ИРН была продемонстрирована для окисленных нуклеотидов ДНК. APE1 может распознавать и участвовать в удалении TG, 5,6-дигидропиримидинов и 5-гидроксипиримидинов [161, 164]. Недавно было показано, что ИРН может быть альтернативным путем репарации и других «необъемных» повреждений: урацила [165], εA и εC [164].

Прямое восстановление структуры ДНК (ПВ)

В удалении ряда «необъемных» повреждений также участвуют ферменты, способные непосредственно восстанавливать структуру азотистых оснований (рис. 2). К таким ферментам относятся диоксигеназы (окислительные деметилазы) семейства AlkB и алкилтрансферазы, участвующие в репарации алкилированных азотистых оснований ДНК [166]. Диоксигеназы осуществляют окислительное деметилирование поврежденных азотистых оснований, используя катализируемый Fe(II) механизм окисления алкильных групп молекулярным кислородом [167]. У человека обнаружено восемь гомологов AlkB *E. coli* (ALKBH1–8). Диоксигеназы ALKBH2 и ALKBH3 играют ключевую роль в деметилировании N1-me-A, N3-me-C, εA, алкилированных оснований тимина [168–170].

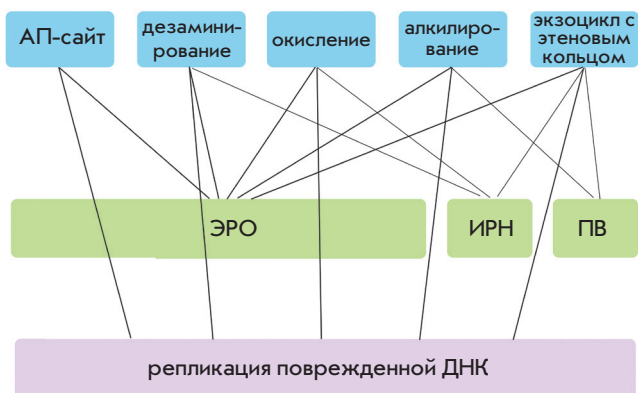


Рис. 2. Основные пути репарации «необъемных» повреждений ДНК у человека

O⁶-алкилгуанин-ДНК-трансфераза человека (AGT или MGMT) участвует в репарации O⁶-me-G и O⁴-me-T, а также распознает и удаляет целый ряд относительно объемных алкильных групп O⁶-модифицированных азотистых оснований [171–173]. AGT необратимо связывает метильные группы, используя тиольную группу цистеина в качестве акцептора (S_N2-механизм реакции) [174, 175].

РЕПЛИКАЦИЯ ПОВРЕЖДЕННЫХ УЧАСТКОВ ДНК СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМИ ДНК-ПОЛИМЕРАЗАМИ

Далеко не все повреждения могут быть быстро удалены из генома ферментами репарации. Большое количество нерепарированных повреждений нарушают работу высокоточных репликативных ДНКП Pol α, Pol δ и Pol ε (таблица), блокируют репликацию, что приводит к остановке клеточного цикла, хромосомной нестабильности или гибели клеток. Важнейшим механизмом преодоления репликатив-

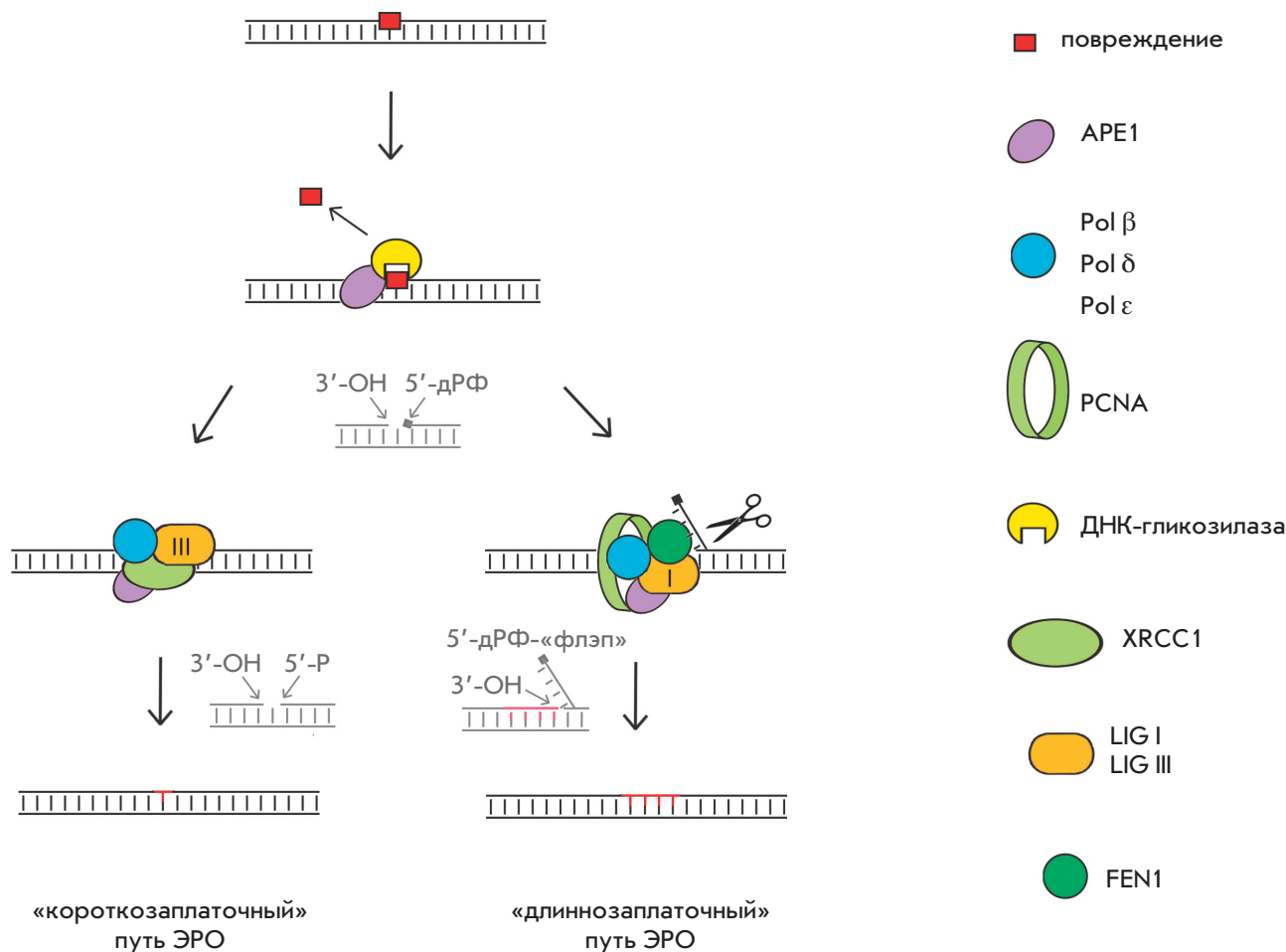


Рис. 3. «Короткозаплаточный» и «длиннозаплаточный» пути ЭРО у человека

ного блока служит вовлечение в репликацию поврежденной ДНК спецДНКП, которые относятся к разным семействам и специализируются на репликации разных повреждений (*рис. 2 и 4, таблица*). В клетках человека ключевую роль в репликации через «необъемные» повреждения ДНК играют Pol ι , Pol η , Pol κ , Rev1 Υ -семейства и Pol ζ Ψ -семейства [176–179]. Для эффективной работы спецДНКП объединяются в мультисубъединичные комплексы (мутасомы, или транслесомы), состоящие из ДНКП и белков, выполняющих структурные и регуляторные функции и участвующих в координации работы комплекса (*рис. 4*). СпецДНКП обладают активным центром, нетребовательным к структуре матрицы, и эффективно включают нуклеотиды напротив повреждений. В то же время вследствие «толерантности» активного центра, использования неканонических водородных связей при включении нуклеотидов и отсутствия 3'-5'-корректирующей активности эти ферменты характеризуются низкой точностью синтеза ДНК и сами служат источником мутаций в организме [180].

