

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ СИСТЕМ РЕПАРАЦИИ КЛЕТОК В ОБЕСПЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОСТИ И НАДЕЖНОСТИ ГЕНОМА

В эукариотических клетках наследование как точной последовательности ДНК, так и ее организации в хроматин, является критичным для поддержания стабильности генома. Различные повреждения ДНК, вызванные эндо- и экзогенными факторами, создают проблему для поддержания этой стабильности. Для полного понимания, как клетки могут справиться с этой задачей, необходимо интегрировать знания о природе этих повреждений, их обнаружения и репарации внутри хроматинового окружения.

Ключевые слова: стабильность генома, репарация, рекомбинация, хроматин.

В еукариотичних клітинах спадкування як точної послідовності ДНК, так і її організації в хроматин, є критичним для підтримки стабільності геному. Різні пошкодження ДНК, викликані ендо- і екзогенними факторами, створюють проблему для підтримки цієї стабільності. Для повного розуміння, як клітини можуть впоратися з цим завданням, необхідно інтегрувати знання про природу цих пошкоджень, їх виявлення і репарації всередині хроматинового оточення.

Ключові слова: стабільність геному, репарація, рекомбінація, хроматин.

In eukaryotic cells the inheritance both accurate DNA sequence and her chromatin organization is key position for the genome stability. Different DNA lesions induced by endo- and exogenous factors creation the problem for this stability. For all comprehension as cell can accomplish this task it is integrated the knowledge about nature these lesions, its detection and repair into chromatin surroundings.

Key words: genome stability, repair, recombination, chromatin.

В зависимости от своего предназначения клетки используют различные механизмы защиты стабильности своего генома от эндогенных и экзогенных стрессов. Активно делящиеся клетки в ответ на повреждения генома используют в первую очередь репарационные системы, которые удаляют повреждения ДНК во всех ее участках. С другой стороны, в зависимости от типа дифференцированные клетки используют различные стратегии в ответ на повреждение генома. Например, активно обменивающиеся клетки крови могут обходиться без использования репарационных процессов, другие типы клеток ограничиваются репарацией лишь транскрибируемых доменов, третьи используют практически все репарационные системы, но с ограниченной эффективностью. Как регулируются программы использования репарационных систем в клетках различных типов, остается открытым

вопросом. Наибольший прогресс в понимании роли репарационных процессов в обеспечении стабильности генетического материала достигнут на материале быстро делящихся клеток, поэтому в данной работе основное внимание будет уделено репарационным механизмам, оперирующим в этом типе клеток.

ДНК является информационно активным химическим компонентом генетического материала клеток. В связи с этим кажется, что она должна обладать высокой степенью стабильности для эффективного сохранения генетической информации. Удивительно, что в действительности первичная структура ДНК является высоко динамичной и подвергается постоянным изменениям, которые инициируются эндогенными (метаболические процессы) и экзогенными (агенты окружающей среды) факторами. Источники эндо-

генных повреждений ДНК включают реакции гидролиза, окисления, алкилирования азотистых оснований и другие химические модификации; к источникам экзогенных повреждений генетического материала можно отнести ионизирующее и УФ излучения, различные химически активные вещества. На клеточном уровне неэффективная репарация поврежденной ДНК может приводить к дестабилизации генома, апоптозу, старению, возникновению мутаций и раковому перерождению.

Эффективность элиминации повреждений ДНК эукариотических клеток усложняется тем, что эти повреждения должны детектироваться и репарироваться в контексте высококонденсированного хроматина. Хорошо известно, что эти компактные структуры в значительной степени усложняют репарационный процесс. В результате возникает необходимость модификации и Ремодулирования нуклеосом и их согласования с биохимическими стадиями поиска и удаления повреждений ДНК. В настоящее время наиболее полно изучено влияние структуры хроматина на две ветви репарационного процесса: рекомбинационную и нуклеотид эксцизионную репарацию. О регуляции других ветвей репарации на уровне хроматина в живой клетке мы пока не имеем достаточной информации. Существующие данные отрывочны и не создают законченной картины репарационного процесса. В связи с этим в данной работе остановимся только на описании современного представления о механизмах рекомбинационной и нуклеотид эксцизионной репарации ДНК в составе хроматина.

