

УДК 577.24

## ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ ЭКСЦИЗИОННОЙ РЕПАРАЦИИ НУКЛЕОТИДОВ И ИХ РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССА

### Обзор

© 2019 Н.И. Речкунова<sup>1,2\*</sup>, Е.А. Мальцева<sup>1</sup>, О.И. Лаврик<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090 Новосибирск, Россия;  
электронная почта: nadyarec@niboch.nsc.ru

<sup>2</sup> Новосибирский государственный университет, 630090 Новосибирск, Россия

Поступила в редакцию 21.03.2019

После доработки 26.04.2019

Принята к публикации 15.05.2019

Эксцизионная репарация нуклеотидов (NER) – один из путей репарации ДНК, направленных на поддержание стабильности генома. Исправление поврежденной системой NER – сложный многостадийный процесс, протекающий с образованием множества промежуточных комплексов, сборка и функционирование которых осуществляются за счет ДНК–белковых и белок–белковых взаимодействий, требующих четкой координации и регуляции. Белки NER подвергаются посттрансляционным модификациям, таким как убиквитинирование, сумоилирование, фосфорилирование, ацетилирование и поли(ADP-рибозил)ирование. Эти модификации влияют на взаимодействие белков с ДНК и другими белками и таким образом могут регулировать привлечение факторов репарации в комплекс на определенной стадии процесса или диссоциацию их из комплекса, а также модулируют функциональную активность белков и процесса в целом. В настоящем обзоре рассмотрены основные известные к настоящему времени посттрансляционные модификации белков NER и данные об их влиянии на процесс репарации. Наиболее детально проанализировано поли(ADP-рибозил)ирование белков, катализируемое поли(ADP-рибоза)полимеразой 1, и его влияние на активность процесса NER, поскольку ранее такой анализ не проводился.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** факторы эксцизионной репарации нуклеотидов, посттрансляционные модификации белков, регуляция активности.

**DOI:** 10.1134/S0320972519090033

Геномная ДНК подвержена повреждениям вследствие внутренней неустойчивости, а также под действием эндогенных факторов и экзогенных генотоксических агентов. Повреждения ДНК могут приводить к нарушениям основных процессов ее метаболизма, включая репликацию и транскрипцию, тем самым вызывая мутации, хромосомные aberrации, а также остановку клеточного цикла и апоптоз. Последствия повреждений ДНК могут быть причиной раз-

личных патологий человека, включая рак и нейродегенеративные заболевания. Для противостояния этим неблагоприятным последствиям в ходе эволюции возникли разнообразные пути репарации ДНК [1], среди которых важное место занимает эксцизионная репарация нуклеотидов (nucleotide excision repair, NER). NER – наиболее универсальный путь репарации, с помощью которого происходит удаление широкого спектра повреждений, дестабилизирующих дуплексную структуру ДНК. К субстратам NER относятся индуцированные ультрафиолетовым (УФ) светом фотопродукты – циклобутанпиримидиновые димеры (CPD) и пиримидин-пиримидон-(6-4)-фотопродукты (6-4PP), а также внутрицепочечные сшивки и объемные аддукты оснований ДНК с реакционноспособными метаболитами некоторых химических канцерогенов или химиотерапевтическими агентами [2].

Существуют два пути NER: общегеномная репарация (global genome repair, GG-NER), удаляющая повреждения во всей геномной ДНК, и

Принятые сокращения: NER – эксцизионная репарация нуклеотидов; GG-NER – общегеномная репарация нуклеотидов; TC-NER – репарация нуклеотидов, связанная с транскрипцией; RNAP – РНК-полимеразы; XP – пигментная ксеродерма (xeroderma pigmentosum); XPC, XPA – факторы пигментной ксеродермы; RPA – репликативный белок А; PARP – поли(ADP-рибоза)полимераза; CPD – циклобутанпиримидиновые димеры; CS – синдром Коккейна; TFIIH – фактор транскрипции IIH; PAR – полимер ADP-рибозы; BPDE – бенз[а]пирен-диолэпоксид; SUMO – убиквитин-подобный белок-модификатор (small ubiquitin-like modifier).

\* Адресат для корреспонденции.

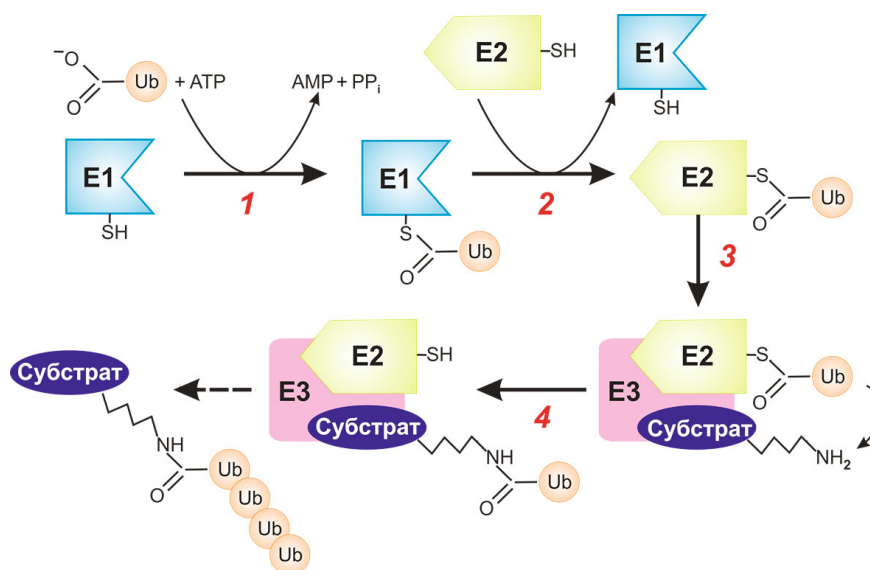
репарация, связанная с транскрипцией (transcription coupled repair, TC-NER), с помощью которой происходит удаление повреждений в транскрибируемой цепи ДНК. Эти пути отличаются способом узнавания повреждения и набором белков, участвующих на начальных этапах процесса. В TC-NER узнавание повреждения сопряжено с остановкой на нем РНК-полимеразы II (RNAP II) [3], что служит сигналом для сборки инициирующего репарацию комплекса, в состав которого входят белки CSA и CSB [4]. Мутации в генах этих белков вызывают синдром Коккейна (Cockayne syndrome, CS). В случае GG-NER узнавание повреждения осуществляет фактор пигментной ксеродермы С (XPC) в комплексе с белками RAD23B и центрин-2 (Cen2). Комплекс XPC/RAD23B/Cen2 (далее комплекс XPC) определяет нарушение комплементарности в парах оснований и/или их дестабилизацию, вызванную повреждением, а не само повреждение ДНК [5, 6], и взаимодействует с неповрежденным участком противоположной цепи [7–10]. Этот механизм обеспечивает широкую субстратную специфичность процесса GG-NER, однако не позволяет узнавать УФ-индуцированные фотопродукты, особенно CPD, которые практически не дестабилизируют ДНК-дуплекс. Узнавание таких повреждений осуществляет специализированный белок UV-DDB (UV-damaged DNA-binding protein) – гетеродимер, состоящий из субъединиц DDB1 и DDB2 с молекулярной массой 127 и 48 кДа соответственно, который специфически взаимодействует с CPD и 6-4PP и привлекает к ним XPC [11, 12]. Далее комплекс XPC (либо комплекс факторов TC-NER) взаимодействует с мультифункциональным 10-субъединичным белком – фактором транскрипции ПН (transcription factor ПН, TFПН), который осуществляет частичное раскручивание ДНК-дуплекса за счет геликазной активности субъединицы XPD и одновременно проверку повреждения ДНК, останавливаясь на нем [13, 14]. На частично открытом дуплексе формируется так называемый «предрасщепляющий» комплекс, в состав которого входят репликативный белок А (RPA), фактор пигментной ксеродермы А (ХРА), а также структуроспецифичные эндонуклеазы XPF-ERCC1 и XPG, расщепляющие поврежденную цепь ДНК с 5'- и 3'-стороны от повреждения соответственно [14–16]. Ресинтез удаленного участка осуществляет репликативный комплекс, лигирование ника – ДНК-лигаза I или комплекс ДНК-лигазы III с XRCC1 [17].

Таким образом, исправление повреждений системой NER – сложный многостадийный процесс, протекающий с образованием множе-

ства промежуточных комплексов, сборка и функционирование которых осуществляются за счет ДНК–белковых и белок–белковых взаимодействий, требующих четкой координации и регуляции. Известно, что ряд белков NER подвергается посттрансляционным модификациям, таким как убиквитинирование, сумоилирование, фосфорилирование, ацетилирование и поли(ADP-рибозил)ирование. Эти модификации влияют на взаимодействие белков с ДНК и другими белками и таким образом могут регулировать привлечение факторов репарации в комплекс на определенной стадии процесса или диссоциацию их из комплекса, а также модулируют активность модифицированных белков и процесса в целом. В настоящем обзоре рассмотрены известные к настоящему времени посттрансляционные модификации белков NER и данные об их влиянии на процесс репарации. Наиболее детально проанализированы результаты исследований поли(ADP-рибозил)ирования, катализируемого поли(ADP-рибоза)полимеразой 1 (PARP1), поскольку ранее такой анализ не проводился.

## УБИКВИТИНИРОВАНИЕ И СУМОИЛИРОВАНИЕ

Убиквитин (Ub), небольшой (76 а.о.) высококонсервативный полипептид, обнаружен у всех эукариот. Одна или несколько молекул Ub с помощью каскада ферментативных реакций ковалентно присоединяются к белку-акцептору. Различают моноубиквитинирование (присоединение одной молекулы Ub), полиубиквитинирование (присоединение полиубиквитиновых цепей к одному сайту белка-акцептора) и мультимоноубиквитинирование (присоединение одиночных молекул Ub к разным сайтам белка-акцептора). Убиквитинирование включает: 1) АТФ-зависимую активацию Ub под действием активирующего фермента E1 с образованием промежуточного тиоэфира Ub–E1, 2) перенос активированного Ub на конъюгирующий фермент E2, 3) образование комплекса между тиоэфиром Ub–E2, белком-мишенью и убиквитинлигазой E3, 4) присоединение Ub к белку-акцептору (рис. 1). Убиквитинирование влияет на функциональную активность белков, их клеточную локализацию и выполняет сигнальную и регуляторную функции во многих процессах, таких как протеасомная деградация и транслокация белков, транскрипция, контроль клеточного цикла, репарация ДНК и другие [18, 19]. В образовании полиубиквитиновых цепей могут принимать участие разные остатки



**Рис. 1.** Схема процесса убиквитинирования. 1 – АТФ-зависимая активация Ub под действием активирующего фермента E1 с образованием тиоэфира Ub–E1; 2 – перенос активированного Ub на конъюгирующий фермент E2; 3 – образование комплекса между тиоэфиром Ub–E2, белком-мишенью и убиквитинлигазой E3; 4 – присоединение Ub к белку-акцептору. С цветным вариантом рис. 1 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biohsm/>

лизина (K) в структуре убиквитина. Как правило, модификация по 48-му остатку лизина (K48-тип) приводит к дальнейшей деградации белков протеасомой 26S [20].