Роль Pol ι , Pol η и Pol κ в репликации поврежденной ДНК

ДНКП Υ -семейства Pol ι , Pol η и Pol κ – это одно-субъединичные ферменты, обладающие очень низкой точностью синтеза (10^{-1} – 10^{-4}) и низкой процессивностью [181–186]. Pol η и Pol ι являются ДНКП-«инserterами» (ДНКП-«инserter» – ДНКП, которая ограничивается включением только одного или нескольких нуклеотидов напротив поврежденного участка). Основная функция Pol η в клетке состоит в эффективной и точной репликации через фотопродукты (тимин-тиминовые циклобутановые димеры) и защите клеток от ультрафиолетового излучения [187, 188]. Тем не менее, Pol η эффективно включает нуклеотиды напротив некоторых других «необъемных» повреждений (*таблица*) [82, 89, 187, 189–196]. Например, Pol η с высокой эффективностью осуществляет синтез напротив АП-сайтов, включая dAMP и dTMP [189, 196], а также окисленных азотистых оснований, преимущественно включая корректные нуклеотиды напротив 8-охо-G и TG, [192, 193, 195], играя важную роль в защите клеток от наиболее распространенных цитотоксичных и мутагенных повреждений.

Pol ι эффективно включает нуклеотиды с разной точностью напротив целого ряда «необъемных» повреждений ДНК: АП-сайтов [189, 196–199], урацила и его производных [200], 8-охо-G [201], N3-me-A [190, 202], O⁶-me-G [203], 1,2-εG [204], εA [205, 206] (*таблица*). Во многих случаях важную роль в эффективном синтезе через повреждения играет способность Pol ι

к образованию неканонических водородных связей при спаривании нуклеотидов. Например, Pol ι использует хугстиновские взаимодействия при включении нуклеотидов напротив εA, этеновое кольцо которого делает невозможным образование уотсон-криковских водородных связей [206]. Использование хугстиновских взаимодействий Pol ι показано и при включении dNMP напротив O⁶-me-G, метильная группа которого экспонирована в большую бороздку ДНК [203].

Необычной особенностью Pol ι является преимущественное включение dGMP напротив тимина, урацила и производных урацила в матричной ДНК [184, 185, 200, 207]. Это свойство может играть важную роль в снижении мутагенного потенциала дезаминированных остатков цитозина и 5-me-C [200]. Включение dGMP напротив T матричной ДНК стабилизируется уникальной водородной связью, которая образуется непосредственно между N²-атомом dGTP и Gln59 в активном центре Pol ι [208]. С достаточно высокой эффективностью Pol ι включает нуклеотиды напротив АП-сайтов, являясь также одной из немногих ДНКП, которая включает напротив этого повреждения преимущественно не dAMP, а dGMP или dTMP [189, 196, 198, 199].

Основной функцией Pol κ в клетке считается синтез через гуаниновые дезоксирибонуклеотиды, содержащие химические группы в положении N², образующиеся под действием канцерогенов. К ним относятся как крупные повреждения [209–211], так и относительно «необъемные»: 1,2-εG и 2,3-εG (*таблица*) [96, 212]. Pol κ также с высокой эффективностью и точностью осуществляет репликацию матричной ДНК с TG [213].

Поскольку Pol η и Pol ι не всегда могут осуществить удлинение праймера после включения нуклеотида напротив поврежденного основания, дальнейший синтез после поврежденных участков, в том числе от некоплементарных концов праймеров, обеспечивает ДНКП-«экстендер» (ДНКП-«экстендер» – ДНКП, которая продолжает синтез после повреждения). В отличие от Pol η и Pol ι , Pol κ с достаточно высокой эффективностью продолжает синтез от некоплементарных концов праймеров [214, 215] и, предположительно, в ряде случаев может выполнять функцию ДНКП-«экстендера», в том числе способствуя закреплению мутаций. Однако ключевая роль в продолжении репликации после поврежденных участков принадлежит ДНКП Ψ -семейства Pol ζ [197, 216].

Роль Pol ζ и Rev1 в репликации поврежденной ДНК
Pol ζ состоит из четырех субъединиц: каталитической Rev3 и регуляторных Rev7, p50 и p66 [217–219].

Эффективность и точность репликации «необъемных» повреждений ДНКП человека

Повреждение	ДНКП	Эффективность репликации	Преимущественное включение нуклеотидов	
АП-сайт	Репликативные ДНКП			
	Pol α	+ [18, 189]	dAMP [18] dAMP ≈ dTMP [189]	
	Pol δ	+ [17]; +++ [189] (Pol δ/PCNA); подавляет активность по замещению цепи [21]	dAMP [189]	
	Pol ε	- [16]		
	спецДНКП			
	Pol η	+++ [189, 191] ++++ [194, 196]	dAMP [191, 192, 196] dAMP ≈ dTMP [189] dAMP ≈ dGMP [194]	
	Pol ι	++ [189, 197, 199] ++++ [196] и в кооперации с ScPol ζ [197]	dTMP [189, 196] dGMP [197, 198, 199]	
	Pol κ	+ [189, 196]	dCMP ≥ dAMP [189] dAMP [196]	
	PrimPol	- [233, 237, 242]; + [238]; +++++ [234]	dAMP ≈ делеции [238] делеции [234]	
Дезаминирование	U	Репликативные ДНКП		
		Pol δ	++++ [60] (ScPol δ)	dAMP [60] (ScPol δ)
		Pol ε	++++ [60] (ScPol δ)	dAMP [60] (ScPol δ)
		спецДНКП		
		Pol ι	++++ [200] (U, 5-oh-U и 5,6-DHU)	dGMP напротив U, 5-oh-U и 5,6-DHU [200]
		PrimPol	++++ [237]	dAMP [237]
	гипоксантин	Репликативные ДНКП		
		Pol α	+++ [62]	dCMP [62]
		спецДНКП		
		Pol η	++++ [62]	dCMP [62]
	Pol κ	++++ [62]	dCMP [62]	
Окисление	8-охо-G	Репликативные ДНКП		
		Pol α	+ [40]	dAMP [40]
		Pol δ	+ [17, 40]	dAMP [40]
		спецДНКП		
		Pol η	++++ [195, 201] и [193] <i>in vivo</i> +++ [42]	dCMP [195] dAMP ≈ dCMP [42] dAMP [201]
		Pol ι	+ [198]; ++ [201]; +++++ [200]	dCMP [199–201]
		Pol κ	+++ [201]	dAMP [201]
	PrimPol	++++	dCMP [236, 240]	
	TG	Репликативные ДНКП		
		Pol α	- [44, 192]	dAMP [192]
		спецДНКП		
		Pol η	+++ [192]	dAMP [192]
		Pol ι		
		Pol κ	++++ [213] ++++ в кооперации с Pol ζ <i>in vivo</i> [222]	dAMP [213, 222]
PrimPol		- [233]		

Алкилирование	N3-me-A	Репликативные ДНКП		
		Pol α	- [82]	dAMP [82]
		Pol δ	- [82]	
		спецДНКП		
		Pol η	++++ [82]	dTMP ≈ dAMP [82]
		Pol ι	+ [82, 202]	dTMP ≈ dAMP [82]
	Pol κ	+++ [82, 202]	dTMP [82]	
	O ⁶ -me-G	Репликативные ДНКП		
		Pol α	+++ [90, 91]	
		Pol δ	+++ [17]; +++++ [87]	dCMP ≈ dTMP [87]
		спецДНКП		
		Pol η	+ [90]; +++++ [87, 89]	dCMP ≈ dTMP [87, 89]
		Pol ι	++ [87, 203]	dTMP [87, 203]
	Pol κ	+++ [87]	dCMP ≈ dTMP [87]	
	εA	Репликативные ДНКП		
		Pol δ	- [17, 100]	
		спецДНКП		
		Pol η	+++ [100]	dTMP [100]
Pol ι		++ [205, 206]; ++++ в кооперации с дрожжевой Pol ζ [206]	dTMP с Mg ²⁺ и dCMP с Mn ²⁺ [205] dCMP ≈ dTMP [206]	
Pol κ		+ [100]	dTMP и делеции [100]	

Эффективность репликации:

- - ингибирование;

+ - низкая;

++ - включает нуклеотиды напротив повреждения, но продолжение репликации затруднено;

+++ - умеренная;

++++ - высокая.

