

## РАЗВИТИЕ РЕПАРАЦИОННЫХ СИСТЕМ В ПРОЦЕССЕ ЭВОЛЮЦИИ

*Репарационные системы, оперирующие в микроорганизмах, уже, практически, достигли предела совершенства и полностью обеспечивают потребности клеток в поддержании стабильности их генетического материала. Эволюция систем репарации эукариотических клеток, по-видимому, продолжается быстрыми темпами, приспособлявая их к изменениям, как количества генетического материала на одну клетку, так и усложнению организации ДНК в хромосомах.*

**Ключевые слова:** репарационные системы, стабильность, клетка, хромосомы, ДНК.

*Репарацийні системи, що оперують в мікроорганізмах, вже, практично, досягли межі досконалості і повністю забезпечують потреби клітин у підтримці стабільності їх генетичного матеріалу. Еволюція систем репарації еукаріотичних клітин, очевидно, продовжується швидкими темпами, пристосовуючи їх до змін, як кількості генетичного матеріалу на одну клітку, так і ускладнення організації ДНК у хромосомах.*

**Ключові слова:** репараційні системи, стабільність, клітина, хромосомы, ДНК.

*Reparation systems that operate in the micro-organisms has practically reached the limit of perfection and fully address the needs of the cells in maintaining the stability of their genetic material. The evolution of repair systems in eukaryotic cells, apparently, continues apace, adapting them to changes in both the number of genetic material per cell, and the complexity of the organization of DNA in chromosomes.*

**Key words:** reparations system, stability, a cell, chromosomes, DNA.

Информационные системы, основанные на ДНК, у подавляющего большинства организмов, присутствующих в современном мире, защищены от возникновения мутаций. Огромное число мутагенов, содержащихся в окружающей среде, в течение исторического периода развития жизни на Земле, также как ошибки присущие ДНК репликативным машинам, могли создать сильное селекционное давление на системы, способствующие защите генетической информации. Действительно, геномы всех клеточных форм жизни и некоторых больших вирусов кодируют множество белков, функция которых состоит в репарации поврежденной ДНК. Несмотря на критическую необходимость репарации ДНК, способность к развитию, т. е. способность к генерации определенного уровня мутаций, также, по-видимому, подвергалась селекции в процессе эволюции. Сложное взаимодействие между двумя противоположными силами, а именно необходимостью точной передачи генетической информации и необходимостью эволюционных изменений, по-видимому, определяет организацию репарационных систем.

Репарация ДНК является фундаментальным биологическим процессом наравне с репликацией, транскрипцией и трансляцией. Механизмы репарации можно классифицировать на несколько различных, если не полностью независимых, основных путей, которые различаются способом, которым ликвиди-

руются повреждения ДНК (табл. 1). Общая картина далее усложняется существованием специализированных регуляторных форм репарации, таких как SOS ответ у бактерий и интимная связь между репарацией, динамикой хроматина и клеточным циклом в эукариотах.

В настоящее время полностью секвенировано большое числа геномов, что сделало возможным систематическое сравнение репарационных систем соответствующих организмов. Даже поверхностное их сравнение показывает, что репарационные системы проявляют значительную вариабильность в терминах присутствия или отсутствия генов, даже в относительно близких видах бактерий [1]. В связи с этим представляет большой интерес провести систематический сравнительный анализ генов, кодирующих белки, вовлеченные в репарацию в трех царствах жизни – бактериях, археа и эукариотах.

Бактерии *Escherichia coli* и дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* являются двумя модельными организмами, у которых репарация ДНК была изучена наиболее детально. Хорошо охарактеризованные гены из этих видов используются как основа для сравнительного анализа доменной архитектуры репарационных белков и филогении репарационных систем (табл. 2). Белки, составляющие репарационные системы, подобно многим другим системам клетки, по-видимому, организовались путем перетасовки ограниченного

числа консервативных доменов. Природа доменов диктовалась активностями, требуемыми для репарации, а именно, связыванием с ДНК, разрезанием нитей ДНК, деградацией и лигированием, АТФ-зависимым раскручиванием дуплекса ДНК, и полимеризацией дезоксирибонуклеотидов [2]. Согласно с этим, основные игроки в репарационных системах это: гликозилазы, эндо- и экзоеуклеазы; ДНК геликазы; АТФазы, которые вовлечены в такие события как миграция нитей и загрузка на ДНК много белковых репарационных комплексов; ДНК полимеразы и нуклеотидилтрансферазы; ДНК лигазы; ДНК-связывающие домены; адапторы – домены, обеспечивающие белок-белковые взаимодействия, которые соединяют вместе различные белки в репарационные комплексы и обеспечивают связь с другими клеточными компонентами, например, с хроматином.