Репарация двунитевых разрывов ДНК внутри хроматина

Эффективная и точная репарация двунитевых разрывов (ДНР) ДНК является важным процессом для поддержания стабильности генома клетки, так как его нарушение вызывает изменения в первичной последовательности ДНК и может приводить к образованию раковых опухолей. ДНР ДНК эффективно инициируют рекомбинационные процессы. В норме ДНР возникают с невысокой частотой в период репликации генома, однако при действии ионизирующей радиации, а также ряда химических агентов в ДНК клетки может возникать множество ДНР. Ряд метаболических процессов в клетках сопровождаются появлением ДНР, индуцированных ферментами. Таким образом, как ферментативные, так и прямо индуцированные экзогенными факторами ДНР ДНК инициируют процесс рекомбинации, приводящей к их репарации. При этом репарационные и рекомбинационные события сливаются в один процесс, начинающийся с появления разрывов и заканчивающийся восстановлением непрерывной структуры ДНК. Первичным интермедиатом в рекомбинационном процессе являются одонитевые (ОН) участки ДНК, фланкирующие ДНР. Они образуются при деградации 5'-нити ДНК специфическими экзонуклеазами, в результате чего появляются длинные

ОН «хвосты». Ключевой рекомбинационный белок Rad51 связывается с ОН хвостами и формирует нуклеопротеиновый филамент, который совместно с рядом вспомогательных белков осуществляет поиск гомологичных последовательностей ДНК и реакцию обмена нитей (образование D-петли). Внедрившаяся нить служит праймером для репарационного синтеза ДНК, который приводит к образованию структуры Холидея. Разрешение этой структуры с помощью специфических эндонуклеаз и последующее лигирование ОН разрывов завершают ликвидацию ДНР. Из этого краткого описания процесса виден целый ряд стадий, на которых необходимо обеспечить доступ к хроматизированной ДНК репарационных белков:

- 1) образование ОН хвостов;
- 2) поиск гомологии (разрыхление донорной ДН ДНК);
- 3) репарационный синтез ДНК.

Что происходит с хроматином в течение репарации ДНР? При появлении ДНР ДНК одним из первых с концами разрыва связывается Ремодулирующий комплекс (РМК) RSC, который способен узнавать концы ДНР, разбирать и удалять нуклеосомы, а также сдвигать нуклеосомы направленным движением по ДНК [1]. По-видимому, репарация ДНР начинается именно с этого события. Однако роль комплекса RSC в инициации репарации не абсолютна и в ней участвуют и другие Ремодулирующие комплексы. Одним из кандидатов на эту роль является белок Hmo2, который относится к семейству белков группы HMG и входит в состав ремодулирующего комплекса INO80 [2]. Этот белок связывается с концами ДНР ДНК как с тупыми, так и со свисающими ОН хвостами, и защищает ДНК от экзонуклеазной атаки. Одно-вторично он привлекает к концам ДНР комплекс INO80, который, в свою очередь, может выполнить функцию комплекса RSC по удалению нуклеосом с концов ДНР ДНК.

Освобожденные от нуклеосом концы ДНР являются субстратами для белковых комплексов Ku и MRX. Первый из этих комплексов обеспечивает инициацию незаконной рекомбинации (nonhomologous end joining – NHEJ), второй принимает участие в инициации как NHEJ, так и гомологичной рекомбинационной репарации (ГРР). Оба комплекса имеют сродство к концам ДНР и быстро с ними связываются. Комплекс MRX осуществляет резекцию 5'-нити ДНК, генерируя короткие (приблизительно 100 нуклеотидов) 3'-ОН хвосты ДНК [3; 4]. Эти ОН участки покрываются белком RPA, который имеет высокое сродство к ОН ДНК. В клетках дрожжей RPA эффективно связывается с комплексами MRX и с чекпойнтным MEC1/DDC2 [5]. Связывание комплекса MEC1/DDC2 с RPA приводит к активации белка Mec1, который начинает быстрый процесс фосфорилирования гистонов вокруг ДНР. В клетках человека аналогичную роль выполняет белок ATM.