Четырехсубъединичный комплекс Pol ζ человека впервые был выделен в 2014 году [218], и исследования репликации через «необъемные» повреждения ДНК с участием Pol ζ еще не проведены. Препараты Pol ζ из *S. cerevisiae* с высокой эффективностью продолжают синтез ДНК от некоплементарных концов праймеров и праймеров, спаренных с повреждениями [215, 220].

С участием дрожжевого фермента показано также, что Pol ζ кооперируется с Pol ι человека или Pol η дрожжей для эффективной репликации через АП-сайты [215, 221], с Pol κ для высокоточной репликации напротив TG [222] и Pol ι для эффективной репликации напротив εA [206]. В отличие от ДНКП Υ-семейства, функции которых взаимозаменяемы, потеря каталитической активности Pol ζ в клетках млекопитающих является летальной, что указывает на роль Pol ζ в репликации большого числа эндогенных повреждений ДНК [223, 224].

Предполагается, что другой белок Υ-семейства, Rev1, обладает слабой ДНК-полимеразной активностью (преимущественно включает dCMP при синтезе

ДНК напротив G в матричной ДНК), но играет важную структурную и регуляторную роли при сборке мутасомы [177]. Rev1 одновременно содержит сайты связывания с ДНКП Υ-семейства Pol ι, Pol η, Pol κ (через RIR-мотив в Pol ι, Pol η, Pol κ) [225–227] и несколькими субъединицами Pol ζ [228–230]. Rev1 также взаимодействует с неубиквитинилированным и моноубиквитинилированным фактором процессивности PCNA [231, 232]. Наличие множества сайтов связывания с ДНКП и факторами репликации позволяет координировать работу ферментов репликации и своевременно обеспечивать переключение синтеза с высокоточных ДНКП на спецДНКП и с ДНКП-«инserterа» Υ-семейства на процессивную Pol ζ (рис. 4). Однако детальный механизм работы мутасомы в рамках двухполимеразной модели репликации понятен не до конца.

Роль PrimPol в репликации поврежденной ДНК

В 2013 году была открыта спецДНКП нового типа – праймаза-полимераза PrimPol, которая обладает одновременно ДНК-полимеразной и праймазной

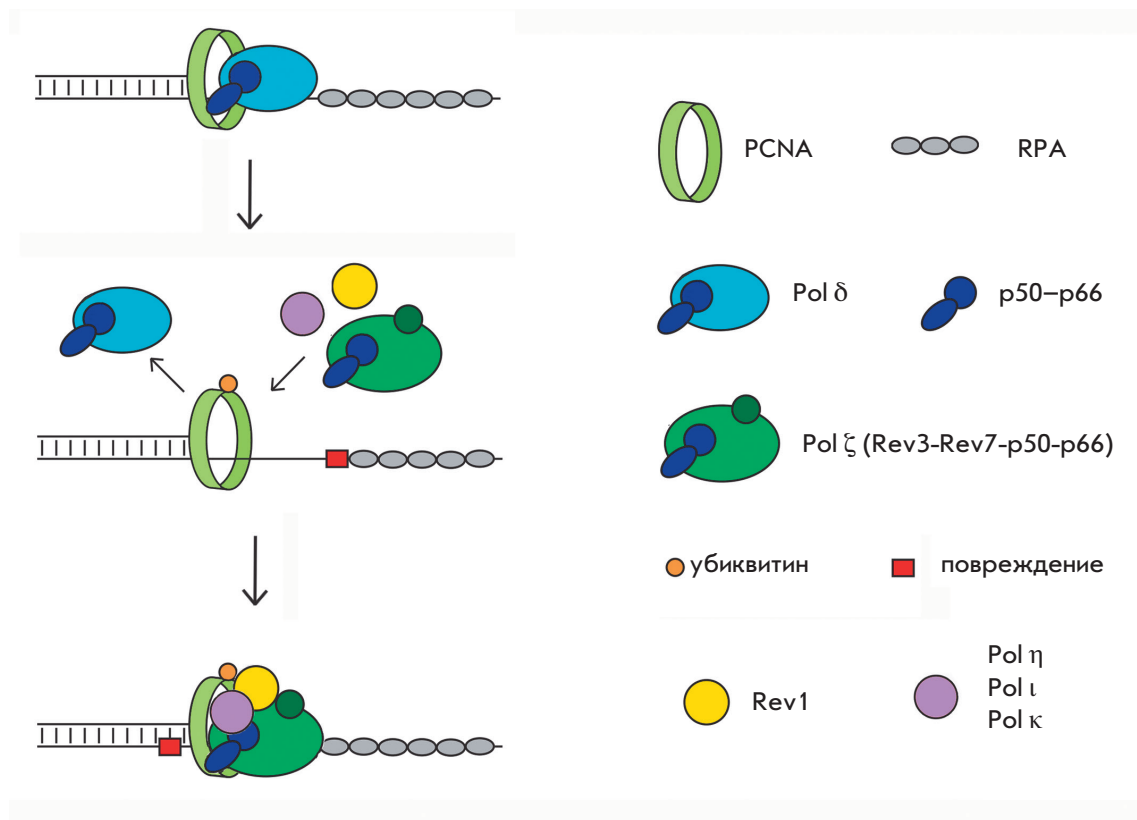


Рис. 4. Репликация поврежденной ДНК с участием спецДНКП у человека

активностями, но отличается от Pol α -праймазы способностью к инициации синтеза ДНК с использованием dNMP [233–235]. PrimPol не относится ни к одному из семейств известных ДНКП эукариот, а принадлежит АЕР-семейству праймаз [236]. Нокаут гена *PRIMPOL* не только вызывает чувствительность клеток к повреждениям ДНК [233], но и замедляет скорость движения репликативной вилки в отсутствие экзогенных повреждающих факторов [237]. PrimPol эффективно включает нуклеотиды напротив некоторых «необъемных» повреждений ДНК (например, точный синтез напротив 8-охо-G) (таблица) [234, 238], но предполагается, что основной функцией PrimPol может быть реинициация репликации после поврежденных участков ДНК [239]. Активность PrimPol, в отличие от большинства ДНКП человека, не стимулируется PCNA [240], но активируется белком PolDIP2 [241]. PrimPol обнаруживается не только в ядре, но и в митохондриях [234] и активируется митохондриальной хеликазой Twinkle [242].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе эволюции у живых организмов выработались механизмы, обеспечивающие эффективную защиту от генотоксичности повреждений ДНК.

К ним относятся как механизмы удаления поврежденных оснований и восстановления первоначальной структуры ДНК (репарация), так и механизмы, обеспечивающие толерантность клеток к повреждениям ДНК без их удаления (синтез через поврежденные участки). Ключевую роль в репарации «необъемных» повреждений ДНК играют ЭРО и целый ряд ДНК-гликозилаз, обладающих субстратной специфичностью по отношению к разным типам повреждений. В последние годы были открыты альтернативные механизмы репарации «необъемных» повреждений ДНК (ИРН, прямое восстановление структуры ДНК с помощью диоксигеназ, АРЕ1-независимая репарация АП-сайтов и др.). Показано, что пути репарации в клетке перекрываются и дублируют функции друг друга. Небольшое число повреждений, которое может оставаться в геномной ДНК, часто приводит к остановке работы высокоточных репликативных ДНКП и переключению на репликацию с участием спецДНКП. Недавно был открыт новый механизм преодоления блоков репликации, вызванных повреждениями ДНК – реинициация репликации после повреждений ДНК с участием ДНК-полимеразы и праймазы PrimPol. Множественность механизмов репарации и репликации поврежденной ДНК обеспечивает высокую за-

щиту клеток от цитотоксического и мутагенного воздействия повреждений.