Известно, что ряд факторов NER подвергается полиубиквитинированию. В настоящий момент наиболее подробно изучена модификация факторов, узнающих повреждение в ДНК в процессе GG-NER – DDB2 и XPC. Результаты систематизированы в ряде обзоров [21–23]. Первоначально было открыто, что оба белка являются субстратами убиквитинлигазного комплекса CRL4A<sup>DDB2</sup>, в состав которого входят куллин 4A (CUL4A), белок, содержащий RING-домен, RBX1 (другое название ROC1) и димер DDB1/DDB2 [24]. В общем случае CUL4A и RBX1 составляют каталитическое ядро убиквитинлигазы, DDB1 играет роль адаптера для присоединения к убиквитинлигазному комплексу субстратных рецепторов – белков, в частности DDB2, которые, в свою очередь, отвечают за привлечение белков-субстратов [25]. DDB2 в данном случае является и субстратом, и частью молекулярной машины, осуществляющей полиубиквитинирование как его самого, так и других белков – XPC и некоторых гистонов [26, 27]. После УФ-облучения клеток UV-DDB оказывается прочно связанным с хроматином, в результате чего от ассоциированной с ним убиквитинлигазы диссоциирует сигналосома COP9, и убиквитинлигаза активируется [25, 28].

Полиубиквитинированный DDB2 диссоциирует из комплекса с поврежденной ДНК и подвергается протеасомной деградации, тогда как модификация XPC обратима и не приводит к его диссоциации и последующей деградации, а, напротив, увеличивает сродство к поврежденной ДНК [24]. Считалось, что таким образом осуществляется замена DDB2, узнающего УФ-индуцированное повреждение в ДНК, на XPC, который инициирует процесс репарации [23]. Однако позже появились данные о том, что XPC, наоборот, становясь приоритетной мишенью для убиквитинлигазы, защищает DDB2 от полиубиквитинирования и последующей протеолитической деградации; если XPC недостаточно, DDB2 протеолизует и репарация не идет [29]. Прямых данных о том, к какому типу относятся полиубиквитиновые цепи, синтезируемые CRL4A<sup>DDB2</sup> на XPC и DDB2, нет. Предполагается, что это цепи K48-типа, поскольку полиубиквитинирование DDB2 приводит к последующему его протеолизу. Более того, известно, что оба белка, DDB2 и XPC, действительно могут модифицироваться полиубиквитиновыми цепями K48-типа, после чего становятся субстратами для сегрегазы p97 – шаперона, участвующего в том числе в реорганизации полиубиквитинированных белков, способствуя их последующей деградации [30]. Подавление синтеза p97 в случае DDB2 приводит к подавлению деградации белка, а в случае XPC – к увеличе-

нию количества убиквитинированного белка. Как следствие, увеличивается время задержки обоих белков на повреждении, что снижает эффективность репарации. Неизвестно, почему убиквитинирование ХРС К48-типа не приводит к его протеолитической деградации. Предполагается, что в стабилизации белка могут играть роль как RAD23B, так и деубиквитинирующие ферменты [31].

Как отмечалось выше, убиквитинлигаза CRL4A<sup>DDB2</sup> вовлечена также в УФ-индуцированное убиквитинирование гистонов H2A [26] и/или H3/H4 [27]. Кроме нее, в модификации гистонов в ответ на УФ-облучение принимают участие CUL4B-содержащие убиквитинлигазы [27, 32]. Показано, что моноубиквитинирование H3 и H4 *in vitro* приводит к диссоциации гистоновых октамеров от ДНК [27]. Следует заметить, что если повреждение ДНК расположено в коре нуклеосомы, его доступность для ХРС и других белков NER сильно затруднена, и в этом контексте роль UV-DDB и ассоциированных с ним убиквитинлигаз может заключаться в перестройке структуры хроматина вокруг поврежденного участка ДНК.

В ответ на УФ-облучение ХРС подвергается также сумоилированию – модификации белком SUMO (small ubiquitin-like modifier) [33, 34]. Также, как и убиквитинирование, эта модификация регулирует процесс NER [22, 34, 35]. Существует несколько изоформ SUMO. Данные, касающиеся модификации ХРС, противоречивы. Вначале было показано, что в ответ на УФ-облучение ХРС модифицируется SUMO1, и эта модификация приводит к защите ХРС от протеолитической деградации [33]. Однако в более поздних исследованиях показано полисумоилирование ХРС с помощью SUMO2 [36]. В результате такой модификации белок становится субстратом для убиквитинлигазы RNF111 (другое название Arkadia), синтезирующей полиубиквитиновые цепи K63-типа, что способствовало удалению ХРС с поврежденной ДНК и привлечению к месту повреждения последующих факторов NER – эндонуклеаз XPG и ERCC1-XPF. Полиубиквитинирование по K63-типу не служит сигналом к протеасомной деградации, а выполняет регуляторную функцию в ряде процессов, в том числе в репарации ДНК [36]. В работе Akita et al. [37] обнаружено, что ХРС модифицируется SUMO даже в отсутствие повреждения, причем полисумоилирование маловероятно, и эта модификация не меняет ДНК-связывающих свойств ХРС, зато влияет на связывание ХРС с UV-DDB, что имеет значение для вытеснения последнего с поврежденной ДНК. Известно, что DDB2 и центрин-2 также

могут подвергаться сумоилированию, однако роль этой модификации в NER до конца не ясна. Так, известно, что центрин-2 модифицируется SUMO2, что имеет значение для ядерной локализации и взаимодействия с ХРС, но не зависит от УФ-облучения [38]. DDB2 модифицируется преимущественно SUMO1, и эффективность модификации зависит от УФ-облучения. Сумоилирование DDB2 стимулирует репарацию повреждений, вносящих незначительные искажения в двойную спираль ДНК, в частности CPD, так как способствует привлечению ХРС к месту повреждения [35].

Ряд факторов TC-NER также подвергается убиквитинированию. Инициация данного процесса начинается с остановки RNAP II на повреждении и последующего привлечения белков CSB и CSA. Последний является субъединицей, выполняющей функцию субстратного рецептора в комплексе убиквитинлигазы CSA/DDB1/CUL4A/RBX1 (CRL<sup>CSA</sup>), структурно похожей на CRL<sup>DDB2</sup>, участвующую в GG-NER [25, 30, 33]. CSA, в отличие от DDB2, который служит одновременно и субстратным рецептором, и белком-мишенью [25], практически не убиквитинируется. Автоубиквитинирование CSA показано только в реконструированной системе, но роль этой модификации не установлена [25]. В неактивном состоянии CRL<sup>CSA</sup> находится в комплексе с COP9. При связывании CRL<sup>CSA</sup> с CSB, основной мишенью этой убиквитинлигазы, происходит диссоциация COP9, CRL<sup>CSA</sup> активизируется и полиубиквитинирует CSB, что приводит к протеолитической деградации CSB на поздних стадиях репарации с участием сегрегазы p97 [31]. Ингибирование протеасомной деградации в целом препятствует высвобождению CSB из репарационного комплекса, а также негативно сказывается на восстановлении уровня синтеза РНК после удаления повреждения. В ответ на УФ-облучение убиквитинируется и RNAP II. Основные литературные данные систематизированы в обзоре Wilson et al. [39]. Изначально предполагалось, что убиквитинирование с последующей деградацией RNAP II, остановившейся на повреждении, необходимы для того, чтобы освободить место для сборки репарационного комплекса. Однако позже выяснилось, что это альтернативный репарации путь, запускающийся в случае невозможности удаления повреждения и восстановления транскрипционного синтеза РНК [39].

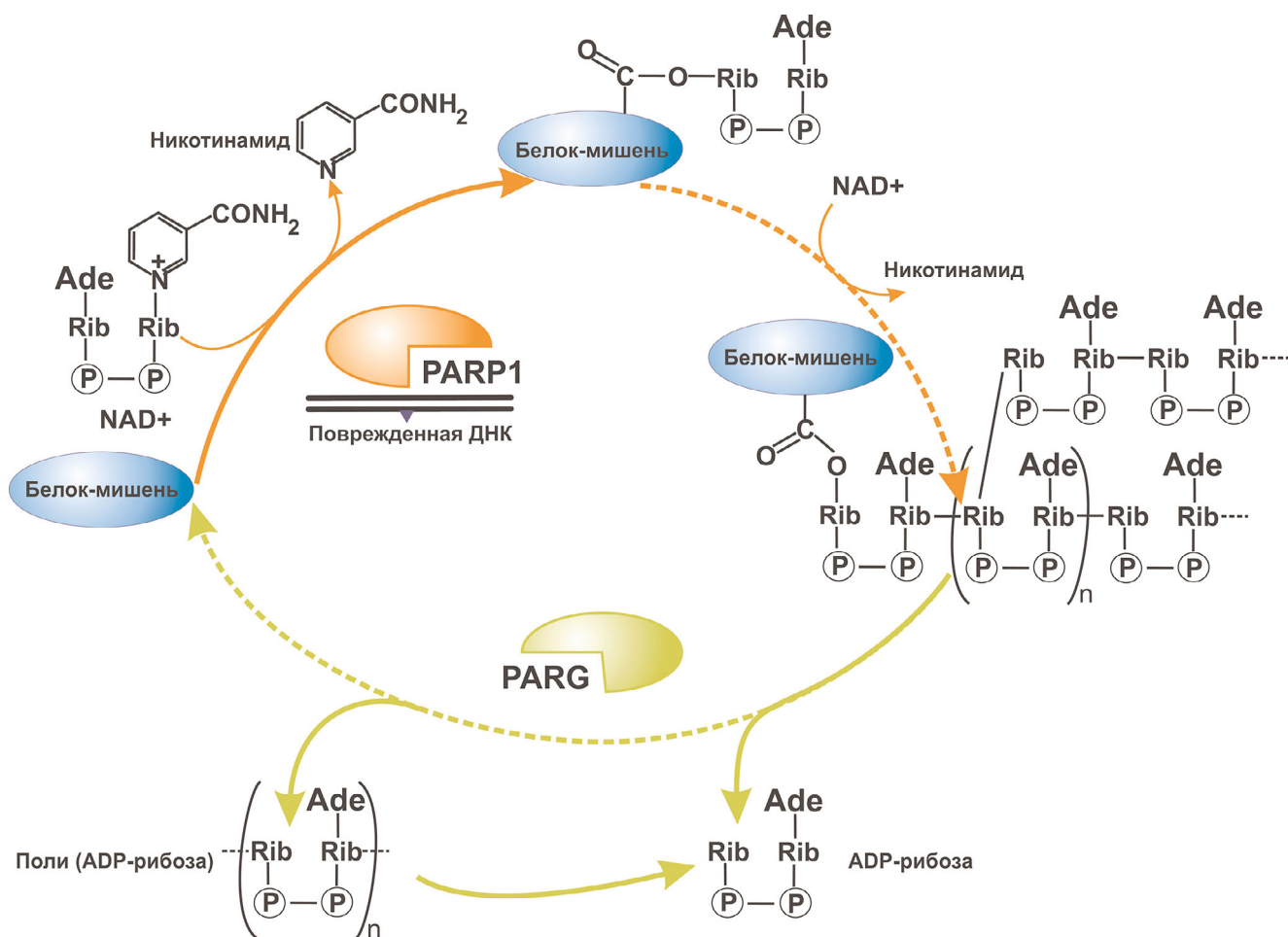
Убиквитинирование остальных факторов NER изучено значительно хуже. Так, имеются данные о том, что ХРА модифицируется убиквитинлигазой HERC2 с последующей протеолитической деградацией, что наряду с ацетилюрова-

нием ХРА (см. ниже) играет роль в суточных колебаниях эффективности NER [40]. Известно, что при репликативном стрессе RPA убиквитинируется убиквитинлигазами PRP19 и RFWD3 [41], а также подвергается сумоилированию [42], однако данных о том, что эти модификации играют роль в NER, в настоящий момент нет. Имеются также косвенные данные о том, что убиквитинирование ERCC1 может влиять на эффективность NER [43]. Так, было показано, что деубиквитиназа USP45 влияет на репарацию УФ-индуцированных повреждений. Одним из наиболее вероятных субстратов USP45 является ERCC1. Подавление деубиквитинирующей активности USP45 увеличивает количество полиубиквитинированной (по K48- и K63-типу) формы ERCC1 в экстрактах клеток человека, но не влияет на устойчивость ERCC1 к протеолитической деградации. Предполагается,

что каким-то образом USP45 влияет на привлечение ERCC1-XPF к месту повреждения, причем для этого важна каталитическая активность USP45.