Модификация гистонов, в частности фосфорилирование, играет важную роль в облегчении

доступа репарационных ферментов к сайту повреждения ДНК. С одной стороны, эти модификации служат метками района повреждения, с другой – сайтами связывания ремодулирующих комплексов и репарационных белков с местом повреждения ДНК. У дрожжей гистон H2A фосфорилируется по серину 129 на протяжении 50 тпн по обе стороны от повреждения [6]. Первоначально предполагалось, что фосфорилирование приводит к активному связыванию различных репарационных ферментов и собиранию последних в непосредственной близости от места повреждения ДНК [7]. Однако позднее было показано, что эта модификация не требуется для начальных этапов репарации ДНР [8].

В S-фазе клеточного цикла существует дополнительная роль фосфорилированных гистонов H2A, связанная с привлечением когезиновых комплексов к сайту ДНР. В норме когезиновый комплекс скрепляет сестринские хроматиды в определенных сайтах, разделенных расстоянием в 10-15 тпн [9; 10]. Однако, когда в одной из хроматид появляется ДНР, с обеих сторон от последнего собирается множество когезиновых комплексов, скрепляющих разорванную и нативную хроматиды в районе ДНР. При этом роль фосфорилированного гистона H2A состоит в том, что он собирает в сайте ДНР специализированные белки (Csm3, Tof1, Mrc1, Rad9 и Ddc1), участвующие в организации хроматидной когезии [11].

У человека обширное фосфорилирование гистона H2A играет еще одну важную роль, связанную с определением судьбы поврежденной клетки [12]. Авторы этой работы детально изучили эффект дефосфорилирования тирозина 142 на репарационные процессы и показали, что в отличие от S139, Y142 всегда фосфорилирован в нормальных клетках и становится постепенно дефосфорилированным после повреждения ДНК. Более того, дефосфорилирование Y142, по-видимому, происходит до модификации S139. Статус фосфорилирования обоих остатков регулирует выбор, по какому из двух путей – репарация или апоптоз, пойдет клетка в дальнейшем. Этот выбор осуществляется следующим образом. В норме Y142 всегда фосфорилирован и уровень модификации поддерживается тирозин-киназой WICH, являющейся компонентом РМК WSTF. После появления повреждений ДНК WSTF диссоциирует из хроматина, что ведет к снижению уровня фосфорилирования Y142 под действием фосфатазы Eya1/3. Если в клетке относительно мало повреждений ДНК, процесс дефосфорилирования идет быстро, что способствует быстрому фосфорилированию S139. Возникший паттерн модификации гистона H2A.X служит сигналом связывания белка MDC1 с этим гистоном, который, в свою очередь, связывается с репарационными белками. В результате запускается процесс репарации повреждений ДНК. Если в клетке возникло много повреждений, скорость дефосфорилирования Y142 замедлится, что приведет к одновременному существованию

модификации обоих остатков. Этот паттерн вместо MDC1 уже способствует связыванию белкового комплекса JNK1, который направляет дальнейшие события в апоптоз.

Как правило, ремодулирующие комплексы (РМК) связываются с фосфорилированным гистоном H2A позже, чем модифицирующие комплексы [13], что свидетельствует о важности модификации хроматина для запуска последующих событий. Связывание РМК с фосфорилированным гистоном H2A сопровождается частичной потерей нуклеосом в сайте ДНР. За это ответственны комплексы INO80, которые находятся на промоторах генов, расположенных в районе сайта ДНР [14]. Ремодулирование хроматина приводит к активации транскрипции, индуцированной появлением ДНР, которая сопровождается освобождением комплексов INO80 и их перемещением на другую сторону ДНР, так как они способны физически связываться с фосфорилированным гистоном H2A. Это взаимодействие осуществляется через белок Hmo2, HMG-подобную субъединицу комплекса INO80 [15]. Связывание INO80 с хроматином облегчает процессинг ОН «хвоста», образуемого в ходе деградации концов ДНР ДНК [16].