Накопление «необъемных» повреждений в результате нарушения работы ферментов репарации и репликации приводит к развитию многих заболеваний человека, прежде всего, онкологических. Связь нарушений функции ферментов репарации и репликации с болезнями человека рассмотрена в обзорах [243–246]. Поиск эффективных способов регуляции активности ферментов репарации и репликации является

перспективным направлением, которое может привести к созданию новых терапевтических подходов. ●

Авторы выражают благодарность А.В. Кульбачинскому за ценные дискуссии и помощь в подготовке рукописи. Обзор подготовлен при поддержке Президиума РАН (МКБ, Новые группы), РФФИ и Правительства Москвы (15-34-70002-мол_a_мос и 15-04-08-398-а), фонда «Династия» и стипендии Президента РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Geacintov N.E., Cosman M., Hingerty B.E., Amin S., Broyde S., Patel D.J. // *Chem. Res. Toxicol.* 1997. V. 10. № 2. P. 111–146.
- Скосарева Л.В., Лебедева Н.А., Лаврик О.И., Речкунова Н.И. // *Молекуляр. биология.* 2013. Т. 47. № 5. С. 731–742.
- Kamileri I., Karakasilioti I., Garinis G.A. // *Trends. Genet.* 2012. V. 28. № 11. P. 566–573.
- Hsu G.W., Huang X., Luneva N.P., Geacintov N.E., Beese L.S. // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. № 5. P. 3764–3770.
- O'Day C., Burgers P.M., Taylor J.S. // *Nucleic Acids Res.* 1992. V. 20. № 20. P. 5403–5406.
- Wang Y. // *Chem. Res. Toxicol.* 2008. V. 21. № 2. P. 276–281.
- Bauer N.C., Corbett A.H., Doetsch P.W. // *Nucleic Acids Res.* 2015. V. 43. № 21. P. 10083–10101.
- Dianov G.L., Hubscher U. // *Nucleic Acids Res.* 2013. V. 41. № 6. P. 3483–3490.
- Krokan H.E., Bjoras M. // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013. V. 5. № 4. a012583.
- Nakamura J., Walker V.E., Upton P.B., Chiang S.Y., Kow Y.W., Swenberg J.A. // *Cancer Res.* 1998. V. 58. № 2. P. 222–225.
- Tice R.R., Setlow R.B. *Handbook of the Biology of Aging.* New York: Van Nostrand Reinhold, 1985. 173 p.
- Lindahl T., Nyberg B. // *Biochemistry.* 1972. V. 11. № 19. P. 3610–3618.
- Guillet M., Boiteux S. // *Mol. Cell. Biol.* 2003. V. 23. № 22. P. 8386–8394.
- Chen Z., Wang J.H. // *Front. Med.* 2014. V. 8. № 2. P. 201–216.
- Petersen-Mahrt S.K., Harris R.S., Neuberger M.S. // *Nature.* 2002. V. 418. № 6893. P. 99–103.
- Locatelli G.A., Pospiech H., Tanguy Le Gac N., van Loon B., Hubscher U., Parkkinen S., Syväoja J.E., Villani G. // *Biochem. J.* 2010. V. 429. № 3. P. 573–582.
- Schmitt M.W., Matsumoto Y., Loeb L.A. // *Biochimie.* 2009. V. 91. № 9. P. 1163–1172.
- Shibutani S., Takeshita M., Grollman A.P. // *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272. № 21. P. 13916–13922.
- Weerasooriya S., Jasti V.P., Basu A.K. // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 9. e107915.
- Cuniassse P., Fazakerley G.V., Guschlbauer W., Kaplan B.E., Sowers L.C. // *J. Mol. Biol.* 1990. V. 213. № 2. P. 303–314.
- Maga G., van Loon B., Crespan E., Villani G., Hubscher U. // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. № 21. P. 14267–14275.
- Yu S.L., Lee S.K., Johnson R.E., Prakash L., Prakash S. // *Mol. Cell. Biol.* 2003. V. 23. № 1. P. 382–388.
- Demple B., Herman T., Chen D.S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991. V. 88. № 24. P. 11450–11454.
- Li M., Wilson 3rd D.M. // *Antioxid. Redox Signal.* 2014. V. 20. № 4. P. 678–707.
- Choi Y.J., Li H., Son M.Y., Wang X.H., Fornasaglio J.L., Sobol R.W., Lee M., Vijg J., Imholz S., Dollé M.E., et al. // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 1. e86358.
- Илина Е.С., Лаврик О.И., Ходырева С.Н. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2008. V. 1784. № 11. P. 1777–1785.
- Roberts S.A., Strande N., Burkhalter M.D., Strom C., Haverer J.M., Hasty P., Ramsden D.A. // *Nature.* 2010. V. 464. № 7292. P. 1214–1217.
- Lebedeva N.A., Rechkunova N.I., Lavrik O.I. // *FEBS Lett.* 2011. V. 585. № 4. P. 683–686.
- Lebedeva N.A., Rechkunova N.I., El-Khamisy S.F., Lavrik O.I. // *Biochimie.* 2012. V. 94. № 8. P. 1749–1753.
- Khodyreva S.N., Prasad R., Илина Е.С., Sukhanova M.V., Kutuzov M.M., Liu Y., Hou E.W., Wilson S.H., Lavrik O.I. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107. № 51. P. 22090–22095.
- Косова А.А., Лаврик О.И., Ходырева С.Н. // *Молекуляр. биология.* 2015. Т. 49. № 1. С. 67–74.
- Речкунова Н.И., Лебедева Н.А., Лаврик О.И. // *Биоорганическая химия.* 2015. Т. 41. № 5. С. 531–538.
- Yakes F.M., van Houten B. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. V. 94. № 2. P. 514–519.
- Cadet J., Wagner J.R. // *Cold. Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013. V. 5. № 2. a012559.
- van Loon B., Markkanen E., Hubscher U. // *DNA Repair.* 2010. V. 9. № 6. P. 604–616.
- Storr R.J., Woolston C.M., Zhang Y., Martin S.G. // *Antioxid. Redox Signal.* 2013. V. 18. № 18. P. 2399–2408.
- Boiteux S., Gajewski E., Laval J., Dizdaroglu M. // *Biochemistry.* 1992. V. 31. № 1. P. 106–110.
- Burgdorf L.T., Carell T. // *Chemistry.* 2002. V. 8. № 1. P. 293–301.
- Dolinnaya N.G., Kubareva E.A., Romanova E.A., Trikin R.M., Oretskaya T.S. // *Biochimie.* 2013. V. 95. № 2. P. 134–147.
- Shibutani S., Takeshita M., Grollman A.P. // *Nature.* 1991. V. 349. № 6308. P. 431–434.
- Hsu G.W., Ober M., Carell T., Beese L.S. // *Nature.* 2004. V. 431. № 7005. P. 217–221.
- McCulloch S.D., Kokoska R.J., Garg P., Burgers P.M., Kunkel T.A. // *Nucleic. Acids Res.* 2009. V. 37. № 9. P. 2830–2840.
- Aller P., Rould M.A., Hogg M., Wallace S.S., Doublé S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. № 3. P. 814–818.
- Clark J., Beardsley G.P. // *Biochemistry.* 1987. V. 26. № 17. P. 5398–5403.
- Shen J.C., Rideout W.M., Jones P.A. // *Nucleic Acids Res.* 1994. V. 22. № 6. P. 972–976.
- Singer B., Grunberger D. *Molecular Biology of Mutagens and Carcinogens.* New York: Plenum Press, 1983. 19 p.
- Caulfield J.L., Wishnok J.S., Tannenbaum S.R. // *J. Biol. Chem.* 1998. V. 273. № 21. P. 12689–12695.

