

УДК 577.214

ТРАНСЛЕЗИОННЫЙ СИНТЕЗ ДНК И КАНЦЕРОГЕНЕЗ*

Обзор

© 2020 Е.С. Шилкин¹, Е.О. Болдинова¹, А.Д. Столяренко¹, Р.И. Гончарова²,
Р.Н. Чупров-Неточин³, Р.Ф. Хайруллин⁴, М.П. Смаль^{2**}, А.В. Макарова^{1**}

¹ Институт молекулярной генетики Российской академии наук,
123182 Москва, Россия; электронная почта: amakarova-img@yandex.ru

² Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, 220072 Минск,
Республика Беларусь; электронная почта: m.smal@igc.by

³ Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет),
141701 Долгопрудный, Московская область, Россия

⁴ Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008 Казань, Россия

Поступила в редакцию 04.12.2019

После доработки 20.02.2020

Принята к публикации 20.02.2020

В клетках млекопитающих под влиянием эндогенных и экзогенных факторов постоянно образуются десятки тысяч повреждений ДНК. Основным механизмом защиты клеток от повреждений, избежавших удаления системами репарации, является транслезионный синтез ДНК. ДНК-полимеразы йота (Pol ι), эта (Pol η), каппа (Pol κ) и зета (Pol ζ) эффективно включают нуклеотиды напротив повреждений, но обладают низкой точностью синтеза и являются источником мутаций в геномной ДНК. Нарушения в работе этих ДНК-полимераз повышают риск развития онкологических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: транслезионный синтез ДНК, повреждения ДНК, мутагенез, канцерогенез.

DOI: 10.31857/S032097252004003X

Одним из основных факторов запуска канцерогенного перерождения клеток являются соматические мутации в генах-онкосупрессорах и онкогенах. Источниками мутагенеза являются дезаминирование 5-метилцитозина и цитозина, ошибки репарации и репликации. Сбои в работе ферментов репарации и репликации приводят к ускоренному накоплению соматических мутаций [1].

Источником мутаций при репликации являются не только ошибки копирования неповрежденной ДНК, но и ошибки, вызванные спонтанными и индуцированными повреждениями. ДНК постоянно подвергается повреждениям, возникающим под действием разнообразных физических и химических факторов. Системы репарации эффективно удаляют повреждения ДНК, восстанавливая первоначаль-

ную структуру молекулы, но часть повреждений избегает репарации. Такие повреждения могут приводить к гибели клеток в результате блокирования репликации и останки клеточного цикла, а также обладают мутагенными свойствами (многие типы поврежденных оснований образуют водородные связи с основаниями, некомплементарными первичной неповрежденной последовательности) [2]. Некоторые повреждения обладают одновременно высокими мутагенными и цитотоксическими свойствами (например, апуриновые/апиримидиновые сайты (АП-сайты)).

Для защиты клеток от нерепарированных повреждений может запускаться альтернативный механизм – транслезионный синтез ДНК или «синтез через повреждение», при котором становится возможным синтез ДНК на поврежденных матрицах. Ключевую роль в этом процессе у млекопитающих играют специализированные транслезионные* ДНК-полимеразы

Принятые сокращения: ДНКП – ДНК-полимераза; СГМ – соматический гипермутагенез; ЭРО – эксцизионная репарация оснований; ММР – мисмэтч репарация.

* Приложение к статье на английском языке опубликовано на сайте журнала «Biochemistry» (Moscow) и на сайте издательства Springer (<https://link.springer.com/journal/10541>), том 85, вып. 4, 2020.

** Адресат для корреспонденции.

* Транслеионные ДНКП – это ДНКП, основной функцией которых в клетке принято считать синтез ДНК в поврежденных участках, и демонстрирующие высокую эффективность включения нуклеотидов напротив поврежденных оснований ДНК *in vitro* и *in vivo*.

(ДНКП): ДНКП зета (Pol ζ) В-семейства и ДНКП iota (Pol ι), eta (Pol η), kappa (Pol κ) и REV1 Y-семейства [2–5]. Транслезионные ДНКП обладают активным центром, нетребовательным к структуре матрицы, и эффективно включают нуклеотиды напротив повреждений, преодолевая блок репликации [5, 6]. Во многих случаях транслезионные ДНКП включают нуклеотиды, преимущественно комплементарные поврежденным основаниям. Такой синтез является достаточно точным и вносит существенный вклад в снижение мутаций, индуцированных факторами, повреждающими ДНК.