Вслед за ремодулирующими комплексами включаются в работу геликаза Sgs1 и нуклеаза/геликаза Dna2, которые с высокой скоростью продолжают процесс деградации 5'-нити ДНК [4; 17]. В отсутствие этих белков их функцию может выполнять экзонуклеаза Exo1, хотя и со значительно меньшей скоростью. В результате всех перечисленных выше процессов образуются длинные 3'-ОН хвосты ДНК, которые являются первичными интермедиатами гомологичной рекомбинации, приводящей, в конечном счете, к репарации ДНР ДНК.

Таким образом на уровне хроматина регулируется первая стадия рекомбинационной репарации ДНР ДНК. К сожалению, данные о регуляции этого репарации на следующих стадиях фрагментарны и не позволяют создать законченную картину всего процесса.

Экцизионная репарация нуклеотидов

Нуклеотид экцизионная репарация (НЭР) является одним из наиболее полно изученных путей репарационного процесса. Она способна удалять широкий спектр повреждений ДНК, индуцированных как эндогенными, так и экзогенными факторами. При исследовании НЭР наиболее часто используют УФ-излучение, которое индуцирует в ДНК в основном циклобутановые димеры (ЦБД) и пиримидин (6-4) пиримидиновые фотопродукты (6,4-ФП). Детальное исследование НЭР в специфических сайтах с мононуклеосомой *in vitro* показало, что удаление УФ-индуцированных повреждений из нуклеосомной ДНК сильно ингибировано [18-22]. Например, экцизионная активность в центре нуклеосомного кора снижена по сравнению со свободной ДНК почти в семь раз. Даже в линкерной области наблюдалась значительная репрессия репарационного процесса. Однако *in*

in vivo такие повреждения эффективно репарируются даже, когда они находятся на поверхности нуклеосом, хотя скорость репарации в линкерных и коровых областях заметно различаются [23]. Это, по-видимому, связано с тем, что в течение НЭР происходит изменение структуры хроматина [24].

Белки, которые ответственны за обнаружение УФ-индуцированных повреждений в ДНК, способны узнавать и связываться с этими повреждениями даже, когда они расположены в коровой части нуклеосомы [25; 26]. С другой стороны, эти белки способны также связываться с комплексами модифицирующими и ремодулирующими хроматин. Таким образом, в клетках эукариот происходит одновременно опознавание повреждений ДНК и доставка к сайту повреждения белковых комплексов, необходимых для подготовки хроматина к процессу репарации.

Данные литературы о влиянии модификаций гистонов на НЭР противоречивы. Относительно недавно было показано, что *in vivo* репарация УФ-повреждений связана с увеличением уровня ацетилирования гистонов [27]. Например, в клетках дрожжей делеция генов, контролирующих этот процесс, таких как *Gcn5* и *Ada2*, уменьшает эффективность удаления циклобутановых димеров из локуса *MET16* [28]. С другой стороны, удаление гистоновых хвостов, ответственных за модификацию хроматина, не влияет на скорость репарации ДНК в очищенной системе *in vitro* [29]. Возможно, модификация гистонов лишь ускоряет процесс репарации, но не сказывается в значительной степени на ее конечный результат *in vitro*. В живой клетке ускорение репарационного процесса может иметь важное значение для выживания организма, поэтому модификации гистонов в ответ на повреждения ДНК эффективно происходят во всех клетках. Некоторые комплексы, модифицирующие гистоны, содержат специализированные субъединицы, способные прямо связываться с УФ-индуцированными повреждениями ДНК. Например, у человека в состав Gcn5-содержащего гистон ацетилтрансферазного (НАТ) комплекса TFIIIC входит белок SAP130, который гомологичен белку DDB1, связывающемуся *in vivo* с УФ-индуцированными повреждениями [27; 30]. *In vitro* НАТ комплекс TFIIIC предпочтительно связывается с УФ-поврежденной ДНК и ацетирует нуклеосомы [27]. Отсюда следует, что одной из функций комплекса TFIIIC является участие в NER. Другой Gcn5-содержащий НАТ комплекс названный STAGA также связан с NER [31]. Этот комплекс, кроме субъединицы SAP130, содержит также два белка, опознающих УФ-повреждения, DDB1 и DDB2. DDB2 прямо связывается с УФ-повреждениями и доставляет НАТ к специфическим повреждениям ДНК. Еще один механизм нацеливания ацетилтрансфераз на УФ-повреждения ДНК осуществляется через взаимодействие комплекса PCNA с белком p300, которое регулируется в ответ на воздействие УФ-лучей белком p21 [32]. Семейство