48. Nguyen T., Brunson D., Crespi C.L., Penman B.W., Wishnok J.S., Tannenbaum S.R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1992. V. 89. № 7. P. 3030–3034.
49. Ohshima H., Tatemichi M., Sawa T. // *Arch. Biochem. Biophys.* 2003. V. 417. № 1. P. 3–11.
50. Frederico L.A., Kunkel T.A., Shaw B. // *Biochemistry*. 1993. V. 32. № 26. P. 6523–6530.
51. Lindahl T., Nyberg B. // *Biochemistry*. 1974. V. 13. № 16. P. 3405–3410.
52. Karran P., Lindahl T. // *Biochemistry*. 1980. V. 19. № 26. P. 6005–6011.
53. Shapiro R., Yamaguchi H. // *Biochim. Biophys. Acta*. 1972. V. 281. № 4. P. 501–506.
54. Frederico L.A., Kunkel T.A., Shaw B.R. // *Biochemistry*. 1990. V. 29. № 10. P. 2532–2537.
55. Wagner J.R., Hu C.C., Ames B.N. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1992. V. 89. № 8. P. 3380–3384.
56. Dizdaroglu M., Laval J., Boiteux S. // *Biochemistry*. 1993. V. 32. № 45. P. 12105–12111.
57. Dong M., Dedon P.C. // *Chem. Res. Toxicol.* 2006. V. 19. № 1. P. 50–57.
58. Lim K.S., Huang S.H., Jenner A., Wang H., Tang S.Y., Halliwell B. // *Free Radic. Biol. Med.* 2006. V. 40. № 11. P. 1939–1948.
59. Pang B., Zhou X., Yu H., Dong M., Taghizadeh K., Wishnok J.S., Tannenbaum S.R., Dedon P.C. // *Carcinogenesis*. 2007. V. 28. № 8. P. 1807–1813.
60. Wardle J., Burgers P.M., Cann I.K., Darley K., Heslop P., Johansson E., Lin L.J., McGlynn P., Sanvoisin J., Stith C.M., et al. // *Nucleic Acids Res.* 2008. V. 36. № 3. P. 705–711.
61. Hill-Perkins M., Jones M.D., Karran P. // *Mutat. Res.* 1986. V. 162. № 2. P. 153–163.
62. Yasui M., Suenaga E., Koyama N., Masutani C., Hanaoka F., Gruz P., Shibutani S., Nohmi T., Hayashi M., Honma M. // *J. Mol. Biol.* 2008. V. 377. № 4. P. 1015–1023.
63. Hajnic M., Ruiter Ad., Polyansky A.A., Zagrovic B. // *J. Am. Chem. Soc.* 2016. V. 138. № 17. P. 5519–5522.
64. Nakano T., Asagoshi K., Terato H., Suzuki T., Ide H. // *Mutagenesis*. 2005. V. 20. № 3. P. 209–216.
65. Cooper D.N., Youssoufian H. // *Hum. Genet.* 1988. V. 78. № 2. P. 151–155.
66. Temiz N.A., Donohue D.E., Bacolla A., Vasquez K.M., Cooper D.N., Mudunuri U., Ivanic J., Cer R.Z., Yi M., Stephens R.M., et al. // *Hum. Genet.* 2015. V. 134. № 8. P. 851–864.
67. Chikan N.A., Shabir N., Shaff S., Mir M.R., Patel T.N. // *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* 2012. V. 13. № 3. P. 1077–1079.
68. Sutandyo N. // *Acta. Med. Indones.* 2010. V. 42. № 1. P. 36–42.
69. Bolt H.M., Gansewendt B. // *Crit. Rev. Toxicol.* 1993. V. 23. № 3. P. 237–253.
70. Bulathsinghala A.T., Shaw I.C. // *Hum. Exp. Toxicol.* 2014. V. 33. № 1. P. 81–91.
71. Guengerich F.P., Min K.S., Persmark M., Kim M.S., Humphreys W.G., Cmarik J.M., Thier R. *IARC Sci. Publ.* 1994. № 125. P. 57–72.
72. Cheung-Ong K., Giaeveer G., Nislow C. // *Chem. Biol.* 2013. V. 20. № 5. P. 648–659.
73. Colvin M. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton: BC Decker, 2003. 51 chapter.
74. Beranek D.T. // *Mutat. Res.* 1990. V. 231. № 1. P. 11–30.
75. Fu D., Calvo J.A., Samson L.D. // *Nat. Rev. Cancer*. 2012. V. 12. № 2. P. 104–120.
76. Beranek D.T., Weis C.C., Swenson D.H. // *Carcinogenesis*. 1980. V. 1. № 7. P. 595–606.
77. Reiner B., Zamenhof S. // *J. Biol. Chem.* 1957. V. 228. № 1. P. 475–486.
78. Rydberg B., Lindahl T. // *EMBO J.* 1982. V. 1. № 2. P. 211–216.
79. Barrows L.R., Magee P.N. // *Carcinogenesis*. 1982. V. 3. № 3. P. 349–351.
80. Boiteux S., Huisman O., Laval J. // *EMBO J.* 1984. V. 3. № 11. P. 2569–2573.
81. Fronza G., Gold B. // *J. Cell. Biochem.* 2004. V. 91. № 2. P. 250–257.
82. Plosky B.S., Frank E.G., Berry D.A., Vennall G.P., McDonald J.P., Woodgate R. // *Nucleic Acids Res.* 2008. V. 36. № 7. P. 2152–2162.
83. Larson K., Sahm J., Shenkar R., Strauss B. // *Mutat. Res.* 1985. V. 150. № 1–2. P. 77–84.
84. Koag M.C., Kou Y., Ouzon-Shubeita H., Lee S. // *Nucleic Acids Res.* 2014. V. 42. № 13. P. 8755–8766.
85. Boiteux S., Laval J. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1983. V. 110. № 2. P. 552–558.
86. O'Connor T.R., Boiteux S., Laval J. // *Nucleic Acids Res.* 1982. V. 16. № 13. P. 5879–5894.
87. Choi J.Y., Chowdhury G., Zang H., Angel K.C., Vu C.C., Peterson L.A., Guengerich F.P. // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. № 50. P. 38244–38256.
88. Ellison K.S., Dogliotti E., Connors T.D., Basu A.K., Essigmann J.M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1989. V. 86. № 22. P. 8620–8624.
89. Haracska L., Prakash S., Prakash L. // *Mol. Cell. Biol.* 2000. V. 20. № 21. P. 8001–8007.
90. Perrino F.W., Blans P., Harvey S., Gelhaus S.L., McGrath C., Akman S.A., Jenkins G.S., LaCourse W.R., Fishbein J.C. // *Chem. Res. Toxicol.* 2003. V. 16. № 12. P. 1616–1623.
91. Voigt J.M., Topal M.D. // *Carcinogenesis*. 1995. V. 16. № 8. P. 1775–1782.
92. Nay S.L., O'Connor T.R. *New Research Directions in DNA Repair*. InTech, 2013. 5 chapter.
93. Chung F.L., Chen H.J., Nath R.G. // *Carcinogenesis*. 1996. V. 17. № 10. P. 2105–2111.
94. Nair J., Barbin A., Velic I., Bartsch H. // *Mutat. Res.* 1999. V. 424. № 1–2. P. 59–69.
95. Barbin A. // *Mutat. Res.* 2000. V. 462. № 2–3. P. 55–69.
96. Chang S.C., Fedeles B.I., Wu J., Delaney J.C., Li D., Zhao L., Christov P.P., Yau E., Singh V., Jost M., et al. // *Nucleic Acids Res.* 2015. V. 43. № 11. P. 5489–5500.
97. Choi J.Y., Zang H., Angel K.C., Kozekov I.D., Goodenough A.K., Rizzo C.J., Guengerich F.P. // *Chem. Res. Toxicol.* 2006. V. 19. № 6. P. 879–886.
98. Pandya G.A., Moriya M. // *Biochemistry*. 1996. V. 35. № 35. P. 11487–11492.
99. Shibutani S., Suzuki N., Matsumoto Y., Grollman A.P. // *Biochemistry*. 1996. V. 35. № 47. P. 14992–14998.
100. Levine R.L., Miller H., Grollman A., Ohashi E., Ohmori H., Masutani C., Hanaoka F., Moriya M. // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. № 22. P. 18717–18721.
101. Yamanaka K., Minko I.G., Takata K., Kolbanovskiy A., Kozekov I.D., Wood R.D., Rizzo C.J., Lloyd R.S. // *Chem. Res. Toxicol.* 2010. V. 23. № 3. P. 689–695.
102. Fortini P., Dogliotti E. // *DNA Repair*. 2007. V. 6. № 4. P. 398–409.
103. Жарков Д.О. // *Вест. Росс. АН*. 2013. Т. 83. № 2. С. 112–119.
104. Жарков Д.О. // *Молекуляр. биология*. 2007. Т. 41. № 5. С. 772–786.
105. Brooks S.C., Adhikary S., Rubinson E.H., Eichman B.F. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2013. V. 1834. № 1. P. 247–271.
106. Demple B., Sung J.S. // *DNA Repair (Amst.)*. 2005. V. 4. № 12. P. 1442–1449.