## ПОЛИ(ADP-РИБОЗИЛИРОВАНИЕ

В ответ на повреждение ДНК в клетках высших эукариот происходит модификация ядерных белков с помощью полимера ADP-рибозы (PAR). Поли(ADP-рибозил)ирование (PAR-илирование) белков катализируется несколькими поли(ADP-рибоза)полимеразами (PARP), которые постоянно и в значительном количестве присутствуют в клетке. Белки PARP образуют суперсемейство, включающее 17 представителей, объединенных по характерному признаку — наличию консервативного домена, содер-



**Рис. 2.** Синтез и деградация поли(ADP-рибозы). В ответ на повреждение ДНК PARP1 катализирует синтез поли(ADP-рибозы), используя в качестве субстрата NAD<sup>+</sup>. Поли(ADP-рибоза)гликогидролаза (PARG) расщепляет PAR, регулируя уровень PARилирования белков и синтеза PAR в клетке.

С цветным вариантом рис. 2 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/>

жащего мотив «PARP signature» – высококонсервативную последовательность, которая участвует в формировании активного центра [44]. В качестве источника ADP-рибозы PARP используют  $NAD^+$  и переносят эту группу на белок-акцептор.

Из 17 белков семейства PARP в клеточном ответе на повреждение ДНК участвуют три – PARP1, PARP2 и PARP3 [45, 46]. Их мишенями преимущественно служат белки, участвующие в укладке хроматина и метаболизме ДНК, включая гистоны, белки репарации ДНК и транскрипционные факторы, а также сами PARP. Из трех ферментов PARP, активируемых поврежденной ДНК, наиболее хорошо изучен PARP1, на долю которого приходится до 90% синтезируемой в клетке поли(ADP-рибозы) [46]. Реакция PAR-илирования обратима: PAR подвергается расщеплению с помощью фермента поли(ADP-рибоза)гликогидролазы (PARG) (рис. 2), что обеспечивает дополнительную регуляцию уровня PAR-илирования белков и синтеза PAR в клетке.

PARP1 считается одним из ключевых регуляторов процессов репарации ДНК и других клеточных процессов [46–51]. Участие PARP1 в процессе эксцизионной репарации оснований (base excision repair, BER) исследовано достаточно подробно [52]. Показано, что PARP1 взаимодействует с белками BER и модулирует их активность [52–54]. Некоторые белки репарации способны связывать PAR, как свободный, так и присоединенный к PARP1, что рассматривается как один из механизмов вовлечения этих белков в соответствующие процессы и их регуляцию [45]. Взаимодействие осуществляется через PAR-связывающие домены, либо в нем участвуют РНК- или ДНК-связывающие домены белков, в этом случае может наблюдаться конкуренция между нуклеиновыми кислотами (PAR – полимер нуклеотидной природы, «третья нуклеиновая кислота») за связывание с белком.

Роль PARP1 и синтезируемого этим ферментом PAR в процессе NER долгое время оставалась практически неисследованной, по крайней мере систематически, хотя активация PARP1 в ответ на УФ-облучение и вызываемые им повреждения ДНК была показана еще в 80-е годы прошлого столетия [55–57] и периодически подтверждалась в дальнейших работах [58, 59]. В числе фактов, указывающих на возможную связь процесса NER и синтеза PAR, было обнаружение в ХРА PAR-связывающего домена [60] и взаимодействие этого белка с PAR [60, 61]. Позднее PAR-связывающий домен был идентифицирован в структуре ХРС [62]. Развитие протеомных исследований привело к обнаружению большого

массива белков, подвергающихся PAR-илированию в ответ на генотоксический стресс, в числе которых также оказался ХРС [63].

Предположение о связи синтеза PAR в ответ на УФ-облучение с процессом NER было высказано на основании результатов, демонстрирующих активацию PARP на повреждениях, возникающих в ДНК при УФ-облучении, таких как тиминовые димеры [64, 65]. Дальнейшие исследования показали прямое взаимодействие PARP1 с поврежденной ДНК в местах локального УФ-облучения [66]. Активация PARP1 и истощение клеточного пула  $NAD^+$  наблюдались также при воздействии бенз[а]пирена (B[a]P) [67], метаболиты которого образуют аддукты с основаниями ДНК, удаляемые преимущественно системой NER. В клетках, дефицитных по PARP1, снижался уровень репарации поврежденных ДНК, возникающих под действием B[a]P в первые часы после снятия повреждающего воздействия [68].

В опубликованной недавно работе Fischer et al. [69] попытались выявить механизм влияния PAR-илирования на генотоксический стресс, индуцируемый одним из наиболее активных метаболитов B[a]P – диолэпоксидом (BPDE). С использованием клеточных моделей с нокаутом гена *parp1* или с добавлением фармакологического ингибитора этого фермента на основе олапариба исследованы краткосрочные (до 24 ч) и пролонгированные (7 дней после обработки) генотоксические эффекты B[a]P. Обнаружено, что уровень синтеза PAR в клетках HeLa, обработанных BPDE, зависел от времени воздействия и дозы реагента, но динамика накопления PAR при воздействии BPDE существенно отличалась от динамики, наблюдаемой при обработке клеток трет-бутилгидроперитом, что может свидетельствовать о различии механизмов ответа на повреждения ДНК, вызываемые этими агентами. Полученные данные демонстрировали разносторонний вклад активности PARP1 в клеточный ответ на генотоксический стресс, вызванный BPDE. С одной стороны, абляция PARP1 предотвращала BPDE-индуцированное истощение клеточного  $NAD^+$  и обеспечивала краткосрочную защиту клетки от токсического воздействия BPDE. С другой стороны, наблюдались сильные долгосрочные эффекты сенсбилизации клеток к BPDE – через 7 дней после обработки BPDE число выживших колоний было значительно ниже в случае ингибирования PARP или абляции PARP1, по сравнению с клетками с нормальным уровнем активности PARP. Авторы также исследовали влияние активности PARP на репарацию ДНК, содержащих аддукты B[a]P, однако полученные резуль-

таты не выявили связи между активностью PARP и эффективностью процесса NER в отношении таких повреждений [69]. Наблюдаемые эффекты сенсбилизации клеток к генотоксическому воздействию BPDE при снижении уровня синтеза PAR связаны, скорее всего, с появлением двуцепочечных разрывов и, как следствие, развитием репликативного стресса.

PARP1 была идентифицирована в составе комплекса белков, ассоциированного с DDB2 [70]. PARP1 участвует в индуцированной УФ-облучением деконденсации хроматина: в местах повреждений ДНК было обнаружено снижение плотности коровых гистонов, строго зависящее от АТФ, активности DDB2 и PARP1 [71]. Кроме того, PARP1 непосредственно взаимодействует с обеими субъединицами гетеродимера UV-DDB (DDB1 и DDB2) и модифицирует их в ответ на УФ-облучение как *in vivo*, так и *in vitro* [70, 72]. В свою очередь, DDB2 стимулирует активность PARP1. Снижение уровня PAR под действием ингибитора PARP приводило к снижению эффективности репарации УФ-индуцированных повреждений. В работе Pines et al. [70] впервые установлена взаимосвязь двух типов посттрансляционной модификации белков NER – убиквитинирования и PAR-илирования. Как PARP1, так и CUL4A/RBX1 взаимодействуют с DDB2, регулируя время и уровень связывания его с поврежденной ДНК и конкурируя за возможность модификации N-концевого участка: PAR-илирование DDB2 подавляет его убиквитинирование. Как отмечалось выше, в случае повреждений ДНК, вызываемых производным В[а]Р, не удалось установить влияние активности PARP на эффективность процесса NER [69]. Авторы предположили, что различие влияния активности PARP на репарацию УФ- и BPDE-индуцированных повреждений ДНК может быть связано с различиями в узнавании этих повреждений: узнавание УФ-индуцированных повреждений осуществляет DDB2 [11, 12], тогда как в узнавании повреждений, вызываемых химическими канцерогенами, этот белок не участвует.

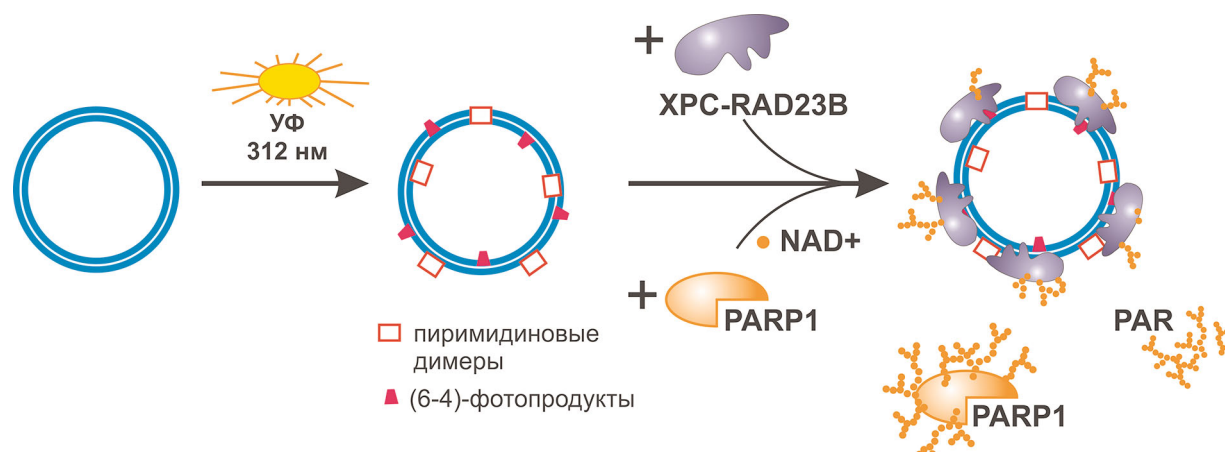
В ряде работ показано влияние активности PARP1 на узнавание УФ-индуцированных повреждений фактором ХРС [71–73]. Это влияние может быть опосредовано DDB2, взаимодействие с которым необходимо для узнавания ХРС пиримидиновых димеров. Действительно, методом коиммунопреципитации было показано, что обработка клеток ингибитором PARP приводила к снижению взаимодействия DDB2 с ХРС в ответ на УФ-облучение [72]. В дальнейшей работе этих исследователей [73] показано, что PARP1 может играть дополнительную, неза-

висимую от DDB2, роль в рекрутировании и стабилизации ХРС при УФ-индуцированных повреждениях ДНК. PARP1 формирует стабильный комплекс с ХРС в нуклеоплазме в стационарных условиях до облучения и быстро сопровождает его к поврежденной ДНК после УФ-облучения DDB2-независимым образом. Каталитическая активность PARP1 не требуется для первоначального комплексообразования с ХРС в нуклеоплазме, но она усиливает рекрутирование ХРС к месту повреждения ДНК после облучения. С использованием очищенных белков показано, что комплекс PARP1/ХРС облегчает посадку ХРС на поврежденный участок в присутствии UV-DDB. Таким образом, поиск повреждений в геномном контексте комплексом ХРС контролируется самим ХРС, DDB2 и PARP1.