ацетилтрансфераз СВР/p300 активно связывается также с комплексом DDB [33]. В результате эти взаимодействия могут служить средством доставки НАТ к УФ-повреждениям, расположенным в любом сайте, включая место остановки репликативной машины на повреждении ДНК. Таким образом, по-видимому, множество механизмов осуществляют нацеливание комплексов, содержащих НАТ, на сайты УФ-индуцированных повреждений ДНК.

После действия НАТ несколько АТФ-зависимых ремодулирующих комплексов принимают участие в NER. Ацетилирование хроматина может регулировать связывание бромодомен-содержащих АТФ-зависимых РМК, таких как SWI/SNF. Этот комплекс стимулирует NER на нуклеосомном субстрате и повреждения удаляются значительно быстрее человеческими эксцизионными нуклеазами, чем на свободной ДНК [34; 35].

В клетках человека белки DDB, XPA, XPC и RPA участвуют в опознавании повреждений ДНК и ответственны за первые стадии НЭР. Комплекс DDB физически связывается с белком XPA через субъединицу DDB2 и это связывание имеет стимулирующие действие на репарацию ЦБД [36]. После связывания с поврежденной ДНК белки XPA, XPC и RPA стимулируют ремодулирующую активность SWI/SNF [34], что, в свою очередь, увеличивает доступность повреждений ДНК для репарационных ферментов. В дрожжах комплекс Rad4/Rad23, узнающий УФ-индуцированные повреждения ДНК, прямо взаимодействует с РМК SWI/SNF через субъединицы Snf5 и Snf6 и, таким образом, РМК привлекается к сайту повреждения [25]. Подобное взаимодействие между белковыми факторами, опознающими УФ-повреждения ДНК, и РМК существует в клетках человека. Субъединица РМК SWI/SNF hSNF5 физически связывается с белком XPC и таким образом доставляется к сайту повреждения ДНК [2]. Тип повреждения присутствующего на ДНК модулирует способность SWI/SNF повышать репарацию ДНК. Например, 6,4-ФП легко удаляются в присутствии SWI/SNF, в то время как ЦБД удаляются плохо [35], что связано, по-видимому, с разной эффективностью опознавания этих типов повреждений.

Комплексы SWI/SNF и ACF используются в глобальной геномной НЭР (ГГ-НЭР). Этот тип репарации протекает медленно в коровых и более активно в линкерных областях хроматина [37]. Различия в скоростях связано, возможно, с проблемой обнаружения повреждений ДНК. Белок XPC, узнающий повреждения, в клетках млекопитающих не может легко достигать своего субстрата, когда он защищен хроматином. В случае ГГ-НЭР повреждения, которые находятся в линкерных областях, более доступны для связывания опознающими белками. В связи с этим, правдоподобный сценарий репарационного процесса состоит в том, что повреждение узнается и удаляется в небольшом числе наиболее доступных для белков мест. Это запускает нуклеосомную модификацию

и инициацию релаксации хроматина вокруг сайта репарации на значительные расстояния от точки инициации процесса. В результате достигается более легкая доступность других повреждений, в частности, повреждений, расположенных в коровых частях нуклеосом. Такой сценарий подтверждается данными, что моноубиквитинирование гистона H2A в клетках человека в ответ на действие УФ-лучей зависит от функциональности НЭР. При этом модификация происходит после нескольких событий инцизии и распространяется на домен в 10-30 тпн.