На ранних этапах эволюции организмов, использующих ДНК в качестве хранителя наследственной информации, появились первые белки, основной функцией которых было обеспечение сохранности генетической информации. С уверенностью можно предполагать, что репарация повреждений ДНК в этот период осуществлялась в результате одностадийной химической реакции. В настоящее время наследником этих репарационных ферментов являются белки входящие в группу, объединенную общим названием «прямая репарация» или в англоязычной версии «reversal of DNA damage». Как видно из табл. 2, все основные ветви этой системы репарации эволюционно консервативны и свойственны всем царствам живых организмов. Это не удивительно, так как прямая репарация обеспечивает энергетически наиболее экономный способ борьбы с повреждениями ДНК. Рассмотрим в качестве примера этой системы репарации – фотореактивацию (ФР). С точки зрения центральной роли, которую УФ-излучение играло в эволюции в качестве источника повреждений ДНК, не удивительно, что живые организмы создали экстраординарно специфический механизм для репарации основных УФ-повреждений ДНК пиримидиновых димеров. Этот репарационный механизм назван фотореактивацией ДНК. ФР представляет собой свето-зависимый процесс, который осуществляется через ферментативную мономеризацию цис-син-циклобутановых димеров. Этот процесс может осуществляться и неферментативным путем. Например, трипептид Lys-Trp-Lys под действием видимого света с невысокой эффективностью может осуществлять расщепления пиримидинового димера (ПД) в ДНК. Хотя эта реакция не имеет значимой биологической роли, упомянутый трипептид мог служить в эволюции ФР в качестве стартовой точки для создания более сложных полипептидов [3]. Фермент, который катализирует ФР пиримидиновых димеров в ДНК называется фотолиаза. Фотолиазы широко представлены в природе и обнаруживаются в большинстве микроорганизмов, клетках растений и животных. Удивительно, в клетках плацентарных млекопитающих фотолиазные активности отсутствуют, хотя белки подобные фотолиазам осуществляют

другие биохимические реакции. Отсюда, можно предположить, что ФР в клетках млекопитающих была утрачена в ходе недавней эволюции.

Типы повреждений ДНК, которые ликвидируются прямой репарацией, ограничены. Наиболее общей модой репарации ДНК, наблюдаемой в природе, является способ, в котором поврежденное или неподходящее основание вырезается из генома и замещается нормальной последовательностью нуклеотидов. Этот тип клеточного ответа на повреждение ДНК называется эксцизионной репарацией. Известен ряд ферментативных механизмов, по которым эксцизия поврежденных оснований осуществляется в живой клетке. Репарация, которая инициируется ДНК гликозилазами, называется эксцизионной репарацией оснований (ЭРО). Возможно, этот тип репарации является следующей после прямой репарации стадией развития этих систем в эволюции. На это указывает большая степень функциональной гомологии среди ферментов, обеспечивающих различные этапы ЭРО, у представителей трех царств живых организмов (табл. 2). В качестве примеров рассмотрим ДНК гликозилазы, контролирующие первый этап ЭРО. В результате реакции, катализируемой ДНК гликозилазами, из ДНК удаляется повреждение в виде свободного основания. Подобно ферментам, вовлеченным в прямую репарацию, многие ДНК гликозилазы опознают только определенную форму поврежденного основания.

3-метил-ДНК-гликозилазы относятся к монофункциональным белкам и представляют пример репарационного фермента специфичного к алкилированным основаниям ДНК. Из множества различных форм алкилированных оснований 3-метиладенин (3-mA) является наиболее цитотоксическим повреждением ДНК, блокирующим репликацию последней [4]. Так как трудно представить, что в окружающей среде на определенных этапах эволюции существовали значимые концентрации алкилирующих соединений, то очевидно, что внешнее селективное давление, оперирующее в эволюции клеток, на ферменты, специфичные для алкилированных оснований ДНК отсутствовало. Для объяснения этого противоречия была выдвинута гипотеза состоящая в том, что реакционные алкилирующие агенты непрерывно генерируются внутриклеточно из метильных доноров, таких как S-аденозилметионин [5].