Тем не менее вследствие «толерантности» активного центра, отсутствия 3'-5'-экзонуклеазной корректирующей активности и использования неканонических взаимодействий при включении нуклеотидов точность синтеза ДНК у транслезионных ДНКП является низкой [5, 6]. Такая низкая точность неприемлема при синтезе неповрежденной ДНК. Активность высоко ошибочных ДНКП и их доступ к репликативной вилке жестко регулируются в клетке, а нарушение их работы (увеличение и снижение каталитической активности, а также нарушения доступа к репликативной вилке) может являться причиной ускоренного накопления мутаций и развития онкологических заболеваний. В настоящем обзоре рассмотрены основные функции Pol ζ , Pol ι , Pol η , Pol κ и REV1 и их возможная роль в канцерогенезе и защите от развития онкологических заболеваний.

ФУНКЦИИ ДНКП В КЛЕТКЕ

ДНКП человека относятся к нескольким семействам и характеризуются большим разнообразием, различаясь по биохимическим свойствам, точности копирования ДНК и функциям. Репликативные ДНКП В-семейства дельта (Pol δ), эпсилон (Pol ϵ) и альфа (Pol α) осуществляют синтез геномной ДНК с высокой точностью, что достигается за счет высокой селективности работы активного центра и наличия 3'-5'-корректирующей экзонуклеазной активности (в случае Pol δ и Pol ϵ) [7, 8]. Частота ошибок Pol δ и Pol ϵ при репликации (*in vivo* и *in vitro*) составляет всего 10^{-5} – 10^{-7} [8].

Репликативные ДНКП наталкиваются на повреждения ДНК, что часто приводит к остановке репликации и запускает каскад событий, приводящий к моноубиквитинированию фактора процессивности PCNA по остатку Lys164 и переключению синтеза на транслезионные ДНКП [5, 9]. Для эффективной работы ДНКП формируют транслесому — мультисубъ-

единичный комплекс, состоящий из ДНКП и регуляторных белков.

Согласно двухполимеразной модели, одна из ДНКП Y-семейства — йота (Pol ι), эта (Pol η) или kappa (Pol κ) — включает нуклеотиды напротив поврежденного участка, тогда как ДНКП зета (Pol ζ) продолжает синтез после поврежденного участка [4]. Pol ι , Pol η и Pol κ — это односубъединичные ферменты, обладающие очень низкой точностью синтеза на неповрежденных ДНК-матрицах (10^{-1} – 10^{-4}) и низкой процессивностью [10–12]. Эти ферменты являются ДНКП-«инсертерами» (ДНКП-«инсертер» — ДНКП, которая ограничивается включением только одного или нескольких нуклеотидов напротив поврежденного участка). Pol ι , Pol η и Pol κ характеризуются разными биохимическими свойствами, отличаются по эффективности и спектру включения нуклеотидов напротив разных повреждений и точности копирования ДНК. Несмотря на то, что разные транслезионные ДНКП специализируются на разных типах повреждений, они частично дублируют функции друг друга [2].

Поскольку ДНКП Y-семейства не всегда могут осуществить удлинение праймера после включения нуклеотида напротив поврежденного основания, дальнейший синтез, в том числе от неспаренных, свободных концов праймеров, обеспечивает ДНКП-«экстендер» Pol ζ (ДНКП-«экстендер» — ДНКП, которая продолжает синтез после повреждения) [4]. Pol ζ состоит из нескольких субъединиц: каталитической REV3 и регуляторных REV7 (в форме димера), POLD2 (p50) и POLD3 (p66) (рис. 1) [13–16]. Y-ДНКП REV1 обладает слабой ДНК-полимеразной активностью и включает dCMP напротив некоторых повреждений *in vitro*, но основная функция REV1 — регуляция активности и координация работы ДНКП при сборке трансесомы [3, 4]. REV1 участвует в белок-белковых взаимодействиях одновременно с Pol ζ , ДНКП Y-семейства и фактором процессивности PCNA [3, 4].