107. Das A., Wiederhold L., Leppard J.B., Kedar P., Prasad R., Wang H., Boldogh I., Karimi-Busheri F., Weinfeld M., Tomkinson A.E., et al. // *DNA Repair*. 2006. V. 5. № 12. P. 1439–1448.
108. Pascucci B., Maga G., Hübscher U., Bjoras M., Seeberg E., Hickson I.D., Villani G., Giordano C., Cellai L., Dogliotti E. // *Nucleic Acids Res.* 2002. V. 30. № 10. P. 2124–2130.
109. Wiederhold L., Leppard J.B., Kedar P., Karimi-Busheri F., Rasouli-Nia A., Weinfeld M., Tomkinson A.E., Izumi T., Prasad R., Wilson S.H., et al. // *Mol. Cell*. 2004. V. 15. № 2. P. 209–220.
110. Caldecott K.W., Tucker J.D., Stanker L.H., Thompson L.H. // *Nucleic Acids Res.* 1995. V. 23. № 23. P. 4836–4843.
111. Kubota Y., Nash R.A., Klungland A., Schär P., Barnes D.E., Lindahl T. // *EMBO J.* 1996. V. 15. № 23. P. 6662–6670.
112. Gary R., Kim K., Cornelius H.L., Park M.S., Matsumoto Y. // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. № 7. P. 4354–4363.
113. Mjelle R., Hegre S.A., Aas P.A., Slupphaug G., Drablos F., Saetrom P., Krokan H.E. // *DNA Repair*. 2015. V. 30. P. 53–67.
114. Sobol R.W., Prasad R., Evenski A., Baker A., Yang X.P., Horton J.K., Wilson S.H. // *Nature*. 2000. V. 405. № 6788. P. 807–810.
115. Prasad R., Bebenek K., Hou E., Shock D.D., Beard W.A., Woodgate R., Kunkel T.A., Wilson S.H. // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. № 32. P. 29649–29654.
116. Garcia-Diaz M., Bebenek K., Kunkel T.A., Blanco L. // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. № 37. P. 34659–34663.
117. Petta T.B., Nakajima S., Zlatanou A., Despras E., Couve-Privat S., Ishchenko A., Sarasin A., Yasui A., Kannouche P. // *EMBO J.* 2008. V. 27. № 21. P. 2883–2895.
118. Prasad R., Longley M.J., Sharief F.S., Hou E.W., Copeland W.C., Wilson S.H. // *Nucleic Acids Res.* 2009. V. 37. № 6. P. 1868–1877.
119. Stucki M., Pascucci B., Parlanti E., Fortini P., Wilson S.H., Hübscher U., Dogliotti E. // *Oncogene*. 1998. V. 17. № 7. P. 835–843.
120. Levin D.S., Vijayakumar S., Liu X., Bermudez V.P., Hurwitz J., Tomkinson A.E. // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 53. P. 55196–55201.
121. Cappelli E., Taylor R., Cevasco M., Abbondandolo A., Caldecott K., Frosina G. // *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272. № 38. P. 23970–23975.
122. Levin D.S., McKenna A.E., Motycka T.A., Matsumoto Y., Tomkinson A.E. // *Curr. Biol.* 2000. V. 10. № 15. P. 919–922.
123. Nilsen H., Otterlei M., Haug T., Solum K., Nagelhus T.A., Skorpen F., Krokan H.E. // *Nucleic Acids Res.* 1997. V. 25. № 4. P. 750–755.
124. Haug T., Skorpen F., Aas P.A., Malm V., Skjelbred C., Krokan H.E. // *Nucleic Acids Res.* 1998. V. 26. № 6. P. 1449–1457.
125. Slupphaug G., Markussen F.H., Olsen L.C., Aasland R., Aarsaether N., Bakke O., Krokan H.E., Helland D.E. // *Nucleic Acids Res.* 1993. V. 21. № 11. P. 2579–2584.
126. Masaoka A., Matsubara M., Hasegawa R., Tanaka T., Kurisu S., Terato H., Ohyama Y., Karino N., Matsuda A., Ide H. // *Biochemistry*. 2003. V. 42. № 17. P. 5003–5012.
127. Wibley J.E., Waters T.R., Haushalter K., Verdine G.L., Pearl L.H. // *Mol. Cell*. 2003. V. 11. № 6. P. 1647–1659.
128. Haushalter K.A., Todd Stukenberg M.W., Kirschner M.W., Verdine G.L. // *Curr. Biol.* 1999. V. 9. № 4. P. 174–185.
129. Hendrich B., Hardeland U., Ng H.H., Jiricny J., Bird A. // *Nature*. 1999. V. 401. № 6750. P. 301–304.
130. Neddermann P., Gallinari P., Lettieri T., Schmid D., Truong O., Hsuan J.J., Wiebauer K., Jiricny J. // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. № 22. P. 12767–12774.
131. Sjolund A., Senejani A.G., Sweasy J.B. // *Mutat. Res.* 2013. V. 743–744. P. 12–25.
132. Bellacosa A., Drohat A.C. // *DNA Repair*. 2015. V. 32. P. 33–42.
133. Boiteux S., Radicella J.P. // *Arch. Biochem. Biophys.* 2000. V. 377. № 1. P. 1–8.
134. Radicella J.P., Dherin C., Desmaze C., Fox M.S., Boiteux S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. V. 94. № 15. P. 8010–8015.
135. Ohtsubo T., Oda H., Fujiwara T., Kang D., Sugimachi K., Nakabeppu Y., Nishioka K. // *Mol. Biol. Cell*. 1999. V. 10. № 5. P. 1637–1652.
136. Takao M., Aburatani H., Kobayashi K., Yasui A. // *Nucleic Acids Res.* 1998. V. 26. № 12. P. 2917–2922.
137. Hazra T.K., Izumi T., Boldogh I., Imhoff B., Kow Y.W., Jaruga P., Dizdaroglu M., Mitra S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. V. 99. № 6. P. 3523–3538.
138. Parsons J.L., Zharkov D.O., Dianov G.L. // *Nucleic Acids Res.* 2005. V. 33. № 15. P. 4849–4856.
139. Aspinwall R., Rothwell D.G., Roldan-Arjona T., Anselmino C., Ward C.J., Cheadle J.P., Sampson J.R., Lindahl T., Harris P.C., Hickson I.D. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. V. 94. № 1. P. 109–114.
140. Bandar V., Sunkara S., Wallace S.S., Bond J.P. // *DNA Repair*. 2002. V. 1. № 7. P. 517–529.
141. Dizdaroglu M., Karahalil B., Sentürker S., Buckley T.T., Roldán-Arjona T. // *Biochemistry*. 1999. V. 38. № 1. P. 243–246.
142. Miyabe I., Zhang Q.M., Kino K., Sugiyama H., Takao M., Yasui A., Yonei S. // *Nucleic Acids Res.* 2002. V. 30. № 14. P. 3443–3448.
143. Parsons J.L., Kavli B., Slupphaug G., Dianov G.L. // *Biochemistry*. 2007. V. 46. № 13. P. 4158–4163.
144. Hazra T.K., Kow Y.W., Hatahet Z., Imhoff B., Boldogh I., Mokkaapati S.K., Mitra S., Izumi T. // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. № 34. P. 30417–30420.
145. Liu M., Doublé S., Wallace S.S. // *Mutat. Res.* 2013. V. 743–744. P. 4–11.
146. Rolseth V., Krokeide S.Z., Kunke D., Neurauter C.G., Suganthan R., Sejersted Y., Hildrestrand G.A., Bjørås M., Luna L. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2013. V. 1833. № 5. P. 1157–1164.
147. Dou H., Mitra S., Hazra T.K. // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. № 50. P. 49679–49684.
148. Banerjee D., Mandal S.M., Das A., Hegde M.L., Das S., Bhakat K.K., Boldogh L., Sarkar P.S., Mitra S., Hazra T.K. // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 8. P. 6006–6016.
149. Hegde M.L., Hegde P.M., Bellot L.J., Mandal S.M., Hazra T.K., Li G.M., Boldogh I., Tomkinson A.E., Mitra S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. V. 110. № 33. E3090–E3099.
150. Liu M., Imamura K., Averill A.M., Wallace S.S., Doublé S. // *Structure*. 2013. V. 21. № 2. P. 247–256.
151. Chakravarti D., Ibeanu G.C., Tano K., Mitra S. // *J. Biol. Chem.* 1991. V. 266. № 24. P. 15710–15715.
152. Engelward B.P., Weeda G., Wyatt M.D., Broekhof J.L., de Wit J., Donker I., Allan J.M., Gold B., Hoeijmakers J.H., Samson L.D. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. V. 94. № 24. P. 13087–13092.
153. Hang B., Singer B., Margison G.P., Elder R.H. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. V. 94. № 24. P. 12869–12874.
154. Saparbaev M., Langouët S., Privezentzev C.V., Guengerich F.P., Cai H., Elder R.H., Laval J. // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. № 30. P. 26987–26993.
155. Wolfe A.E., O'Brien P.J. // *Biochemistry*. 2009. V. 48. № 48. P. 11357–11369.
156. Saparbaev M., Laval J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994. V. 91. № 13. P. 5873–5877.
157. Hitchcock T.M., Dong L., Connor E.E., Meira L.B., Samson L.D., Wyatt M.D., Cao W. // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 37. P. 38177–38183.
158. McGoldrick J.P., Yeh Y.C., Solomon M., Essigmann J.M., Lu A.L. // *Mol. Cell. Biol.* 1995. V. 15. № 2. P. 989–996.