В бактериальных клетках обнаружены две 3-метил-ДНК-гликозилазы (3-mAdg1 и 3-mAdg2), которые кодируются генами *tag<sup>+</sup>* и *alkA<sup>+</sup>*, соответственно [6]. Бактериальная 3-mAdg1 имеет предпочтение к двунитевой ДНК и строгую субстратную специфичность. После обработки клеток метилметансульфонатом (ММС), который вызывает широкий спектр алкилированных оснований, 3-mAdg1 удаляет из ДНК только 3-метил-аденин и 3-метил-гуанин. Этот фермент транскрибируется конститутивно и его концентрация в клетке достаточно высока.

В отличие от первой 3-mAdg2 является индуцибельным белком, доля от общей 3-метил-ДНК-гликозилазной активности которого увеличивается

от 5-10 % в неиндуцированных до 50-70 % в индуцированных клетках [7]. Фермент обладает широкой субстратной специфичностью и способен удалять из ДНК целый ряд модифицированных форм оснований [6, 8, 9].

Ген *MAG1* кодирует единственную дрожжевую 3-mAdg и был клонирован с использованием супрессии ММС-чувствительности двойного мутанта *E. coli tag ada* [10, 11]. Этот факт свидетельствует о высокой степени функциональной гомологии между про- и эукариотическими гликозилазами. Мутантные клетки *tag1* показывают экстремальную чувствительность к летальному действию ММС и других алкилирующих агентов. Подобно гену *alkA<sup>+</sup> E. coli*, ген *MAG1* транскрипционно индуцируется при обработке клеток алкилирующими агентами [12, 13]. Человеческая кДНК, которая кодирует 3-mAdg активность, была выделена и показано, что контролируемый ею белок имеет гомологию с партнерами из дрожжей и *E. coli* [14]. Этот белок подобно *AlkA* и *Mag1* показывает широкую субстратную специфичность [15, 16].

Приведенные выше примеры, а также данные табл. 2, показывают высокую степень эволюционной консервативности 3-метил-ДНК-гликозилаз, что свидетельствует об их возникновении в предке общем для трех царств организмов.

После удаления ДНК гликозилазами поврежденного или неподходящего основания возникает апуриновый/апириминовый (АП) сайт, который, в свою очередь, является повреждением ДНК. Возникновение АП сайта имеет два различных следствия для клетки. Во-первых, эти повреждения являются цитотоксическими, так как блокируют репликацию. Во-вторых, они могут быть предмутагенными интермедиатами, так как для ДНК полимераз эти повреждения неинструктивны и их обход специализированными ДНК полимеразми может привести к мутациям.

Основными ферментами, которые репарируют АП сайты являются АП-эндонуклеазы. Главной АП эндонуклеазой в *E. coli* является белок экзонуклеаза III, кодируемый геном *xthA<sup>+</sup>*. Белок *Xth* кроме эндонуклеазной активности обладает 3'→5' экзонуклеазной, фосфатазной и 3'-фосфодиэстеразной активностями [17-19].

Эндонуклеаза IV является вторым примером 5'-АП эндонуклеаз в бактериальных клетках. Она кодируется геном *nfo<sup>+</sup>* и обладает 5-10 % от общей АП эндонуклеазной активности бактериальной клетки [17, 20]. *nfo<sup>+</sup>* является индуцируемым геном и в ответ на повреждение азотистых оснований количество белка в клетке многократно увеличивается [21]. Представительство этого семейства эндонуклеаз найдено во всех видах бактерий, археа и эукариот. Интересно, анализ последовательностей ДНК различных организмов выявил статистически значимое подобие между семействами этих эндонуклеаз и семейством изомераз сахаров [2], что свидетельствует об их происхождении от общего предка.