Кроме репликации в поврежденных участках ДНК-транслезионные ДНКП могут выполнять и другие функции в клетке. Pol κ осуществляет репаративный синтез ДНК в ходе эксцизионной репарации поврежденных нуклеотидов [17]. Pol ι и REV1 обладают дополнительной дезоксирибофосфатлиазной (дРФ-лиазной) активностью и, возможно, в ряде случаев Pol ι и REV1 могут замещать Pol β в ходе синтеза ДНК при эксцизионной репарации оснований (ЭРО) [18, 19]. Pol η и REV1 вовлечены в соматический гипермутационный (СГМ) генов иммуноглобулинов в В-лимфоцитах [20–22].

Нарушение работы транслезионных ДНКП в организме является фактором повышенного

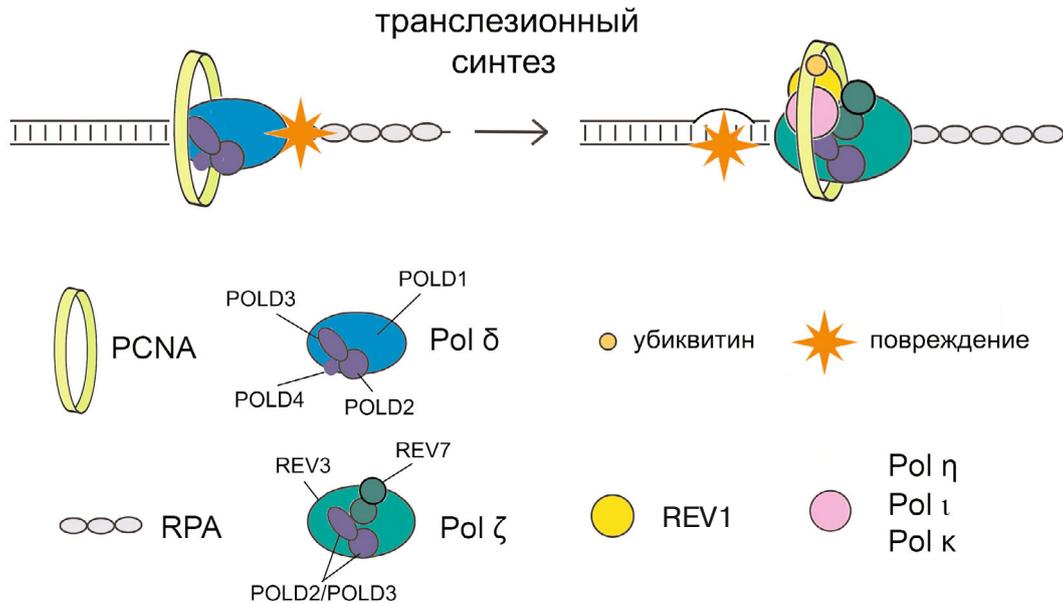


Рис. 1. Модель транслезионного синтеза ДНК. Переключение ДНКП и сборка транслесомы в участке ДНК с повреждением инициируется убиквитинилированием PCNA. Показаны основные белки и белок–белковые взаимодействия транслесомы человека: 1) регуляторные субъединицы POLD2/POLD3 являются общими для Pol δ и Pol ζ; 2) REV1 одновременно взаимодействует с убиквитинилированным PCNA, REV7 димером Pol ζ, а также ДНКП Y-семейства или POLD3 Pol ζ (С-конец REV1 и RIR мотив в Y-ДНКП и POLD3); 3) POLD3 Pol ζ взаимодействует с PCNA, REV7, а также REV1 или ДНКП Y-семейства. Альтернативное связывание REV1 RIR-мотивов Y-ДНКП и POLD3 может играть роль в переключении ДНКП-«инserter» и ДНКП-«экстендера». На рисунке не показаны взаимодействия ДНКП Y-семейства с PCNA [3, 4]. С цветным вариантом рисунка можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/>

риска канцерогенного перерождения клеток. Опухолообразование может быть ассоциировано с падением уровня экспрессии и нарушением функций транслезионных ДНКП, а повышенная активность транслезионных ДНКП в опухолях может сопровождаться хромосомной нестабильностью и высокой смертностью пациентов из-за повышенной устойчивости опухолевых клеток к препаратам химиотерапии.