159. van Loon B., Hubscher U. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. V. 106. № 43. P. 18201–18206.
160. Goto M., Shinmura K., Matsushima Y., Ishino K., Yamada H., Totsuka Y., Matsuda T., Nakagama H., Sugimura H. // *Free Radic. Biol. Med.* 2014. V. 76. P. 136–146.
161. Gros L., Ishchenko A.A., Ide H., Elder R.H., Saparbaev M.K. // *Nucleic Acids Res.* 2004. V. 32. № 1. P. 73–81.
162. Ishchenko A.A., Deprez E., Maksimenko A., Brochon J.C., Tauc P., Saparbaev M.K. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. V. 103. № 8. P. 2564–2569.
163. Gelin A., Redrejo-Rodríguez M., Laval J., Fedorova O.S., Saparbaev M., Ishchenko A.A. // *PLoS One*. 2010. V. 5. № 8. e12241.
164. Prorok P., Saint-Pierre C., Gasparutto D., Fedorova O.S., Ishchenko A.A., Leh H., Buckle M., Tudek B., Saparbaev M. // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 12. e51776.
165. Prorok P., Alili D., Saint-Pierre C., Gasparutto D., Zharkov D.O., Ishchenko A.A., Tudek B., Saparbaev M.K. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. V. 110. № 39. E3695–E3703.
166. Yi C., He C. // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013. V. 5. № 1. a012575.
167. Yi C., Jia G., Hou G., Dai Q., Zhang W., Zheng G., Jian X., Yang C.G., Cui Q., He C. // *Nature*. 2010. V. 468. № 7321. P. 330–333.
168. Aas P.A., Otterlei M., Falnes P.O., Vågbo C.B., Skorpen F., Akbari M., Sundheim O., Bjørås M., Slupphaug G., Seeberg E., et al. // *Nature*. 2003. V. 421. № 6925. P. 859–863.
169. Duncan T., Treweek S.C., Koivisto P., Bates P.A., Lindahl T., Sedgwick B. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. V. 99. № 26. P. 16660–16665.
170. You C., Wang P., Nay S.L., Wang J., Dai X., O'Connor T.R., Wang Y. // *ACS Chem. Biol.* 2016. V. 11. № 5. P. 1332–1338.
171. Lamb K.L., Liu Y., Ishiguro K., Kwon Y., Paquet N., Sartorelli A.C., Sung P., Rockwell S., Sweasy J.B. // *Mol. Carcinog.* 2014. V. 53. № 3. P. 201–210.
172. Pegg A.E., Boosalis M., Samson L., Moschel R.C., Byers T.L., Swenn K., Dolan M.E. // *Biochemistry*. 1993. V. 32. № 45. P. 11998–12006.
173. Zak P., Kleibl K., Laval F. // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. № 1. P. 730–733.
174. Demple B., Sedgwick B., Robins P., Totty N., Waterfield M.D., Lindahl T. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1985. V. 82. № 9. P. 2688–2692.
175. Campbell C.R., Spratt T.E. // *Biochemistry*. 1994. V. 33. № 37. P. 11364–11371.
176. Макарова А.В., Кульбачинский А.В. // *Биохимия*. 2012. Т. 77. № 6. С. 669–685.
177. Makarova A.V., Burgers P.M. // *DNA Repair*. 2015. V. 29. P. 47–55.
178. Yang W. // *Biochemistry*. 2014. V. 53. № 17. P. 2793–2803.
179. Sharma S., Helchowski C.M., Canman C.E. // *Mutat. Res.* 2013. V. 743–744. P. 97–110.
180. McCulloch S.D., Kunkel T.A. // *Cell Res.* 2008. V. 18. № 1. P. 148–161.
181. Johnson R.E., Washington M.T., Prakash S., Prakash L. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 11. P. 7447–7450.
182. Matsuda T., Bebenek K., Masutani C., Hanaoka F., Kunkel T.A. // *Nature*. 2000. V. 404. № 6781. P. 1011–1013.
183. Ohashi E., Bebenek K., Matsuda T., Feaver W.J., Gerlach V.L., Friedberg E.C., Ohmori H., Kunkel T.A. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 50. P. 39678–39684.
184. Tissier A., McDonald J.P., Frank E.G., Woodgate R. // *Genes Dev.* 2000. V. 14. № 13. P. 1642–1650.
185. Zhang Y., Yuan F., Wu X., Wang X. // *Mol. Cell. Biol.* 2000. V. 20. № 19. P. 7099–7108.
186. Zhang Y., Yuan F., Xin H., Wu X., Rajpal D.K., Yang D., Wang Z. // *Nucleic Acids Res.* 2000. V. 28. № 21. P. 4147–4156.
187. Masutani C., Kusumoto R., Iwai S., Hanaoka F. // *EMBO J.* 2000. V. 19. № 12. P. 3100–3109.
188. McCulloch S.D., Kokoska R.J., Masutani C., Iwai S., Hanaoka F., Kunkel T.A. // *Nature*. 2004. V. 428. № 6978. P. 97–100.
189. Choi J.Y., Lim S., Kim E.J., Jo A., Guengerich F.P. // *J. Mol. Biol.* 2010. V. 404. № 1. P. 34–44.
190. Furrer A., van Loon B. // *Nucleic Acids Res.* 2014. V. 42. № 1. P. 553–566.
191. Kokoska R.J., McCulloch S.D., Kunkel T.A. // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. № 50. P. 50537–50545.
192. Kusumoto R., Masutani C., Iwai S., Hanaoka F. // *Biochemistry*. 2002. V. 41. № 19. P. 6090–6099.
193. Lee D.H., Pfeifer G.P. // *Mutat. Res.* 2008. V. 641. № 1–2. P. 19–26.
194. Patra A., Zhang Q., Lei L., Su Y., Egli M., Guengerich F.P. // *J. Biol. Chem.* 2015. V. 290. № 13. P. 8028–8038.
195. Patra A., Nagy L.D., Zhang Q., Su Y., Müller L., Guengerich F.P., Egli M.A. // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. № 24. P. 16867–16882.
196. Sherrer S.M., Fiala K.A., Fowler J.D., Newmister S.A., Pryor J.M., Suo Z. // *Nucleic Acids Res.* 2011. V. 39. № 2. P. 609–622.
197. Johnson R.E., Washington M.T., Haracska L., Prakash S., Prakash L. // *Nature*. 2000. V. 406. № 6799. P. 1015–1019.
198. Nair D.T., Johnson R.E., Prakash L., Prakash S., Aggarwal A.K. // *Structure*. 2009. V. 17. № 4. P. 530–537.
199. Zhang Y., Yuan F., Wu X., Taylor J.S., Wang Z. // *Nucleic Acids Res.* 2001. V. 29. № 4. P. 928–935.
200. Vaisman A., Woodgate R. // *EMBO J.* 2001. V. 20. № 22. P. 6520–6529.
201. Kirouac K.N., Ling H. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. V. 108. № 8. P. 3210–3215.
202. Johnson R.E., Yu S.L., Prakash S., Prakash L. // *Mol. Cell. Biol.* 2007. V. 27. № 20. P. 7198–7205.
203. Pence M.G., Choi J.Y., Egli M., Guengerich F.P. // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. № 52. P. 40666–40672.
204. Pence M.G., Blans P., Zink C.N., Hollis T., Fishbein J.C., Perrino F.W. // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. № 3. P. 1732–1740.
205. Makarova A.V., Ignatov A., Miropolskaya N., Kulbachinskiy A. // *DNA Repair*. 2014. V. 22. C. 67–76.
206. Nair D.T., Johnson R.E., Prakash L., Prakash S., Aggarwal A.K. // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2006. V. 13. № 7. P. 619–625.
207. Makarova A.V., Grabow C., Gening L.V., Tarantul V.Z., Tahirrov T.H., Bessho T., Pavlov Y.I. // *PLoS One*. 2011. V. 6. № 1. e16612.
208. Kirouac K.N., Ling H. // *EMBO J.* 2009. V. 28. № 11. P. 1644–1654.
209. Jha V., Bian C., Xing G., Ling H. // *Nucleic Acids Res.* 2016. V. 44. № 10. P. 4957–4967.
210. Minko I.G., Harbut M.B., Kozekov I.D., Kozekova A., Jakobs P.M., Olson S.B., Moses R.E., Harris T.M., Rizzo C.J., Lloyd R.S. // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. № 25. P. 17075–17082.
211. Yasui M., Dong H., Bonala R.R., Suzuki N., Ohmori H., Hanaoka F., Johnson F., Grollman A.P., Shibutani S. // *Biochemistry*. 2004. V. 43. № 47. P. 15005–15013.
212. Zhao L., Pence M.G., Christov P.P., Wawrzak Z., Choi J.Y., Rizzo C.J., Egli M., Guengerich F.P. // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. № 42. P. 35516–35526.
213. Fischhaber P.L., Gerlach V.L., Feaver W.J., Hatahet Z., Wallace S.S., Friedberg E.C. // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. № 40. P. 37604–37611.
214. Lone S., Townson S.A., Uljon S.N., Johnson R.E., Brahma A., Nair D.T., Prakash S., Prakash L., Aggarwal A.K. // *Mol. Cell.*