В транскрипционно-стимулируемой НЭР (ТС-НЭР) принимает участие хроматин – ремодулирующий белок CSB. Этот белок является ДНК-зависимой АТФазой, относящейся к семейству SWI/SNF2, и может повышать доступность хроматина *in vitro* [38]. CSB также прямо взаимодействует с РНК полимеразой II и функционирует на ранних стадиях ТС-НЭР. Он играет ключевую роль в привлечении к месту повреждения ДНК различных белков, осуществляющих НЭР, а также НАТ р300 и E3-убиквитинлигазный комплекс CSA-DDB1, ускоряющих процесс репарации [39].

Кроме НЭР ЦБД удаляются из ДНК в процессе фотореактивации, осуществляемой фототелиазой. Этот тип репарации характерен для клеток растений и многих микроорганизмов, но отсутствует у плацентарных млекопитающих. Информация о том, как фототелиаза взаимодействует с нуклеосомами, линкерной ДНК и нуклеосомными районами была получена при сравнении темпа удаления ЦБД из хроматина дрожжей [40; 41]. Репарация была быстрой в линкерных и нуклеаза-чувствительных областях (завершается за 15-30 мин). С другой стороны, ~2 часа требуется для удаления ЦБД из нуклеосом. Это говорит о том, что, хотя нуклеосомы ингибируют фотореактивацию ДНК, тем не менее репарация происходит. Простейшее объяснение этому явлению состоит в том, что *in vivo* мобильность нуклеосом позволяет экспонировать практически все повреждения в линкерных областях. Ремодулирование хроматина, осуществляемое комплексами SWI/SNF и ISW2, делает повреждения в коровых нуклеосомных областях доступными для фототелиазы, что облегчает прямую репарацию ЦБД через фотореактивацию [42].