Прямое взаимодействие с PARP1 и PAR, а также PAR-илирование обеих субъединиц гетеродимера ХРС/RAD23B, катализируемое PARP1, показаны с использованием биохимических методов [74]. Эффективность модификации зависела от структуры ДНК, используемой для активации PARP1, и значительно возрастала после облучения ДНК УФ-светом (рис. 3). Средство ХРС-RAD23B к PAR возрастало при увеличении длины полимера; взаимодействие с PAR ингибировало связывание белка с ДНК.

Как упоминалось выше, ХРА был первым фактором NER, для которого показано взаимодействие с PAR. С помощью биохимических исследований установлено, что связывание PAR происходит с C-концевой частью ХРА, в которой расположен специфический PAR-связывающий мотив [60, 61]. Дальнейшие исследования были направлены на определение функционального значения этого взаимодействия. В работе King et al. [75] показана связь активации PARP в ответ на УФ-облучение с ассоциацией ХРА с поврежденным участком хроматина. УФ-облучение стимулировало активность PARP и способствовало ассоциации ХРА с PAR и PARP1. Подавление активности PARP с помощью ингибитора или нокдаун гена *parp1* приводили к накоплению УФ-индуцированных повреждений в ДНК кератиноцитов человека. Ингибирование активности PARP уменьшало взаимодействие ХРА и PARP1 *in vitro*, в том числе в цельноклеточных экстрактах, затрудняло связывание ХРА с PARP1 на хроматине и блокировало индуцированную УФ-облучением ассоциацию ХРА с хроматином, что указывает на зависимость связывания ХРА с хроматином от PAR.

Аналогичные данные получены другой группой исследователей [76], которые подтвердили, что фармакологическое ингибирование процес-



**Рис. 3.** PAR-илирование XPC-RAD23B в присутствии УФ-облученной ДНК. Уровень PAR-илирования зависел от дозы облучения [74].

С цветным вариантом рис. 3 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biohsm/>

са PAR-илирования в клетке снижает эффективность NER. Авторы показали, что взаимодействие с PAR опосредуется специфическими основными аминокислотами в высококонсервативном PAR-связывающем мотиве XPA, который перекрывается с участками связывания DDB2 и TFIIH. Биохимические исследования выявили взаимную регуляцию функций PARP1 и XPA – с одной стороны, взаимодействие XPA с PAR снижает сродство белка к ДНК, с другой стороны, XPA значительно стимулирует ферментативную активность PARP1. Методом лазерной сканирующей микроскопии обнаружено, что в клетках остеосаркомы человека, экспрессирующих GFP-XPA, ингибирование активности PARP приводит к снижению скорости привлечения флуоресцентного белка на поврежденные лазерным излучением участки ДНК, что напрямую демонстрирует активную роль PAR-илирования в пространственно-временном контроле клеточной локализации XPA в ответ на повреждение ДНК в клетке. Таким образом, в данной работе показана взаимная регуляция XPA и PARP1, зависящая от PAR, которую потенциально можно рассматривать как механизм тонкой пространственно-временной регуляции функционирования этих белков в процессе NER.

Один из ключевых партнеров XPA в процессе NER – RPA, гетеротримерный белок, состоящий из субъединиц с молекулярной массой 70, 32 и 14 кДа (p70, p32 и p14 соответственно) – также взаимодействует с PARP1 и PAR и подвергается PAR-илированию. Вначале разными методами было показано PAR-илирование субъединиц p70 и p32 [63, 77, 78], а затем и всех субъ-

единиц гетеротримера [79], а также влияние RPA на активность PARP1 [80]. Однако на данный момент нет никаких данных о связи этой модификации с процессом NER. Следует отметить, что PAR-илированию в ответ на повреждение ДНК также подвергается белок CSB, участвующий в процессе TC-NER [81], хотя влияние этой модификации на эффективность данного процесса достоверно не установлено.

В пользу возможного участия PARP1 в процессе NER также свидетельствует идентификация этого белка в числе основных мишеней селективного мечения фотореакционноспособными ДНК-аналогами субстратов NER в экстракте клеток HeLa [82].

Таким образом, накоплено достаточное количество данных, которые демонстрируют связь активности PARP с репарацией УФ-индуцированных повреждений и подтверждают роль PARP1 в NER. В целом, все рассмотренные данные подтверждают известную парадигму, что взаимодействие различных белков с PARP1 и PAR может быть важным для функционирования этих белков, а сам белок PARP1 и катализируемый им процесс синтеза PAR можно рассматривать в качестве универсального механизма регуляции множества клеточных процессов, в том числе репарации ДНК.

## АЦЕТИЛИРОВАНИЕ И ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

К числу распространенных модификаций белков, выполняющих сигнальную и регуляторную функции во многих клеточных процессах,



включая репарацию ДНК, относятся также ацетилирование и фосфорилирование.

Роль ацетилирования в процессе NER определяется главным образом влиянием ацетилирования гистонов на структуру хроматина и, как следствие, на доступность поврежденных участков ДНК для факторов NER [83–85]. Достоверно показано взаимодействие гетеродимера UV-DDB с различными ацетилтрансферазами гистонов: CBP/p300 [86, 87], GCN5 [88] и KAT7/HBO1/MYST2 [89], а также с гистон-деацетилазами HDAC1/2 [90, 91], что позволяет предположить участие этого белка в координации посттрансляционных модификаций гистонов (и/или других белков) и создании локального окружения в хроматине для эффективного узнавания повреждения и протекания процесса репарации.

В недавней работе группы японских исследователей, возглавляемой проф. К. Sugawara, обнаружена зависимость связывания ХРС с ДНК в составе хроматина от уровня ацетилирования определенных гистонов [92]. Обработка клеток ингибиторами гистон-деацетилазы замедляла рекрутирование ХРС на участки УФ-индуцированного повреждения ДНК и последующий процесс репарации. Биохимические исследования показали взаимодействие ХРС с гистон Н3, которое значительно ослаблялось после делеции *N*-концевого «хвоста» гистона Н3. Кроме того, ХРС также взаимодействовал с гистон Н1. Важно отметить, что ацетилирование гистона Н3 заметно ослабляло его взаимодействие с ХРС *in vitro*, а местное УФ-облучение клеток приводило к снижению уровня ацетилированного по остатку К27 гистона Н3 в поврежденных областях хроматина. Таким образом, деацетилирование гистонов может играть важную роль в процессе узнавания повреждений ДНК комплексом ХРС, поскольку состояние ацетилирования гистонов регулирует локализацию и функции этого фактора (рис. 4).

Ацетилированию подвергаются и некоторые факторы NER. Например, обнаружено, что ацетилтрансферазы гистонов p300 и CBP ацетируют ХРГ — одну из эндонуклеаз NER [93]. На настоящий момент функциональная значимость ацетилирования ХРГ не изучена. Показано также ацетилирование ХРА ацетилтрансферазами p300 и CBP по остаткам К63 и К67, в регуляции которого участвует  $NAD^+$ -зависимая гистон-деацетилаза SIRT1 [94]. SIRT1 играет важную роль во многих биологических процессах, включая транскрипцию генов, клеточный метаболизм, реакцию на стресс и канцерогенез. В работе Fan и Luo показано, что SIRT1 вовлечена также в регуляцию процесса NER. Подав-

ление SIRT1 значительно повышало чувствительность клеток к УФ-облучению. Установлено, что SIRT1 взаимодействует с ХРА, и это взаимодействие усиливается после УФ-облучения. SIRT1 деацетирует ХРА как *in vitro*, так и в клетках. Важно отметить, что опосредованное SIRT1 деацетилирование ХРА необходимо для оптимизации процесса NER, поскольку комплементация дефицитных по ХРА клеток мутантом ХРА-К6367Q, имитирующим гиперацетилированный ХРА, приводила к значительно большей УФ-чувствительности этих клеток по сравнению с клетками, несущими ХРА дикого типа. В частности, уменьшалась выживаемость клеток и резко снижался уровень репарации CPD. Кроме того, SIRT1-опосредованное деацетилирование ХРА усиливает его взаимодействие с субъединицей p32 RPA [94]. Таким образом, SIRT1 может регулировать процесс NER посредством модуляции статуса ацетилирования ХРА.

Недавно обнаружено ацетилирование субъединицы p70 RPA по остатку К163, опосредованное ацетилтрансферазами PCAF и GCN5, и исследована роль этой модификации в процессе NER [95, 96]. Показано, что ацетилирование RPA имеет решающее значение для устойчивого накопления ХРА на поврежденных участках ДНК и активации NER и регулируется деацетилазами HDAC6 и SIRT1 [95]. УФ-облучение клеток способствовало транслокации HDAC6 в цитоплазму, тем самым нарушая взаимодействие HDAC6 с RPA, что приводило к увеличению уровня ацетилирования RPA. Показано также, что мутация в участке ацетилирования p70 приводит к специфическому ослаблению взаимодействия RPA с ХРА, снижению уровня ХРА в местах УФ-индуцированных повреждений ДНК, затруднению процесса NER и снижению выживаемости клеток в ответ на УФ-облучение [96].

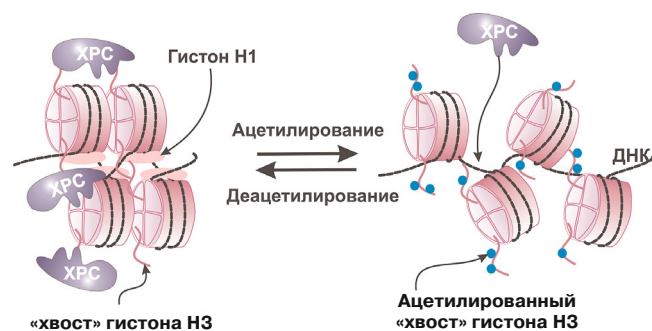
Таким образом, статус ацетилирования гистонов и ключевых факторов NER — ХРА и RPA — существенным образом влияет на активность системы NER в восстановлении УФ-индуцированных повреждений ДНК. Следует отметить, что влияние этой модификации имеет разнонаправленный характер в случае ХРА и RPA — повышение уровня ацетилирования ХРА снижает его функциональную активность в процессе NER, тогда как ацетилирование RPA прямо коррелирует с его активностью в NER.