Процесс, в котором поврежденные основания такие, как пиримидиновые димеры и (6-4) фотопро-

дукты, энзиматически удаляются из ДНК в виде олигонуклеотидов, называется нуклеотид эксцизионная репарация (НЭР). Этот тип репарации, вероятно, возник в эволюционном процессе позднее по сравнению с ЭРО. Об этом свидетельствует отсутствие какой либо гомологии между ферментами, обеспечивающими реакции инцизии и эксцизии поврежденных оснований, в про- и эукариотах (табл. 2). В то же время способы удаления повреждения из ДНК удивительно похожи в этих организмах. В обоих случаях пиримидиновые димеры удаляются в составе олигонуклеотидов, длина которых составляет у бактерий, примерно, 15 и у эукариот около 30 нуклеотидов. В бактериях весь процесс эксцизии повреждения осуществляют четыре белка (*UvrA*, *UvrB*, *UvrC* и *UvrD*), в клетках эукариот для этой цели задействованы десятки различных белков. Таким образом, эволюция НЭР в клетках представителей царства про- и эукариот, по-видимому, шла независимым путем. Однако этот независимый отбор привел к появлению практически одинакового способа ликвидации повреждений ДНК, что характеризует НЭР как идеальный процесс репарации различных типов повреждений ДНК.

Рекомбинация имеет фундаментальное значение для широкого круга биологических процессов таких как: репарация, мейоз, стабильность вегетативных хромосом и их сегрегация, антигенные вариации и перестройки иммуноглобулиновых генов, поддержание числа копий и гомогенность в семействах повторяющихся генов, контроль экспрессии генов. В научной литературе долгое время дискутировался вопрос – какая из функций рекомбинационного процесса первична в эволюции – репарация или обмен генетической информацией между гомологичными последовательностями ДНК. В конце концов, возобладало мнение, что первичной функцией рекомбинации является репарация наиболее опасных для жизни клетки повреждений ДНК. Известно, что ключевую роль в радиоустойчивости клеток играет рекомбинационная репарация двунитевых разрывов (ДНР) ДНК, поскольку и один нерепарированный ДНР может быть причиной ее гибели. Репарация ДНР осуществляется по механизму рекомбинации и требует наличия в клетке двух гомологичных хромосом, одна из которых содержит ДНР, а вторая в соответствующей области не имеет повреждений. Чтобы репарировать двунитевое повреждение без потери информации, клетка нуждается в наличии гомологичных ДНК.

Эта система репарации особенно важна для организмов с большим содержанием ДНК, так как вероятность возникновения ДНР возрастает с увеличением пула ДНК, как в спонтанных процессах, так и при репликации генетического материала. В связи с этим, возможно, что рекомбинационная система репарации эволюционно самая молодая. Ключевыми ферментами в этой системе репарации являются функциональные гомологи белка *RecA*. В клетках археа к ним относятся гомологи белка *RadA*, в клетках эукариот – *Rad51*. В природе встре-

чается несколько примеров консервативных белков, различающихся лишь ограниченными вариациями доменной архитектуры, из которых только один RecA/RadA кодируется во всех геномах и играет центральную роль в рекомбинационной репарации [22, 23]. В то время как RecA/RadA, по-видимому, вертикально переносился в историческом течении жизни, его эволюция сопровождалась известными вариациями, наиболее важной из которых появление домена HhN в клетках архея и эукариот. Присутствие этого домена определяет различие в моде взаимодействия белков с ДНК.

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.

Как и в случае с НЭР, рекомбинационная репарация осуществляется по очень схожим молекулярным механизмам у представителей трех царств живых организмов. Однако ключевые ферменты, осуществляющие репарационный процесс в клетках про- и эукариот, как правило, не имеют гомологии, т. е. возникли независимо друг от друга (табл. 2). Изменились и роли различных ветвей рекомбинационной репарации по мере усложнения генетического материала клетки. Например, в клетках микроорганизмов преобладающую роль играет гомологичная рекомбинация, минорная роль отводится репарации по механизму соединения разорванных концов, в то время как в клетках высших эукариот ситуация обратная.

Увеличение геномов в клетках эукариот привело к усложнению их организации и появлению хроматина. В результате эффективность элиминации повреждений ДНК эукариотических клеток усложнилась тем, что эти повреждения должны детектироваться и репарироваться в контексте высоко конденсированного 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. Появление такого мощного препятствия для репарационных систем привело к их быстрому эволюционному преобразованию. Если простейшие системы – прямая репарация и ЭРО, оказались в малой степени затронуты этими преобразованиями, то остальные системы репарации усложнились многократно.