ЛИТЕРАТУРА

- Kent N.A., Chambers A.L., Downs J.A. Dual chromatin remodeling roles for RSC during DNA double strand break induction and repair at the yeast *MAT* locus // *J. Biol. Chem.* – 2007. – V. 282. – P. 27693-27701.
- Ray S., Grove A. The yeast high mobility group protein Hmo2 a subunit of the chromatin-remodeling complex INO80, binds DNA ends // *Nuclear Acids Res.* – 2009. – V. 37. – P. 6389-6399.
- Mimitou E. P., Symington L. S. DNA end resection: many nucleases make light work// *DNA Repair.* – 2009. – V. 8. – P. 983-995.
- Zhu Z., Chung W. H., Shim E.Y. et al. Sgs1 helicase and two nucleases Dna2 and Exo1 resect DNA double-strand break ends// *Cell.* – 2008. – V. 134. – P. 981-994.
- Robison J. G., Elliott J., Dixon K., Oakley G. G. Replication protein A and the Mre11.Rad50.Nbs1 complex co-localize and interact at sites of stalled replication forks// *J. Biol. Chem.* – 2004. – V. 279. – P. 34802-34810.
- Shroff R., Arbel-Eden A., Pilch D. et al. Distribution and dynamics of chromatin modification induced by a defined DNA double-strand break // *Curr. Biol.* – 2004. – V. 14. – P. 1703-1711.
- Rogakou E. P., Boon C., Redon C., Bonner W. M. Megabase chromatin domains involved in DNA double-strand breaks *in vivo* // *J. Cell. Biol.* – 1999. – V. 146. – P. 905-916.
- Celeste A., Fernandez-Capetillo O., Kruhlak M. J. et al. Histone H2AX phosphorylation is dispensable for the initial recognition of DNA breaks // *Nat. Cell. Biol.* – 2003. – V. 5. – P. 675-679.
- Blat Y., Kleckner N. Cohesins bind to preferential sites along yeast chromosome III, with differential regulation along arms versus the centric region // *Cell.* – 1999. – V. 98. – P. 249-259.
- Tanaka T., Cosma M. P., Wirth K., Nasmyth K. Identification of cohesin association sites at centromeres and along chromosome arms // *Cell.* – 1999. – V. 98. – P. 847-858.
- Redon C., Pilch D. R., Bonner W. M. Genetic analysis of *Saccharomyces cerevisiae* H2A serine 129 mutant suggests a functional relationship between H2A and the sister-chromatid cohesion partners Csm3-Tof1 for the repair of topoisomerase I-induced DNA damage // *Genetics.* – 2006. – V. 172. – P. 67-76.
- Cook P. J., Ju B. G., Telese F. et al. Tyrosine dephosphorylation of H2AX modulates apoptosis and survival decisions // *Nature.* – 2009. – V. 458. – P. 591-596.
- Downs J. A., Allard S., Jobin-Robitaille O. et al. Binding of chromatin-modifying activities to phosphorylated histone H2A at DNA damage sites // *Mol. Cell.* – 2004. – V. 16. – P. 979-990.
- Tsukuda T., Fleming A.B., Nickoloff J.A., Osley M.A. Chromatin remodelling at a DNA double-strand break site in *Saccharomyces cerevisiae* // *Nature.* – 2005. – V. 438. – P. 379-383.
- Morrison A.J., Highland J., Krogan N.J. et al. INO80 and gamma-H2AX interaction links ATP-dependent chromatin remodeling to DNA damage repair // *Cell.* – 2004. – V. 119. – P. 767-775.
- van Attikum H., Fritsch O., Hohn B., Gasser S. M. Recruitment of the INO80 complex by H2A phosphorylation links ATP-dependent chromatin remodeling with DNA double-strand break repair // *Cell.* – 2004. – V. 119. – P. 777-788.
- Raynard S., Niu H., Sung P. DNA double-strand break processing: the beginning of the end// *Genes Dev.* – 2008. – V. 22. – P. 2903-2907.
- Thoma F. Light and dark in chromatin repair: repair of UV-induced DNA lesions by photolyase and nucleotide excision repair // *EMBO J.* – 1999. – V. 18. – P. 6585-6598.
- Hara R., Mo J., Sancar A. DNA damage in the nucleosome core is refractory to repair by human excision nuclease // *Mol. Cell. Biol.* – 2000. – V. 20. – P. 9173-9181.
- Ura K., Araki M., Saeki H. et al. ATP-dependent chromatin remodeling facilitates nucleotide excision repair of UV-induced DNA lesions in synthetic dinucleosomes // *EMBO J.* – 2001. – V. 20. – P. 2004-2014.
- Wang D., Hara R., Singh G. et al. Nucleotide excision repair from site-specifically platinum-modified nucleosomes // *Biochemistry.* – 2003. – V. 42. – P. 6747-6753.