Нарушение функции с развитием наследуемых заболеваний у человека и мыши четко прослеживается для Pol η и Pol ζ [23–25]. Мутации и аминокислотные полиморфизмы других транслезионных ДНКП обнаруживаются как у здоровых людей, так и в образцах пациентов с разными онкологическими заболеваниями (Table S1 Приложения). Для некоторых полиморфизмов продемонстрирована ассоциация с высоким риском развития онкологических заболеваний и негативным прогнозом, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных прогностических маркеров.

Массовое секвенирование геномов позволило выявить наиболее часто встречаемые паттерны мутаций (мутационные подписи) в опухолях [26]. Ряд таких паттернов мутаций был связан с измененной активностью или нарушением функций определенных ДНКП.

Pol η

Основная функция Pol η в клетке состоит в эффективной и точной репликации через фотопродукты (тимин-тиминовые (Т-Т) циклобутановые димеры) и защите клеток от ультрафиолетового излучения [23]. Кроме Т-Т димеров Pol η эффективно включает нуклеотиды напротив АП-сайтов, 8-охо-G, тимидин гликоля [2], внутринитевых цисплатиновых сшивок [14, 27]. Потеря активности Pol η приводит у человека к развитию варианта пигментной ксеродермы (XP-V фенотип) — синдрома с аутосомально рецессивным наследованием, который характеризуется фотодерматозами и очень высокой частотой образования опухолей кожи [23]. У мышей потеря двух аллелей *Polh* вызывает плоскоклеточные карциномы кожи, индуцированные УФ, в 100% случаев, у гетерозиготных особей опухоли развиваются ~ в 30% случаев [28].

У пациентов с XP-V фенотипом описаны мутации и аминокислотные полиморфизмы, затрагивающие как каталитический кор (каталитический кор — содержащий активный центр каталитически активный фермент, лишенный С-концевой регуляторной области), так и С-концевую область Pol η, участвующую в белок–белковых взаимодействиях (Table S2 Приложения).

В среднем, мутации гена *POLH* повышают вероятность образования опухолей кожи в 1000 раз, а возраст появления опухолей составляет 20–30 лет. В большинстве случаев у пациентов одновременно образуются множественные меланомы, базальноклеточные и плоскоклеточные карциномы кожи (до нескольких десятков). Иногда заболевание сопровождается актиническим кератозом и множественными атипичными невусами; в литературе были описаны единичные случаи опухолей глаз, трихобластомы, нейрофибромы, кератоакантомы и иммунные дефекты (Table S2 Приложения).

Предполагается, что кроме защитной функции Pol η может способствовать накоплению мутационных изменений генома клеток, приводящих к возникновению злокачественных опухолей. Pol η участвует в СГМ генов иммуноглобулинов в А-Т парах [21, 22]. Мутации, характерные для Pol η, были обнаружены не только в В-лимфоцитах, но и во многих типах опухолей разной локализации и предполагается, что немиссенный мутагенез геномной ДНК, обусловленный Pol η, может быть связан с канцерогенезом [29].

Pol ι

Pol ι эффективно включает нуклеотиды с разной точностью напротив целого ряда поврежденных ДНК, вызванных эндогенными и экзогенными факторами: АП-сайтов, урацила и его производных, 8-охо-G, N3-me-A, O⁶-me-G, крупных аддуктов пуриновых оснований, блокирующих образование уотсон–криковских взаимодействий (например, 1,N⁶-этенoadенин и N²-ад-

дукты гуанина) [30, 31]. Включение нуклеотидов напротив повреждений, нарушающих образование уотсон–криковских взаимодействий, возможно благодаря использованию Pol ι хугстиновских взаимодействий [32, 33] (рис. 2).

Pol ι является ДНКП с очень низкой точностью синтеза на неповрежденной ДНК. Необычная особенность Pol ι – преимущественное включение dGMP напротив тимина, урацила и его производных [12, 34, 35]. Включение dGMP напротив тимина матричной ДНК стабилизируется уникальной водородной связью, которая образуется непосредственно между N²-атомом dGTP и Gln59 в активном центре Pol ι [33, 36]. Pol ι является также одной из немногих ДНКП, которая включает напротив АП-сайтов преимущественно не dAMP, а dGMP [2, 30, 35]. Эти свойства могут играть роль в снижении мутагенного потенциала дезаминированных остатков цитозина и его окисленных производных и 5-метилцитозина (5-me-C) (при AID/APOBEC-индуцированном мутагенезе и спонтанном дезаминировании 5-me-C CpG-островков) [35]. Одновременно дезаминированные и окисленные остатки цитозина составляют большую часть пиримидиновых повреждений в геномной ДНК, поэтому можно ожидать, что включение dGMP напротив неканонических пиримидинов в ходе транслезионного синтеза будет преимущественно антимуагенным. Однако роль Pol ι в снижении мутагенного потенциала дезаминированных остатков цитозина не подтверждена *in vivo*, и механизмы распознавания этих остатков не ясны.