Фосфорилирование — наиболее распространенная посттрансляционная модификация белков, определяющая их функциональную активность во всех ключевых клеточных процессах, в том числе вовлеченных в ответ на повреждение ДНК [97, 98]. Фосфорилированию, катализируе-

тому различными протеинкиназами, в основном подвергаются остатки серина, в значительно меньшей степени модифицируются треонин, тирозин, гистидин, аргинин, лизин, а также аспарат и глутамат [99]. Использование протеомных методов в сочетании с масс-спектрометрическим анализом позволило выявить многочисленные сайты фосфорилирования во всех факторах NER, однако лишь некоторые из них подтверждены альтернативными методами исследования. Функциональная значимость модификации для большинства сайтов остается неизученной.

Методом высокопроизводительного скрининга были установлены несколько мишеней фосфорилирования в XPC, а именно S61, S94, S397, S399, S883, S884, S892 и T169 [97, 100] (рис. 5). Но лишь недавно появились данные, демонстрирующие связь некоторых из этих модификаций, а именно фосфорилирования S94 и S892, с активностью белка в NER [101]. Авторы исследования показали, что фосфорилирование S94 увеличивает активность XPC в ответ на УФ-облучение, тогда как модификация S892 приводит к обратному эффекту. Кроме того, фосфорилирование XPC по S94 способствует убиквитинированию XPC и рекрутированию этого и последующих факторов NER к поврежденным участкам хроматина после УФ-облучения. С использованием ингибиторов различных протеинкиназ, потенциально способных фосфорилировать XPC, установлено, что фосфорилирование XPC по S94 осуществляет казеинкиназа II (СК2), ингибирование или нокдаун которой приводили к снижению активности процесса NER. Таким образом, фосфорилирование XPC можно рассматривать как новый посттрансляционный механизм регуляции NER.

Показано, что фосфорилирование XPA по S196, осуществляемое протеинкиназой ATR [97, 102], повышает стабильность белка, ингибируя



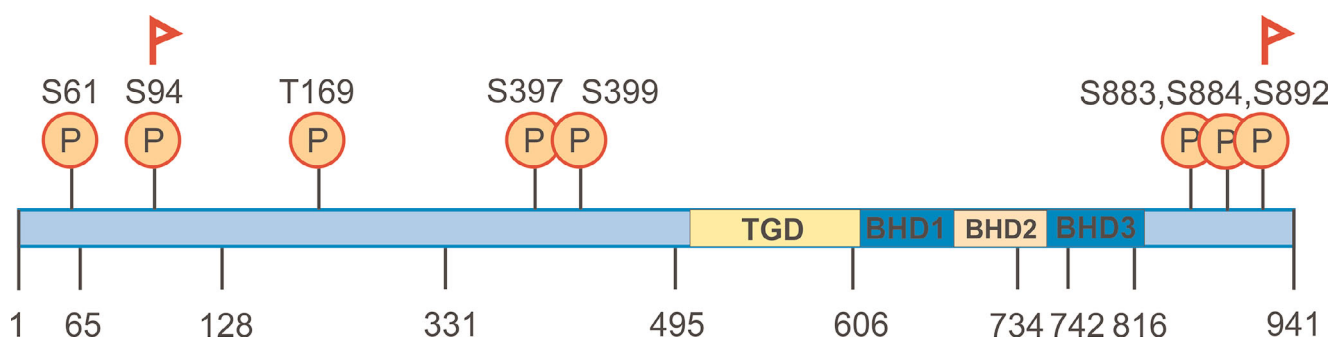
**Рис. 4.** Связывание XPC с ДНК в составе хроматина регулируется уровнем ацетилирования гистона H3 (адаптировано из [92] с модификациями). Ацетилирование гистона H3 приводит к ослаблению взаимодействия XPC с его N-концевым участком и относительной деконденсации хроматина, что облегчает связывание XPC с ДНК вне нуклеосомы. Таким образом, состояние ацетилирования гистонов может играть важную роль в процессе узнавания повреждений ДНК комплексом XPC.

С цветным вариантом рис. 4 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/>

его убиквитинирование и последующую деградацию, и тем самым активирует процесс NER [102, 103]. Фосфорилирование геликазы XPB, входящей в комплекс TFIIH, по остатку S751, наоборот, ингибирует процесс репарации [104].

Выявлено и детально изучено фосфорилирование средней субъединицы RPA, p32. Показано, что в ответ на УФ-облучение этот полипептид подвергается гиперфосфорилированию с участием ATM [105, 106]. Хотя эта модификация известна давно и ее роль в функционировании RPA в различных клеточных процессах исследовалась во многих работах, связь с процессом NER не установлена [107].

Как и в случае других модификаций, влияние на активность NER оказывает не только фосфорилирование белков, непосредственно



**Рис. 5.** Сайты фосфорилирования в структуре XPC. Флажками обозначены остатки S94 и S892, модификация которых связана с активностью процесса NER [101].

С цветным вариантом рис. 5 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/>

участвующих в процессе, но и факторов, модулирующих структуру хроматина. Так, фосфорилирование гистонацетилтрансферазы HBO1 с помощью ATM и/или ATR в ответ на УФ-облучение облегчает ее связывание с DDB2 [89]. Кроме того, фосфорилированная HBO1 опосредует ацетилирование гистонов в сайтах CPD, что облегчает рекрутирование XPC к поврежденным участкам ДНК [108]. Показано также, что HBO1 способствует накоплению SNF2H-ACF1, АТФ-зависимого комплекса ремоделирования хроматина, в сайтах CPD. Истощение HBO1 ингибировало репарацию CPD и усиливало чувствительность клеток к УФ-облучению. Однако истощение HBO1 в клетках, полученных от пациентов с пигментной ксеродермой комплементарных групп XP-E, XP-C и XP-A, не приводило к дополнительной УФ-чувствительности. Авторы исследования предполагают, что HBO1 совместно с SNF2H-ACF1 изменяет структуру хроматина, делая ее более доступной для факторов NER [108].

Данные о посттрансляционных модификациях белков NER постоянно расширяются и дополняются. Большинство рассмотренных модификаций существенно влияют на активность белка-мишени и всего процесса репарации. Кроме факторов, непосредственно участвующих в процессе репарации, модификации подвергаются также некоторые белки, осуществляющие эту или альтернативную модификацию, что

обеспечивает дополнительную регуляцию уровня модификации и активности процесса в целом. Значительный вклад в регуляцию процесса NER вносят модификации гистонов, а также факторов модуляции хроматина, к числу которых относится и PARP1, который служит мишенью как для авто-PAR-илирования, так и для остальных упомянутых модификаций [109]. Таким образом, регуляция ответа на повреждения ДНК, исправляемые системой NER, с помощью посттрансляционных модификаций – сложная цепь взаимосвязанных событий, совокупность которых обеспечивает эффективное удаление повреждений.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 18-04-00596 и 19-04-00481) и Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 гг. (№ АААА-А17-117020210022-4, для ОИЛ).

**Благодарности.** Авторы благодарны Красиковой Ю.С. за помощь в оформлении рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов исследований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Friedberg, E.C. (2003) DNA damage and repair, *Nature*, **421**, 436–440, doi: 10.1038/nature01408.
- Gillet, L.C., and Scharer, O.D. (2006) Molecular mechanisms of mammalian global genome nucleotide excision repair, *Chem. Rev.*, **106**, 253–276, doi: 10.1021/cr040483f.
- Tornaletti, S., and Hanawalt, P.C. (1999) Effect of DNA lesions on transcription elongation, *Biochimie*, **81**, 139–146.
- Fousteri, M., and Mullenders, L.H. (2008) Transcription-coupled nucleotide excision repair in mammalian cells: molecular mechanisms and biological effects, *Cell Res.*, **18**, 73–84, doi: 10.1038/cr.2008.6.
- Sugasawa, K., Shimizu, Y., Iwai, S., and Hanaoka, F. (2002) A molecular mechanism for DNA damage recognition by the xeroderma pigmentosum group C protein complex, *DNA Repair (Amst)*, **1**, 95–107.
- Maillard, O., Camenisch, U., Clement, F.C., Blagoev, K.B., and Naegeli, H. (2007) DNA repair triggered by sensors of helical dynamics, *Trends Biochem. Sci.*, **32**, 494–499, doi: 10.1016/j.tibs.2007.08.008.
- Min, J.H., and Pavletich, N.P. (2007) Recognition of DNA damage by the Rad4 nucleotide excision repair protein, *Nature*, **449**, 570–575, doi: 10.1038/nature06155.
- Maltseva, E.A., Rechkunova, N.I., Petrusseva, I.O., Vermeulen, W., Scharer, O.D., and Lavrik, O.I. (2008) Crosslinking of nucleotide excision repair proteins with DNA containing photoreactive damages, *Bioorg. Chem.*, **36**, 77–84, doi: 10.1016/j.bioorg.2007.11.004.
- Rechkunova, N.I., and Lavrik, O.I. (2010) Nucleotide excision repair in higher eukaryotes: mechanism of primary damage recognition in global genome repair, *Subcell. Biochem.*, **50**, 251–277, doi: 10.1007/978-90-481-3471-7\_13.
- Krasikova, Y.S., Rechkunova, N.I., Maltseva, E.A., Pstryakov, P.E., Petrusseva, I.O., Sugawara, K., Chen, X., Min, J.H., and Lavrik, O.I. (2013) Comparative analysis of interaction of human and yeast DNA damage recognition complexes with damaged DNA in nucleotide excision repair, *J. Biol. Chem.*, **288**, 10936–10947, doi: 10.1074/jbc.M112.444026.
- Fitch, M.E., Nakajima, S., Yasui, A., and Ford, J.M. (2003) *In vivo* recruitment of XPC to UV-induced cyclobutane pyrimidine dimers by the DDB2 gene product, *J. Biol. Chem.*, **278**, 46906–46910, doi: 10.1074/jbc.M307254200.
- Moser, J., Volker, M., Kool, H., Alekseev, S., Vrieling, H., Yasui, A., van Zeeland, A.A., and Mullenders, L.H. (2005) The UV-damaged DNA binding protein mediates efficient targeting of the nucleotide excision repair complex to UV-induced photo lesions, *DNA Repair (Amst.)*, **4**, 571–582, doi: 10.1016/j.dnarep.2005.01.001.
- Houten, B.V., Kuper, J., and Kisker, C. (2016) Role of XPD in cellular functions: to TFIIH and beyond, *DNA*