22. Kosmoski J. V., Ackerman E. J., Smerdon M. J. DNA repair of a single UV photoproduct in a designed Nucleosome // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2001. – V. 98. – P. 10113-10118.
23. Wellinger R. E., Thoma F. Nucleosome structure and positioning modulate nucleotide excision repair in the non-transcribed strand of an active gene // EMBO J. – 1997. – V. 16. – P. 5046-5056.
24. Smerdon M. J., Lieberman M. W. Nucleosome rearrangement in human chromatin during UV-induced DNA-repair synthesis // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 1978. – V. 75. – P. 42384241.
25. Gong F., Fahy D., Smerdon M. Rad4-Rad23 interaction with SWI/SNF links ATP-dependent chromatin remodeling with nucleotide excision repair // Nat. Struct. Mol. Biol. – 2006. – V. 13. – P. 902-907.
26. Ura K., Hayes J. J. Nucleotide excision repair and chromatin remodeling // Eur. J. Biochem. – 2002. – V. 269. – P. 2288-2293.
27. Brand M., Moggs J. G., Ouland- Abdelghani M. et al. UV-damage DNA-binding protein in the TFIIIC complex links DNA recognition to nucleosome acetylation // EMBO J. – 2001. – V. 20. – P. 3187-3196.
28. Ferreiro J. A., Powell N. G., Karabetsou N. et al. Roles for Gcn5p and Ada2p in transcription and nucleotide excision repair at the *Saccharomyces cerevisiae* MET16 gene // Nucleic Acids Res. – 2006. – V. 34. – P. 976-985.
29. Liu X., Smerdon M. J. Nucleotide excision repair of the 5 S ribosomal RNA gene assembled into a Nucleosome // J. Biol. Chem. – 2000. – V. 275. – P. 23729-23735.
30. Green C. M., Almouzni G. Local action of the chromatin assembly factor CAF-1 at sites of nucleotide excision repair *in vivo* // EMBO J. – 2003. – V. 22. – P. 5163-5174.
31. Martinez E., Palhan V. B., Tjernberg A. et al. Human STAGA complex is a chromatin-acetylating transcription coactivator that interacts with pre-mRNA splicing and DNA damage-binding factors *in vivo* // Mol. Cell. Biol. – 2001. – V. 21. – P. 6782-6795.
32. Cazzalini O., Perucca P., Savio M. et al. Interaction of p21(CDKN1A) with PCNA regulates the histone acetyltransferase activity of p300 in nucleotide excision repair // Nucleic Acids Res. – 2008. – V. 36. – P. 1713-1722.
33. Datta A., Bagchi S., Nag A. et al. The p48 subunit of the damaged-DNA binding protein DDB associates with the CBP/p300 family of histone acetyltransferase // Mutat. Res. – 2001. – V. 486. – P. 89-97.
34. Hara R., Sancar A. The SWI/SNF chromatin-remodeling factor stimulates repair by human excision nuclease in the mononucleosome core particle // Mol. Cell. Biol. – 2002. – V. 22. – P. 6779-6787.
35. Hara R., Sancar A. Effect of damage type on stimulation of human excision nuclease by SWI/SNF chromatin remodeling factor // Mol. Cell. Biol. – 2003. – V. 23. – P. 4121-4125.
36. Wakasugi M., Kasashima H., Fukase Y. et al. Physical and functional interaction between DDB and XPA in nucleotide excision repair // Nucleic Acids Res. – 2009. – V. 37. – P. 516-525.
37. Li S., Smerdon M. J. Dissecting transcription-coupled and global genomic repair in the chromatin of yeast *GAL1-10* genes // J. Biol. Chem. – 2004. – V. 279. – P. 14418-14426.
38. Citterio E., Van Den Boom V., Schnitzler G. et al. ATP-dependent chromatin remodeling by the Cockayne syndrome B DNA repair-transcription-coupling factor // Mol. Cell. Biol. – 2000. – V. 20. – P. 7643-7653.
39. Fousteri M., Vermeulen W., van Zeeland A. A., Mullenders L. H. Cockayne syndrome A and B proteins differentially regulate recruitment of chromatin remodeling and repair factors to stalled RNA polymerase II *in vivo* // Mol. Cell. – 2006. – V. 23. – P. 471-482.
40. Suter B., Livingston-Zatchej M., Thoma F. Chromatin structure modulates DNA repair by photolyase *in vivo* // EMBO J. – 1977. – V. 16. – P. 2150-2160.
41. Huang J. Transcriptional silencing in *Saccharomyces cerevisiae* and *Schizosaccharomyces pombe* // Nuclear Acids Res. – 2002. – V. 30. – P. 1465-1482.
42. Gaillard H., Fitzgerald D. J., Smith C. L. et al. Chromatin remodeling activities act on UV-damaged nucleosomes and modulate DNA damage accessibility to photolyase // J. Biol. Chem. – 2003. – V. 278. – P. 17655-17663.

Рецензенти: Моссе І.Б., д.б.н., професор, Інститут генетики і цитології НАН Білорусії;
Кутлахмедов Ю.О., д.б.н., професор, Інститут клітинної біології та генної інженерії НАН
України.

© Королев В.Г., 2010

Стаття надійшла до редколегії 18.06.2010 р.