Рассмотрим ряд примеров, иллюстрирующих выше сказанное. Информация о том, как фотолиаза

взаимодействует с нуклеосомами, линкерной ДНК и ненуклеосомными районами была получена при сравнении темпа удаления ЦБД из хроматина дрожжей [24, 25]. Репарация была быстрой в линкерных 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.

В системе *in vitro* было показано, что ДНК, собранная в нуклеосомы, ингибирует ЭРО [26-28]. Гликозилазы, по-видимому, компетентны функционировать внутри хроматина, т. е. скорость ЭРО снижается на последующих стадиях репарационного процесса, что подтверждается данными об ухудшении связывания полимеразы  $\beta$  с АП-сайтом и застройки бреши в коровой части нуклеосомы [28, 29].

Данные литературы о влиянии модификаций гистонов на НЭР противоречивы. 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 модификация гистонов в ответ на повреждение ДНК эффективно происходит во всех клетках эукариот. Некоторые комплексы, модифицирующие гистоны, содержат специализированные субъединицы, способные прямо связываться с УФ-индуцированными повреждениями ДНК [30-33]. Отсюда следует, что одной из функций этих комплексов является участие в НЭР. После действия комплексов, модифицирующих гистоны, несколько АТФ-зависимых хроматин ремодулирующих комплексов принимают участие в НЭР.

Особо важную роль хроматин модифицирующие и ремодулирующие комплексы играют в рекомбинационной репарации ДНР ДНК [34]. В клетках дрожжей ремодулирующий комплекс RSC может перестраивать хроматин во фронте нуклеазы Mre11, облегчая концевой процессинг ДНК. Этот комплекс является наиболее вероятным участником опознавания ДНР. Ремодулирующие свойства комплекса RSC перекрываются со свойствами другого ремодулятора INO80 и они частично взаимозаменяемы. Конкурируют ли эти комплексы при связывании с ДНР или существуют какие-то различия в их действии еще предстоит выяснить. Не ясна также роль факторов модифицирующих гистоны в сайте ДНР. В ходе репарации также как в репликации и транскрипции, требуется временная разборка нуклеосом. Ацетилирование гистонов облегчает и ускоряет процесс их удаления. В течение гомологичной рекомбинационной репарации увеличение ацетилирования всех 9 лизинов на N концах гистонов H3 и H4 распространялось до 2 кбаз в обе стороны от ДНР, особенно на гистоне H4 [35]. Эта модификация является следствием самого репарационного процесса, а не возникновения повреждения ДНК. Таким образом, динамические изменения в ацетилировании гистонов сопровождают рекомбинационный процесс и способность модулировать ацетилирование гисто-

нов является важным для выживаемости при рекомбинации. Однако на какой стадии репарационного процесса необходима модификация гистонов еще до конца не выяснено. Возможно, процесс модификации необходим как при разборке нуклеосом, так и при их сборке после завершения репарационного процесса.

На основании изложенного выше материала можно сделать некоторые выводы. Во-первых, репарационные системы, оперирующие в микрооргани-