- Repair (Amst.)*, **44**, 136–142, doi: 10.1016/j.dnarep.2016.05.019.
14. Evans, E., Moggs, J.G., Hwang, J.R., Egly, J.M., and Wood, R.D. (1997) Mechanism of open complex and dual incision formation by human nucleotide excision repair factors, *EMBO J.*, **16**, 6559–6573, doi: 10.1093/emboj/16.21.6559.
  15. Staresincic, L., Fagbemi, A.F., Enzlin, J.H., Gourdin, A.M., Wijgers, N., Dunand-Sauthier, I., Giglia-Mari, G., Clarkson, S.G., Vermeulen, W., and Scharer, O.D. (2009) Coordination of dual incision and repair synthesis in human nucleotide excision repair, *EMBO J.*, **28**, 1111–1120, doi: 10.1038/emboj.2009.49.
  16. Krasikova, Y.S., Rechkunova, N.I., Maltseva, E.A., Petruseva, I.O., and Lavrik, O.I. (2010) Localization of xeroderma pigmentosum group A protein and replication protein A on damaged DNA in nucleotide excision repair, *Nucleic Acids Res.*, **38**, 8083–8094, doi: 10.1093/nar/gkq649.
  17. Kemp, M.G., Gaddameedhi, S., Choi, J.H., Hu, J., and Sancar, A. (2014) DNA repair synthesis and ligation affect the processing of excised oligonucleotides generated by human nucleotide excision repair, *J. Biol. Chem.*, **289**, 26574–26583, doi: 10.1074/jbc.M114.597088.
  18. Grabbe, C., Husnjak, K., and Dikic, I. (2011) The spatial and temporal organization of ubiquitin networks, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **12**, 295–307, doi: 10.1038/nrm3099.
  19. Husnjak, K., and Dikic, I. (2012) Ubiquitin-binding proteins: decoders of ubiquitin-mediated cellular functions, *Annu. Rev. Biochem.*, **81**, 291–322, doi: 10.1146/annurev-biochem-051810-094654.
  20. Komander, D., and Rape, M. (2012) The ubiquitin code, *Annu. Rev. Biochem.*, **81**, 203–229, doi: 10.1146/annurev-biochem-060310-170328.
  21. Van Cuijk, L., Vermeulen, W., and Marteijn, J.A. (2014) Ubiquitin at work: the ubiquitous regulation of the damage recognition step of NER, *Exp. Cell Res.*, **329**, 101–109, doi: 10.1016/j.yexcr.2014.07.018.
  22. Ruthemann, P., Balbo Pogliano, C., and Naegeli, H. (2016) Global-genome nucleotide excision repair controlled by ubiquitin/sumo modifiers, *Front. Genet.*, **7**, 68, doi: 10.3389/fgene.2016.00068.
  23. Chitale, S., and Richly, H. (2017) Timing of DNA lesion recognition: ubiquitin signaling in the NER pathway, *Cell Cycle*, **16**, 163–171, doi: 10.1080/15384101.2016.1261227.
  24. Sugawara, K., Okuda, Y., Saijo, M., Nishi, R., Matsuda, N., Chu, G., Mori, T., Iwai, S., Tanaka, K., Tanaka, K., and Hanaoka, F. (2005) UV-Induced ubiquitylation of XPC protein mediated by UV-DDB-ubiquitin ligase complex, *Cell*, **121**, 387–400, doi: 10.1016/j.cell.2005.02.035.
  25. Fischer, E.S., Scrima, A., Bohm, K., Matsumoto, S., Lingaraju, G.M., Faty, M., Yasuda, T., Cavadini, S., Wakasugi, M., Hanaoka, F., Iwai, S., Gut, H., Sugawara, K., and Thoma, N.H. (2011) The molecular basis of CRL4DDB2/CSA ubiquitin ligase architecture, targeting, and activation, *Cell*, **147**, 1024–1039, doi: 10.1016/j.cell.2011.10.035.
  26. Kapetanaki, M.G., Guerrero-Santoro, J., Bisi, D.C., Hsieh, C.L., Ropic-Otrin, V., and Levine, A.S. (2006) The DDB1-CUL4A-DDB2 ubiquitin ligase is deficient in xeroderma pigmentosum group E and targets histone H2A at UV-damaged DNA sites, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 2588–2593, doi: 10.1073/pnas.0511160103.
  27. Wang, H., Zhai, L., Xu, J., Joo, H.Y., Jackson, S., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., Xiong, Y., and Zhang, Y. (2006) Histone H3 and H4 ubiquitylation by the CUL4-DDB-ROCI ubiquitin ligase facilitates cellular response to DNA damage, *Mol. Cell*, **22**, 383–394, doi: 10.1016/j.molcel.2006.03.035.
  28. Groisman, R., Polanowska, J., Kuraoka, I., Sawada, J., Saijo, M., Drapkin, R., Kisselev, A.F., Tanaka, K., and Nakatani, Y. (2003) The ubiquitin ligase activity in the DDB2 and CSA complexes is differentially regulated by the COP9 signalosome in response to DNA damage, *Cell*, **113**, 357–367.
  29. Matsumoto, S., Fischer, E.S., Yasuda, T., Dohmae, N., Iwai, S., Mori, T., Nishi, R., Yoshino, K., Sakai, W., Hanaoka, F., Thoma, N.H., and Sugawara, K. (2015) Functional regulation of the DNA damage-recognition factor DDB2 by ubiquitination and interaction with xeroderma pigmentosum group C protein, *Nucleic Acids Res.*, **43**, 1700–1713, doi: 10.1093/nar/gkv038.
  30. Puumalainen, M.R., Lessel, D., Ruthemann, P., Kaczmarek, N., Bachmann, K., Ramadan, K., and Naegeli, H. (2014) Chromatin retention of DNA damage sensors DDB2 and XPC through loss of p97 segregase causes genotoxicity, *Nat. Commun.*, **5**, 3695, doi: 10.1038/ncomms4695.
  31. He, J., Zhu, Q., Wani, G., Sharma, N., Han, C., Qian, J., Pentz, K., Wang, Q.E., and Wani, A.A. (2014) Ubiquitin-specific protease 7 regulates nucleotide excision repair through deubiquitinating XPC protein and preventing XPC protein from undergoing ultraviolet light-induced and VCP/p97 protein-regulated proteolysis, *J. Biol. Chem.*, **289**, 27278–27289, doi: 10.1074/jbc.M114.589812.
  32. Guerrero-Santoro, J., Kapetanaki, M.G., Hsieh, C.L., Gorbachinsky, I., Levine, A.S., and Ropic-Otrin, V. (2008) The cullin 4B-based UV-damaged DNA-binding protein ligase binds to UV-damaged chromatin and ubiquitinates histone H2A, *Cancer Res.*, **68**, 5014–5022, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6162.
  33. Wang, Q.E., Zhu, Q., Wani, G., El-Mahdy, M.A., Li, J., and Wani, A.A. (2005) DNA repair factor XPC is modified by SUMO-1 and ubiquitin following UV irradiation, *Nucleic Acids Res.*, **33**, 4023–4034, doi: 10.1093/nar/gki684.
  34. Van Cuijk, L., van Belle, G.J., Turkyilmaz, Y., Poulsen, S.L., Janssens, R.C., Theil, A.F., Sabatella, M., Lans, H., Mailand, N., Houtsmuller, A.B., Vermeulen, W., and Marteijn, J.A. (2015) SUMO and ubiquitin-dependent XPC exchange drives nucleotide excision repair, *Nat. Commun.*, **6**, 7499, doi: 10.1038/ncomms8499.
  35. Han, C., Zhao, R., Kroger, J., He, J., Wani, G., Wang, Q.E., and Wani, A.A. (2017) UV radiation-induced SUMOylation of DDB2 regulates nucleotide excision repair, *Carcinogenesis*, **38**, 976–985, doi: 10.1093/carcin/bgx076.
  36. Poulsen, S.L., Hansen, R.K., Wagner, S.A., van Cuijk, L., van Belle, G.J., Streicher, W., Wikstrom, M., Choudhary, C., Houtsmuller, A.B., Marteijn, J.A., Bekker-Jensen, S., and Mailand, N. (2013) RNF111/Arkadia is a SUMO-targeted ubiquitin ligase that facilitates the DNA damage response, *J. Cell. Biol.*, **201**, 797–807, doi: 10.1083/jcb.201212075.
  37. Akita, M., Tak, Y.S., Shimura, T., Matsumoto, S., Okuda-Shimizu, Y., Shimizu, Y., Nishi, R., Saitoh, H., Iwai, S., Mori, T., Ikura, T., Sakai, W., Hanaoka, F., and Sugawara, K. (2015) SUMOylation of xeroderma pigmentosum group C protein regulates DNA damage recognition during nucleotide excision repair, *Sci. Rep.*, **5**, 10984, doi: 10.1038/srep10984.
  38. Klein, U.R., and Nigg, E.A. (2009) SUMO-dependent regulation of centrin-2, *J. Cell. Sci.*, **122**, 3312–3321, doi: 10.1242/jcs.050245.
  39. Wilson, M.D., Harreman, M., and Svejstrup, J.Q. (2013) Ubiquitylation and degradation of elongating RNA polymerase II: the last resort, *Biochim. Biophys. Acta*, **1829**, 151–157, doi: 10.1016/j.bbagr.2012.08.002.
  40. Kang, T.H., Lindsey-Boltz, L.A., Reardon, J.T., and Sancar, A. (2010) Circadian control of XPA and excision