2007. V. 25. № 4. P. 601–614.
215. Carlson K.D., Johnson R.E., Prakash L., Prakash S., Washington M.T. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. V. 103. № 43. P. 15776–15781.
216. Livneh Z., Ziv O., Shachar S. // *Cell Cycle*. 2010. V. 9. № 4. P. 729–735.
217. Baranovskiy A.G., Lada A.G., Siebler H.M., Zhang Y., Pavlov Y.I., Tahirov T.H. // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. № 21. P. 17281–17287.
218. Lee Y.S., Gregory M.T., Yang W. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. V. 111. № 8. P. 2954–2959.
219. Makarova A.V., Stodola J.L., Burgers P.M. // *Nucleic Acids Res.* 2012. V. 40. № 22. P. 11618–11626.
220. Haracska L., Prakash S., Prakash L. // *Mol. Cell. Biol.* 2003. V. 23. № 4. P. 1453–1459.
221. Yuan F., Zhang Y., Rajpal D.K., Wu X., Guo D., Wang M., Taylor J.S., Wang Z. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 11. P. 8233–8239.
222. Yoon J.H., Bhatia G., Prakash S., Prakash L. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. V. 107. № 32. P. 14116–14121.
223. Esposito G., Godindagger I., Klein U., Yaspo M.L., Cumano A., Rajewsky K. // *Curr. Biol.* 2000. V. 10. № 19. P. 1221–1224.
224. Wittschieben J., Shivji M.K., Lalani E., Jacobs M.A., Marini F., Gearhart P.J., Rosewell I., Stamp G., Wood R.D. // *Curr. Biol.* 2000. V. 10. № 19. P. 1217–1220.
225. Guo C., Fischhaber P.L., Luk-Paszyc M.J., Masuda Y., Zhou J., Kamiya K., Kisker C., Friedberg E.C. // *EMBO J.* 2003. V. 22. № 24. P. 6621–6630.
226. Ohashi E., Hanafusa T., Kamei K., Song I., Tomida J., Hashimoto H., Vaziri C., Ohmori H. // *Genes Cells*. 2009. V. 14. № 2. P. 101–111.
227. Pozhidaiva A., Pustovalova Y., D'Souza S., Bezsonova I., Walker G.C., Korzhnev D.M. // *Biochemistry*. 2012. V. 51. № 27. P. 5506–5520.
228. Pustopalova Y., Bezsonova I., Korzhnev D.M. // *FEBS Lett.* 2012. V. 586. № 19. P. 3051–3056.
229. Pustovalova Y., Magalhães M.T., D'Souza S., Rizzo A.A., Korza G., Walker G.C., Korzhnev D.M. // *Biochemistry*. 2016. V. 55. № 13. P. 2043–2053.
230. Wojtaszek J., Lee C.J., D'Souza S., Minesinger B., Kim H., D'Andrea A.D., Walker G.C., Zhou P. // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. № 40. P. 33836–33846.
231. Guo C., Sonoda E., Tang T.S., Parker J.L., Bielen A.B., Takeda S., Ulrich H.D., Friedberg E.C. // *Mol. Cell*. 2006. V. 23. № 2. P. 265–271.
232. Pustopalova Y., Maciejewski M.W., Korzhnev D.M. // *J. Mol. Biol.* 2013. V. 425. № 17. P. 3091–3105.
233. Bianchi J., Rudd S.G., Jozwiakowski S.K., Bailey L.J., Soura V., Taylor E., Stevanovic I., Green A.J., Stracker T.H., Lindsay H.D., et al. // *Mol. Cell*. 2013. V. 52. № 4. P. 566–573.
234. García-Gómez S., Reyes A., Martínez-Jiménez M.I., Chocrón E.S., Mourón S., Terrados G., Powell C., Salido E., Méndez J., Holt I.J., et al. // *Mol. Cell*. 2013. V. 52. № 4. P. 541–553.
235. Wan L., Lou J., Xia Y., Su B., Liu T., Cui J., Sun Y., Lou H., Huang J. // *EMBO Rep.* 2013. V. 14. № 12. P. 1104–1112.
236. Iyer L.M., Koonin E.V., Leipe D.D., Aravind L. // *Nucleic Acids Res.* 2005. V. 33. № 12. P. 3875–3896.
237. Keen B.A., Jozwiakowski S.K., Bailey L.J., Bianchi J., Doherty A.J. // *Nucleic Acids Res.* 2014. V. 42. № 9. P. 5830–5845.
238. Zafar M.K., Ketkar A., Lodeiro M.F., Cameron C.E., Eoff R.L. // *Biochemistry*. 2014. V. 53. № 41. P. 6584–6594.
239. Kobayashi K., Guillian T.A., Tsuda M., Yamamoto J., Bailey L.J., Iwai S., Takeda S., Doherty A.J., Hirota K. // *Cell Cycle*. 2016. V. 15. № 15. P. 1997–2008.
240. Guillian T.A., Jozwiakowski S.K., Ehlinger A., Barnes R.P., Rudd S.G., Bailey L.J., Skehel J.M., Eckert K.A., Chazin W.J., Doherty A.J. // *Nucleic Acids Res.* 2015. V. 43. № 2. P. 1056–1068.
241. Guillian T.A., Bailey L.J., Brissett N.C., Doherty A.J. // *Nucleic Acids Res.* 2016. V. 44. № 7. P. 3317–3329.
242. Stojković G., Makarova A.V., Wanrooij P.H., Forslund J., Burgers P.M., Wanrooij S. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. 28942.
243. Köberle B., Koch B., Fischer B.M., Hartwig A. // *Arch. Toxicol.* 2016. V. 90. № 10. P. 2369–2388.
244. Markkanen E., Meyer U., Dianov G.L. // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17. № 6. E856.
245. Lange S.S., Takata K., Wodd R.D. // *Nat. Rev. Cancer*. 2011. V. 11. № 2. P. 96–110.
246. Korzhnev D.M., Hadden M.K. // *J. Med. Chem.* 2016. Epub ahead of print.