змах, уже, практически, достигли предела совершенства и полностью обеспечивают потребности клеток в поддержании стабильности их генетического материала. Процесс эволюции этих систем, если и идет, то с очень малой скоростью. Во-вторых, эволюция систем репарации эукариотических клеток, по-видимому, продолжается быстрыми темпами, приспособлявая их к изменениям, как количества генетического материала на одну клетку, так и усложнению организации ДНК в хромосомах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Koonin E. V., Mushegian A. R., Rudd K. E. Sequencing and analysis of bacterial genomes// *Curr. Biol.* 1996. – V. 6. – P. 404-416.
2. Aravind L., Walker D. R., Koonin E. V. Conserved domains in DNA repair proteins and evolution of repair systems// *Nuclear Acids Res.* 1999. – V. 27(3). – P. 1223-1242.
3. Friedberg E. C., Walker G. C., Siede W. DNA repair and Mutagenesis// *American Society of Microbiology.* 1995. Washington, D. C.
4. Lindahl T., Sedgwick B., Sekiguchi M., Nakabeppu Y. Regulation and expression of the adaptive response to alkylating agents// *Annu. Rev. Biochem.* 1988. – V. 57. – P. 133-157.
5. Rydberg B., Lindahl T. Nonenzymatic methylation of DNA by the intracellular methyl group donor S-adenosyl-L-methionine is a potentially mutagenic reaction// *EMBO J.* – V. 1. – P. 211-216.
6. Thomas L., Yang C.-H., Golgthwait D. A. Two DNA glycosylase in *Escherichia coli* which release primarily 3-methyladenine// *Biochem. J.* 1982. – V. 21. – P. 1162-1169.
7. McCarthy T. V., Karran P., Lindahl T. Inducible repair of O<sup>6</sup>-alkylated DNA pyrimidines in *Escherichia coli*// *EMBO J.* 1984. – V. 3. – P. 545-550.
8. Terato H., Masaoka A., Asagoshi K. *et al.* Novel repair activities of AlkA (3-methyladenine DNA glycosylase II) and endonuclease VIII for xanthine and oxanine, guanine lesions induced by nitric oxide and nitrous acids// *Nucleic Acids Res.* 2002. – V. 30. – P. 4975-4984.
9. Privezntzer C. V., Saparbaev M., Sumbandam A. *et al.* AlkA protein is the third *Escherichia coli* DNA repair protein excising a ring fragmentation product of thymine// *Biochemistry.* 2000. – V. 39. – P. 14263-14268.
10. Chen J., Derfler B., Maskati A., Samson L. Cloning a eukaryotic DNA glycosylase repair gene by the suppression of a DNA repair defect in *Escherichia coli*// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989. – V. 86. – P. 7961-7965.
11. Berdal K. G., Bjoras M., Bjelland S., Seeberg E. Cloning and expression in *Escherichia coli* of a gene for an alkylbase DNA glycosylase from *Saccharomyces cerevisiae*; a homologue to the bacterial *alkA* gene// *EMBO J.* 1990. – V. 9. – P. 4563-4568.
12. Chen J., Derfler B., Samson L. *Saccharomyces cerevisiae* 3-methyladenine DNA glycosylase has homology to the AlkA glycosylase of *E. coli* and is induced in response to DNA alkylation damage// *EMBO J.* 1990. – V. 9. – P. 4569-4575.
13. Liu Y., Xiao W. Bidirectional regulation of two DNA-damage-inducible genes, *MAG1* and *DDI1*, from *Saccharomyces cerevisiae* // *Mol. Microbiol.* 1997. – V. 23. – P. 777-789.
14. Chakravarti D., Ibeanu G. C., Tano K., Mitra S. Cloning and expression in *Escherichia coli* of a human cDNA encoding the DNA repair protein N-methylpurine-DNA glycosylase// *J. Biol. Chem.* 1991. – V. 266. – P. 15710-15715.
15. Bessho T., Roy R., Yamamoto K. *et al.* Repair of 8-hydroxyguanine in DNA by mammalian N-methylpurine-DNA glycosylase// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. – V. 90. – P. 8901-8904.
16. Dosanjh M. K., Roy R., Mitra S., Singer B. 1,N<sup>6</sup>-ethenoadenine is preferred over 3-methyladenine as substrate by a cloned human N-methylpurine-DNA glycosylase// *Biochemistry.* 1994. – V. 33. – P. 1624-1628.
17. Weiss B. Endonuclease II of *Escherichia coli* is exonuclease III// *J. Biol. Chem.* 1976. – V. 251. – P. 1896-1901.
18. Henner W. D., Grunberg S. M., Haseltine W. A. Enzyme action at 3' termini of ionizing radiation-induced DNA strand breaks// *J. Biol. Chem.* 1983. – V. 258. – P. 15198-15205.
19. Demple B., Johnson A., Fung D. Exonuclease III and endonuclease IV remove 3' blocks from DNA synthesis primers in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-damaged *Escherichia coli*// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1986. – V. 83. – P. 7731-7735.
20. Ljungquist S., Lindahl T., Howard-Flanders P. Methyl methane sulfonate-sensitive mutant of *Escherichia coli* deficient in an endonuclease specific for apurinic sites in deoxyribonucleic acid// *J. Bacteriol.* 1976. – V. 126. – P. 646-653.
21. Chan E., Weiss B. Endonuclease IV of *Escherichia coli* is induced by paraquat// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987. – V. 84. – P. 3189-3193.
22. Roca A. I., Cox M. M. RecA protein: structure, function, and role in recombinational DNA repair// *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 1997. – V. 56. – P. 129-223.
23. Bianco P. R., Tracy R. B., Kowalczykowski S. C. DNA strand exchange proteins: a biochemical and physical comparison// *Front Biosci.* 1998. – V. 17(3). – P. 570-603.
24. Huang J. Transcriptional silencing in *Saccharomyces cerevisiae* and *Schizosaccharomyces pombe*// *Nuclear Acids Res.* 2002. – V. 30. – P. 1465-1482.
25. 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.
26. Nilsen H., Lindahl T., Verreault A. DNA base excision repair of uracil residues in reconstituted nucleosome core particles // *EMBO J.* 2002. – V. 21. – P. 5943-5952.
27. Li S., Smerdon M. J. Nucleosome structure and repair of N-methylpurines in the *GAL1-10* genes of *Saccharomyces cerevisiae* *J. Biol. Chem.* 2002. – V. 277. – P. 44651-44659.
28. Beard B. C., Wilson S. H., Smerdon M. J. Suppressed catalytic activity of base excision repair on rotationally positioned uracil in nucleosomes// *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2003. – V. 100. – P. 7465-7470.
29. Nakanishi S., Prasad R., Wilson S. H., Smerdon M. Different structural states in oligonucleosomes are required for early versus late steps of base excision repair// *Nucleic Acids Res.* 2007. – V. 35. – P. 4313-4321.
30. 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.
31. 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.