- repair of cisplatin-DNA damage by cryptochrome and HERC2 ubiquitin ligase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 4890–4895, doi: 10.1073/pnas.0915085107.
41. Yates, M., and Marechal, A. (2018) Ubiquitylation at the fork: making and breaking chains to complete DNA replication, *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, E2909, doi: 10.3390/ijms19102909.
  42. Dou, H., Huang, C., Singh, M., Carpenter, P.B., and Yeh, E.T. (2010) Regulation of DNA repair through deSUMOylation and SUMOylation of replication protein A complex, *Mol. Cell*, **39**, 333–345, doi: 10.1016/j.molcel.2010.07.021.
  43. Perez-Oliva, A.B., Lachaud, C., Szyniarowski, P., Munoz, I., Macartney, T., Hickson, I., Rouse, J., and Alessi, D.R. (2015) USP45 deubiquitylase controls ERCC1-XPB endonuclease-mediated DNA damage responses, *EMBO J.*, **34**, 326–343, doi: 10.15252/embj.201489184.
  44. Ame, J.C., Spenlehauer, C., and de Murcia, G. (2004) The PARP superfamily, *Bioessays*, **26**, 882–893, doi: 10.1002/bies.20085.
  45. Schreiber, V., Dantzer, F., Ame, J.C., and de Murcia, G. (2006) Poly(ADP-ribose): novel functions for an old molecule, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **7**, 517–528, doi: 10.1038/nrm1963.
  46. Shieh, W.M., Ame, J.C., Wilson, M.V., Wang, Z.Q., Koh, D.W., Jacobson, M.K., and Jacobson, E.L. (1998) Poly(ADP-ribose) polymerase null mouse cells synthesize ADP-ribose polymers, *J. Biol. Chem.*, **273**, 30069–30072.
  47. Virag, L., and Szabo, C. (2002) The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors, *Pharmacol. Rev.*, **54**, 375–429.
  48. Burkle, A., and Virag, L. (2013) Poly(ADP-ribose): PARadigms and PARadoxes, *Mol. Aspects Med.*, **34**, 1046–1065, doi: 10.1016/j.mam.2012.12.010.
  49. Kraus, W.L., and Hottiger, M.O. (2013) PARP-1 and gene regulation: progress and puzzles, *Mol. Aspects Med.*, **34**, 1109–1123, doi: 10.1016/j.mam.2013.01.005.
  50. Bock, F.J., Todorova, T.T., and Chang, P. (2015) RNA regulation by poly(ADP-ribose) polymerases, *Mol. Cell*, **58**, 959–969, doi: 10.1016/j.molcel.2015.01.037.
  51. Liu, C., Vyas, A., Kassab, M.A., Singh, A.K., and Yu, X. (2017) The role of poly ADP-ribosylation in the first wave of DNA damage response, *Nucleic Acids Res.*, **45**, 8129–8141, doi: 10.1093/nar/gkx565.
  52. Khodyreva, S.N., and Lavrik, O.I. (2016) Poly(ADP-ribose) polymerase I as a key regulator of DNA repair, *Mol. Biol. (Moscow)*, **50**, 580–595, doi: 10.7868/S0026898416040030.
  53. Sukhanova, M.V., Khodyreva, S.N., Lebedeva, N.A., Prasad, R., Wilson, S.H., and Lavrik, O.I. (2005) Human base excision repair enzymes apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 (APE1), DNA polymerase beta and poly(ADP-ribose) polymerase I: interplay between strand-displacement DNA synthesis and proofreading exonuclease activity, *Nucleic Acids Res.*, **33**, 1222–1229, doi: 10.1093/nar/gki266.
  54. Sukhanova, M.V., Khodyreva, S.N., and Lavrik, O.I. (2004) Poly(ADP-ribose) polymerase-I inhibits strand-displacement synthesis of DNA catalyzed by DNA polymerase beta, *Biochemistry (Moscow)*, **69**, 558–568.
  55. Berger, N.A., Sikorski, G.W., Petzold, S.J., and Kurohara, K.K. (1980) Defective poly(adenosine diphosphoribose) synthesis in xeroderma pigmentosum, *Biochemistry*, **19**, 289–293.
  56. McCurry, L.S., and Jacobson, M.K. (1981) Poly(ADP-ribose) synthesis following DNA damage in cells heterozygous or homozygous for the xeroderma pigmentosum genotype, *J. Biol. Chem.*, **256**, 551–553.
  57. Jacobson, E.L., Antol, K.M., Juarez-Salinas, H., and Jacobson, M.K. (1983) Poly(ADP-ribose) metabolism in ultraviolet irradiated human fibroblasts, *J. Biol. Chem.*, **258**, 103–107.
  58. Yoon, Y.S., Kim, J.W., Kang, K.W., Kim, Y.S., Choi, K.H., and Joe, C.O. (1996) Poly(ADP-ribosylation) of histone H1 correlates with internucleosomal DNA fragmentation during apoptosis, *J. Biol. Chem.*, **271**, 9129–9134.
  59. Chang, H., Sander, C.S., Muller, C.S., Elsner, P., and Thiele, J.J. (2002) Detection of poly(ADP-ribose) by immunocytochemistry: a sensitive new method for the early identification of UVB- and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis in keratinocytes, *Biol. Chem.*, **383**, 703–708, doi: 10.1515/BC.2002.072.
  60. Pleschke, J.M., Kleczkowska, H.E., Strohm, M., and Althaus, F.R. (2000) Poly(ADP-ribose) binds to specific domains in DNA damage checkpoint proteins, *J. Biol. Chem.*, **275**, 40974–40980, doi: 10.1074/jbc.M006520200.
  61. Fahrer, J., Kranaster, R., Altmeyer, M., Marx, A., and Bürkle, A. (2007) Quantitative analysis of the binding affinity of poly(ADP-ribose) to specific binding proteins as a function of chain length, *Nucleic Acids Res.*, **35**, e143, doi: 10.1093/nar/gkm944.
  62. Gagne, J.P., Isabell, M., Lo, K.S., Bourassa, S., Hendzel, M.J., Dawson, V.L., Dawson, T.M., and Poirier, G.G. (2008) Proteome-wide identification of poly(ADP-ribose) binding proteins and poly(ADP-ribose)-associated protein complexes, *Nucleic Acids Res.*, **36**, 6959–6976, doi: 10.1093/nar/gkn771.
  63. Jungmichel, S., Rosenthal, F., Altmeyer, M., Lukas, J., Hottiger, M.O., and Nielsen, M.L. (2013) Proteome-wide identification of poly(ADP-ribosylation) targets in different genotoxic stress responses, *Mol. Cell*, **52**, 272–285, doi: 10.1016/j.molcel.2013.08.026.
  64. Flohr, C., Burkle, A., Radicella, J.P., and Epe, B. (2003) Poly(ADP-ribosylation) accelerates DNA repair in a pathway dependent on Cockayne syndrome B protein, *Nucleic Acids Res.*, **31**, 5332–5337.
  65. Vodenicharov, M.D., Ghodgaonkar, M.M., Halappanavar, S.S., Shah, R.G., and Shah, G.M. (2005) Mechanism of early biphasic activation of poly(ADP-ribose) polymerase-1 in response to ultraviolet B radiation, *J. Cell. Sci.*, **118**, 589–599, doi: 10.1242/jcs.01636.
  66. Purohit, N.K., Robu, M., Shah, R.G., Geacintov, N.E., and Shah, G.M. (2016) Characterization of the interactions of PARP-1 with UV-damaged DNA *in vivo* and *in vitro*, *Sci. Rep.*, **6**, 19020, doi: 10.1038/srep19020.
  67. Lin, T., and Yang, M.S. (2008) Benzo[a]pyrene-induced necrosis in the HepG(2) cells via PARP-1 activation and NAD(+) depletion, *Toxicology*, **245**, 147–153, doi: 10.1016/j.tox.2007.12.020.
  68. Tao, G.H., Yang, L.Q., Gong, C.M., Huang, H.Y., Liu, J.D., Liu, J.J., Yuan, J.H., Chen, W., and Zhuang, Z.X. (2009) Effect of PARP-1 deficiency on DNA damage and repair in human bronchial epithelial cells exposed to benzo(a)pyrene, *Mol. Biol. Rep.*, **36**, 2413–2422, doi: 10.1007/s11033-009-9472-z.
  69. Fischer, J.M.F., Zubel, T., Jander, K., Fix, J., Trussina, I.R.E.A., Gebhard, D., Bergemann, J., Burkle, A., and Mangerich, A. (2018) PARP1 protects from benzo[a]pyrene diol epoxide-induced replication stress and mutagenicity, *Arch. Toxicol.*, **92**, 1323–1340, doi: 10.1007/s00204-017-2115-6.
  70. Pines, A., Vrouwe, M.G., Marteiijn, J.A., Typas, D., Luijsterburg, M.S., Cansoy, M., Hensbergen, P., Deelder, A., de Groot, A., Matsumoto, S., Sugawara, K., Thoma, N., Vermeulen, W., Vrieling, H., and Mullenders, L. (2012) PARP1 promotes nucleotide excision repair through DDB2 stabilization and recruitment of ALC1, *J. Cell Biol.*, **199**, 235–249, doi: 10.1083/jcb.201112132.
  71. Luijsterburg, M.S., Lindh, M., Acs, K., Vrouwe, M.G., Pines, A., van Attikum, H., Mullenders, L.H., and