Падение уровня экспрессии и/или активности Pol ι связано с развитием ряда онкологических заболеваний. У мышей ген *Polι* находится в локусе PAR2. Данный участок генома важен

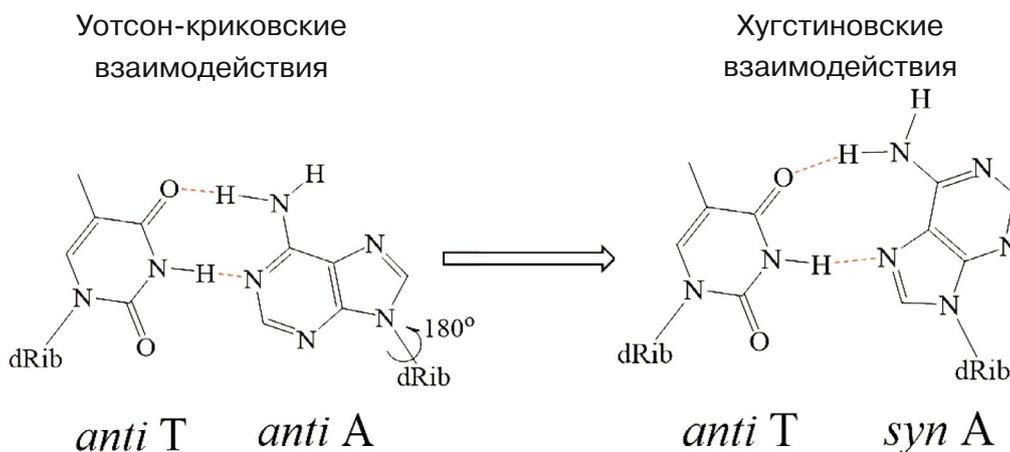


Рис. 2. Пример образования Хугстиновских взаимодействий в активном центре Pol ι. С цветным вариантом рисунка можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/>

для защиты от химически индуцированного рака легких [37–39]. Нокаут, а также альтернативный сплайсинг, мутации и полиморфизмы гена *Pol1*, снижающие активность фермента, связаны с высоким риском развития аденом и аденокарцином легких, индуцированных уретаном и диэтилнитрозамином [37–39]. Защитное действие *Pol1* продемонстрировано и при развитии опухолей кожи, индуцированных ультрафиолетом (в отсутствие *Pol1* образуются преимущественно мезенхимальные опухоли кожи) [40, 41].

Повышенный риск развития рака легких у человека ассоциирован с гетерозиготным и гомозиготным носительством варианта гена *POL1*, кодирующего фермент с аминокислотной заменой T706A (rs8305) (Table S1 Приложения). Повышенный риск появления опухолей простаты связан с заменами T706A и F507S (rs3218786) *Pol1* (Table S1 Приложения). Сильная ассоциация образования химерного гена *TMPRSS2-ERG* с аминокислотной заменой F507S была продемонстрирована у пациентов с раком простаты (Table S1 Приложения). Слияние промоторного элемента андроген-регулируемого гена протеазы *TMPRSS2* с протоонкогеном фактора транскрипции *ERG* может быть вызвано хромосомными перестройками и является одним из маркеров рака простаты [42]. С-концевые аминокислотные остатки Phe507 и Thr706 находятся в сайтах связывания убиквитинилированного PCNA (UBM1 и UBM2 соответственно) [43, 44] и могут нарушать взаимодействие *Pol1* с транслесомой. Вариант I236M *Pol1* может быть связан с развитием меланомы (Table S1 Приложения).