32. 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.  
 33. 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.  
 34. Королев В. Г. Хроматин и репарация поврежденных ДНК// Генетика. 2011. – Т. 47(4). – С. 449–459.  
 35. 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.

Таблиця 1

**Основные пути репарации повреждений ДНК**

| Вид репарации                          | Субстраты репарации   |
|--|---|
| Прямая                                 | Фотопродукты, алкилированные основания, одностранные разрывы ДНК    |
| Экцизионная репарация оснований        | Поврежденные и ошибочно спаренные основания                         |
| Нуклеотид экцизионная                  | Многие типы повреждений, нарушающие спиральную структуру ДНК        |
| Коррекция ошибочно спаренных оснований | Ошибочно спаренные основания  |
| Рекомбинационная                       | Разрывы нитей ДНК и бреши   |
| Пострепликативная                      | Различные повреждения, блокирующие элонгацию ДНК в вилке репликации |

Таблиця 2

**Гомология основных репарационных белков**

| Вид репарации и белки  | Биохимическая активность   | Бактерии | Археа | Эукариоты |
|--|--|----------|-------|-----------|
| Прямая<br>Phr<br>Mgt<br>Lig  | Фотолиазы<br>Алкилтрансферазы<br>АТФ-зависимые лигазы  | +        | +     | +         |
| ЭРО<br>Ung<br>MutY<br>Mpg<br>Ogg<br>Apn  | ДНК гликозилаза<br>"-"<br>"-"<br>"-"<br>АП-эндонуклеазы  | +        | -     | +         |
| Коррекция ошибочно спаренных оснований<br>MutS<br>MutL                                       | Связывание ошибочных пар   | +        | -     | +         |
| Нуклеотид экцизионная<br>UvrA<br>UvrB<br>UvrC<br>UvrD<br>Rad1/Rad10<br>Rad2<br>Rad3<br>Rad25 | Связывание ДНК<br>Геликаза<br>Эндонуклеаза<br>Геликаза<br>Эндонуклеаза<br>Эндонуклеаза<br>Геликаза<br>Геликаза   | +        | +     | -         |
| Рекомбинационная<br>RecA<br>RecB<br>RecC<br>RecD<br>Rad52<br>Ku<br>Rad50<br>Xrs2<br>Mre11    | Рекомбиназа<br>Геликаза/экзонуклеаза<br>Геликаза/экзонуклеаза<br>Геликаза/экзонуклеаза<br>Связывание ДНК<br>Связывание ДНР ДНК<br>В комплексе с Mre11<br>В комплексе с Mre11<br>Эндо-/экзонуклеаза | +        | +     | +         |

Рецензенти: Кутлахмедов Ю. О., д.б.н., професор;  
 Григор'єва Л. І., д.б.н., професор

© Королев В. Г., 2011

Стаття надійшла до редколегії 05.06.2011 р.