- Dantuma, N.P. (2012) DDB2 promotes chromatin decondensation at UV-induced DNA damage, *J. Cell Biol.*, **197**, 267–281, doi: 10.1083/jcb.201106074.
72. Robu, M., Shah, R. G., Petittclerc, N., Brind'Amour, J., Kandan-Kulangara, F., and Shah, G.M. (2013) Role of poly(ADP-ribose) polymerase-1 in the removal of UV-induced DNA lesions by nucleotide excision repair, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 1658–1663, doi: 10.1073/pnas.1209507110.
73. Robu, M., Shah, R.G., Purohit, N.K., Zhou, P., Naegeli, H., and Shah, G.M. (2017) Poly(ADP-ribose) polymerase 1 escorts XPC to UV-induced DNA lesions during nucleotide excision repair, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**, 6847–6856, doi: 10.1073/pnas.1706981114.
74. Maltseva, E.A., Rechkunova, N.I., Sukhanova, M.V., and Lavrik, O.I. (2015) Poly(ADP-ribose) Polymerase 1 modulates interaction of the nucleotide excision repair factor XPC-RAD23B with DNA via Poly(ADP-ribosylation), *J. Biol. Chem.*, **290**, 21811–21820, doi: 10.1074/jbc.M115.646638.
75. King, B.S., Cooper, K.L., Liu, K.J., and Hudson, L.G. (2012) Poly(ADP-ribose) contributes to an association between poly(ADP-ribose) polymerase-1 and xeroderma pigmentosum complementation group A in nucleotide excision repair, *J. Biol. Chem.*, **287**, 39824–39833, doi: 10.1074/jbc.M112.393504.
76. Fischer, J.M., Popp, O., Gebhard, D., Veith, S., Fischbach, A., Beneke, S., Leitenstorfer, A., Bergemann, J., Scheffner, M., Ferrando-May, E., Mangerich, A., and Burkle, A. (2014) Poly(ADP-ribose)-mediated interplay of XPA and PARP1 leads to reciprocal regulation of protein function, *FEBS J.*, **281**, 3625–3641, doi: 10.1111/febs.12885.
77. Eki, T., and Hurwitz, J. (1991) Influence of poly(ADP-ribose) polymerase on the enzymatic synthesis of SV40 DNA, *J. Biol. Chem.*, **266**, 3087–3100.
78. Gagne, J.P., Pic, E., Isabelle, M., Krietsch, J., Ethier, C., Paquet, E., Kelly, I., Boutin, M., Moon, K.M., Foster, L.J., and Poirier, G.G. (2012) Quantitative proteomics profiling of the poly(ADP-ribose)-related response to genotoxic stress, *Nucleic Acids Res.*, **40**, 7788–7805, doi: 10.1093/nar/gks486.
79. Illuzzi, G., Fouquerel, E., Ame, J.C., Noll, A., Rehmet, K., Nasheuer, H.P., Dantzer, F., and Schreiber, V. (2014) PARG is dispensable for recovery from transient replicative stress but required to prevent detrimental accumulation of poly(ADP-ribose) upon prolonged replicative stress, *Nucleic Acids Res.*, **42**, 7776–7792, doi: 10.1093/nar/gku505.
80. Maltseva, E.A., Krasikova, Y.S., Sukhanova, M.V., Rechkunova, N.I., and Lavrik OI. (2018) Replication protein A as a modulator of the poly(ADP-ribose)polymerase 1 activity, *DNA Repair (Amst.)*, **72**, 28–38, doi: 10.1016/j.dnarep.2018.09.010.
81. Thorslund, T., von Kobbe, C., Harrigan, J.A., Indig, F.E., Christiansen, M., Stevnsner, T., and Bohr, V.A. (2005) Cooperation of the cockayne syndrome group B protein and poly(ADP-ribose) polymerase 1 in the response to oxidative stress, *Mol. Cell. Biol.*, **25**, 7625–7636, doi: 10.1128/MCB.25.17.7625-7636.2005.
82. Evdokimov, A.N., Petrusheva, I.O., Pestrjakov, P.E., and Lavrik, O.I. (2011) Photoactivated DNA analogs of substrates of the nucleotide excision repair system and their interaction with proteins of NER-competent extract of HeLa cells. Synthesis and application of long model DNA, *Biochemistry (Moscow)*, **76**, 157–166.
83. Yu, Y., and Waters, R. (2005) Histone acetylation, chromatin remodelling and nucleotide excision repair: hint from the study on MFA2 in *Saccharomyces cerevisiae*, *Cell Cycle*, **4**, 1043–1045, doi: 10.4161/cc.4.8.1928.
84. Waters, R., van Eijk, P., and Reed, S. (2015) Histone modification and chromatin remodeling during NER, *DNA Repair (Amst.)*, **36**, 105–113, doi: 10.1016/j.dnarep.2015.09.013.
85. Yu, S., Evans, K., van Eijk, P., Bennett, M., Webster, R.M., Leadbitter, M., Teng, Y., Waters, R., Jackson, S.P., and Reed, S.H. (2016) Global genome nucleotide excision repair is organized into domains that promote efficient DNA repair in chromatin, *Genome Res.*, **26**, 1376–1387, doi: 10.1101/gr.209106.116.
86. Datta, A., Bagchi, S., Nag, A., Shiyanov, P., Adami, G.R., Yoon, T., and Raychaudhuri, P. (2001) The p48 subunit of the damaged-DNA binding protein DDB associates with the CBP/p300 family of histone acetyltransferase, *Mutat. Res.*, **486**, 89–97.
87. Rapić-Otrin, V., McLenigan, M.P., Bisi, D.C., Gonzalez, M., and Levine, A.S. (2002) Sequential binding of UV DNA damage binding factor and degradation of the p48 subunit as early events after UV irradiation, *Nucleic Acids Res.*, **30**, 2588–2598.
88. Martinez, E., Palhan, V.B., Tjernberg, A., Lyman, E.S., Gamper, A.M., Kundu, T.K., Chait, B.T., and Roeder, R.G. (2001) 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.*, **21**, 6782–6795, doi: 10.1128/MCB.21.20.6782-6795.2001.
89. Matsunuma, R., Niida, H., Ohhata, T., Kitagawa, K., Sakai, S., Uchida, C., Shiotani, B., Matsumoto, M., Nakayama, K.I., Ogura, H., Shiiya, N., and Kitagawa, M. (2015) UV damage-induced phosphorylation of HBO1 triggers CRL4DDB2-mediated degradation to regulate cell proliferation, *Mol. Cell. Biol.*, **36**, 394–406, doi: 10.1128/MCB.00809-15.
90. Zhao, R., Han, C., Eisenhauer, E., Kroger, J., Zhao, W., Yu, J., Selvendiran, K., Liu, X., Wani, A.A., and Wang, Q.E. (2014) DNA damage-binding complex recruits HDAC1 to repress Bcl-2 transcription in human ovarian cancer cells, *Mol. Cancer Res.*, **12**, 370–380, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0281.
91. Zhu, Q., Battu, A., Ray, A., Wani, G., Qian, J., He, J., Wang, Q.E., and Wani, A.A. (2015) Damaged DNA-binding protein down-regulates epigenetic mark H3K56Ac through histone deacetylase 1 and 2, *Mutat. Res.*, **776**, 16–23, doi: 10.1016/j.mrfimm.2015.01.005.
92. Kakumu, E., Nakanishi, S., Shiratori, H.M., Kato, A., Kobayashi, W., Machida, S., Yasuda, T., Adachi, N., Saito, N., Ikura, T., Kurumizaka, H., Kimura, H., Yokoi, M., Sakai, W., and Sugawara, K. (2017) Xeroderma pigmentosum group C protein interacts with histones: regulation by acetylated states of histone H3, *Genes Cells*, **22**, 310–327, doi: 10.1111/gtc.12479.
93. Tillhon, M., Cazzalini, O., Nardo, T., Necchi, D., Sommatos, S., Stivala, L.A., Scovassi, A.I., and Prosperi, E. (2012) p300/CBP acetyl transferases interact with and acetylate the nucleotide excision repair factor XPG, *DNA Repair (Amst.)*, **11**, 844–852, doi: 10.1016/j.dnarep.2012.08.001.
94. Fan, W., and Luo, J. (2010) SIRT1 regulates UV-induced DNA repair through deacetylating XPA, *Mol. Cell*, **39**, 247–258, doi: 10.1016/j.molcel.2010.07.006.
95. Zhao, M., Geng, R., Guo, X., Yuan, R., Zhou, X., Zhong, Y., Huo, Y., Zhou, M., Shen, Q., Li, Y., Zhu, W., and Wang, J. (2017) PCAF/GCN5-mediated acetylation of RPA1 promotes nucleotide excision repair, *Cell Rep.*, **20**, 1997–2009, doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.015.
96. He, H., Wang, J., and Liu, T. (2017) UV-Induced RPA1 acetylation promotes nucleotide excision repair, *Cell Rep.*, **20**, 2010–2025, doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.016.

97. Matsuoka, S., Ballif, B.A., Smogorzewska, A., McDonald, E.R. 3rd, Hurov, K.E., Luo, J., Bakalarski, C.E., Zhao, Z., Solimini, N., Lerenthal, Y., Shiloh, Y., Gygi, S.P., and Elledge, S.J. (2007) ATM and ATR substrate analysis reveals extensive protein networks responsive to DNA damage, *Science*, **316**, 1160–1166, doi: 10.1126/science.1140321.
98. Zannini, L., Delia, D., and Buscemi, G. (2014) CHK2 kinase in the DNA damage response and beyond, *J. Mol. Cell Biol.*, **6**, 442–457, doi: 10.1093/jmcb/mju045.
99. Attwood, P.V., Besant, P.G., and Piggott, M.J. (2011) Focus on phosphoaspartate and phosphoglutamate, *Amino Acids*, **40**, 1035–1051, doi: 10.1007/s00726-010-0738-5.
100. Hornbeck, P.V., Kornhauser, J.M., Tkachev, S., Zhang, B., Skrzypek, E., Murray, B., Latham, V., and Sullivan, M. (2012) PhosphoSitePlus: a comprehensive resource for investigating the structure and function of experimentally determined post-translational modifications in man and mouse, *Nucleic Acids Res.*, **40**, D261–D270, doi: 10.1093/nar/gkr1122.
101. Shah, P., Zhao, B., Qiang, L., and He, Y.Y. (2018) Phosphorylation of xeroderma pigmentosum group C regulates ultraviolet-induced DNA damage repair, *Nucleic Acids Res.*, **46**, 5050–5060, doi: 10.1093/nar/gky239.
102. Wu, X., Shell, S.M., Yang, Z., and Zou, Y. (2006) Phosphorylation of nucleotide excision repair factor xeroderma pigmentosum group A by ataxia telangiectasia mutated and Rad3-related-dependent checkpoint pathway promotes cell survival in response to UV irradiation, *Cancer Res.*, **66**, 2997–3005, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3403.
103. Lee, T.H., Park, J.M., Leem, S.H., and Kang, T.H. (2014) Coordinated regulation of XPA stability by ATR and HERC2 during nucleotide excision repair, *Oncogene*, **33**, 19–25, doi: 10.1038/onc.2012.539.
104. Coin, F., Auriol, J., Tapias, A., Clivio, P., Vermeulen, W., and Egly, J.M. (2004) Phosphorylation of XPB helicase regulates TFIIH nucleotide excision repair activity, *EMBO J.*, **23**, 4835–4846, doi: 10.1038/sj.emboj.7600480.
105. Oakley, G.G., Loberg, L.I., Yao, J., Risinger, M.A., Yunker, R.L., Zernik-Kobak, M., Khanna, K.K., Lavin, M.F., Carty, M.P., and Dixon, K. (2001) UV-induced hyperphosphorylation of replication protein A depends on DNA replication and expression of ATM protein, *Mol. Biol. Cell*, **12**, 1199–1213, doi: 10.1091/mbc.12.5.1199.
106. Liu, V.F., and Weaver, D.T. (1993) The ionizing radiation-induced replication protein A phosphorylation response differs between ataxia telangiectasia and normal human cells, *Mol. Cell Biol.*, **13**, 7222–7231.
107. Rodrigo, G., Roumagnac, S., Wold, M.S., Salles, B., and Calsou, P. (2000) DNA replication but not nucleotide excision repair is required for UVC-induced replication protein A phosphorylation in mammalian cells, *Mol. Cell Biol.*, **20**, 2696–2705.
108. Niida, H., Matsunuma, R., Horiguchi, R., Uchida, C., Nakazawa, Y., Motegi, A., Nishimoto, K., Sakai, S., Ohhata, T., Kitagawa, K., Moriwaki, S., Nishitani, H., Ui, A., Ogi, T., and Kitagawa, M. (2017) Phosphorylated HBO1 at UV irradiated sites is essential for nucleotide excision repair, *Nat. Commun.*, **8**, 16102, doi: 10.1038/ncomms16102.
109. Krishnakumar, R., and Kraus, W.L. (2010) The PARP side of the nucleus: molecular actions, physiological outcomes, and clinical targets, *Mol. Cell*, **39**, 8–24, doi: 10.1016/j.molcel.2010.06.017.

## POST-TRANSLATIONAL MODIFICATIONS OF NUCLEOTIDE EXCISION REPAIR PROTEINS AND THEIR ROLE IN THE PROCESS REGULATION

N. I. Rechkunova<sup>1,2\*</sup>, E. A. Maltseva<sup>1</sup>, and O. I. Lavrik<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 630090 Novosibirsk, Russia; E-mail: nadyarec@niboch.nsc.ru

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, 630090 Novosibirsk, Russia

Received March 21, 2019

Revised April 26, 2019

Accepted May 15, 2019

Nucleotide excision repair (NER) is one of the major DNA repair pathways to maintain genome stability. Correction of damage by the NER system is a complex multistage process that proceeds with the formation of a multitude of intermediate complexes based on DNA–protein and protein–protein interactions, which require precise coordination and regulation. NER proteins undergo post-translational modifications, such as ubiquitination, sumoylation, phosphorylation, acetylation, and poly(ADP-ribosyl)ation. These modifications affect the interaction of the proteins with DNA and other proteins and thus regulate the involvement of repair factors into the complex at a certain stage of the process or their dissociation from the complex as well as modulate the functional activity of the proteins and the process in total. The currently known post-translational modifications of NER proteins and data on their effect on the repair process are reviewed. Protein poly(ADP-ribosyl)ation catalyzed by poly(ADP-ribose)polymerase 1 and its effect on the NER process were analyzed in detail, since such analysis has not been performed before.

**Keywords:** nucleotide excision repair factors, post-translational modification of proteins, activity regulation