Увеличение экспрессии и/или активности *Pol1* у человека было отмечено в глиомах головного мозга [45], карциномах пищевода [46–48], опухолях молочной железы [49] и мочевого пузыря [50]. Высокий уровень экспрессии *Pol1* при раке пищевода, легких и груди может быть связан с высоким риском метастазирования и негативным прогнозом [46, 48, 51–53]. Индукция экспрессии *POL1* регулируется HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1), стимулирующим сверхэкспрессию *POL1* в опухолевых клетках в условиях гипоксии [54]. Уровень экспрессии *POL1* в опухолях мочевого пузыря регулируется фактором транскрипции c-Jun и c-Jun-N-терминальной киназой, а также коррелирует со стадией заболевания [50].

Pol κ

Pol κ с различной эффективностью и точностью «проходит» широкий спектр поврежденный ДНК (АП-сайты, тимидин гликоль, 1, N⁶-

этенoadенин), но основной «мишенью» *Pol κ* считаются экспонированные в малую бороздку ДНК модификации нуклеотидов, прежде всего, крупные N²-аддукты гуанина, образующиеся под действием химических канцерогенов [55–59]. *Pol κ* снижает мутагенный потенциал распространенного канцерогена бенз[а]пирена, который содержится в жареных и копченых продуктах, табачном дыме, продуктах горения автомобильного топлива [60, 61]. Благодаря открытому активному центру *Pol κ* с очень высокой эффективностью и точностью включает напротив BPDE-N²-dG аддуктов, образующихся под влиянием бенз[а]пирена, dCMP, тогда как большинство ДНКП включает напротив BPDE-N²-dG, преимущественно dAMP, что вызывает G>T трансверсии [57]. Нокаут гена *Polκ* повышает частоту мутаций, индуцированных BPDE-N²-dG, в культуре клеток [62, 63].

Важно отметить, что защитная роль *Pol κ* от повреждений ДНК может быть связана и с еще неизвестной некаталитической функцией полимеразы. Клетки человека с геном, кодирующим каталитически неактивную *Pol κ*, и нокаутом гена *POLK* одинаково чувствительны к ряду повреждающих агентов, в том числе, бенз[а]пирену [64]. Кроме того, и нокаут *Polκ*, и каталитически неактивная *Pol κ* у мышей, ассоциированы с повышенным риском рака кишечника, индуцированного бенз[а]пиреном в присутствии DSS (агента, вызывающего воспаление). При такой обработке у мышей с геном *Polκ* дикого типа обнаружили аддукты ДНК с окисленными липидами (маркер воспаления), но продуктов бенз[а]пирена обнаружено не было [65].

Pol κ также осуществляет синтез напротив внутри- и межцепочечных сшивков ДНК, индуцированных цисплатином и митомицином C [66–68], участвует в репарации межнитевых сшивков ДНК [69, 70] и репаративном синтезе ДНК при эксцизионной репарации нуклеотидов [17].

Низкий уровень экспрессии *Pol κ* был обнаружен в опухолях прямой кишки, груди, легких и желудка [71, 72]. Повышенная экспрессия *POLK* вызывает повышение частоты мутагенеза в культурах клеток млекопитающих [73, 74]. Эктопическая сверхэкспрессия *Polκ* у мышей вызывает двухцепочечные разрывы ДНК, анеуплоидию и стимулирует канцерогенез у мышей с иммунодефицитом [75]. Высокая экспрессия *POLK* характерна для клеток пациентов с мелкоклеточным раком легких [76, 77] и коррелирует с инактивацией P53 [77]. Повышенная экспрессия *Pol κ* наблюдается также в глиомах и ассоциирована с поздними стадиями заболевания [45].

Для полиморфизмов *POLK* показана ассоциация с повышенным риском рака груди, а также

продемонстрировано их влияние на частоту рака легких (Table S1 Приложения). Соматические мутации гена *POLK* были обнаружены у 28% пациентов с раком простаты (Table S1 Приложения). Многие полиморфизмы были охарактеризованы биохимически. Подробнее о полиморфизмах *POLK* написано в обзоре [55].

Pol ζ

Pol ζ является единственной ДНКП человека, полноразмерный комплекс которой не выделен. Многосубъединичный комплекс Pol ζ человека, содержащий протяженную делецию каталитической субъединицы REV3, был выделен и охарактеризован в работе [14]. Показано, что Pol ζ в кооперации с Pol η очень эффективно осуществляют синтез напротив внутринитевых цисплатиновых сшивок [14]. Намного больше известно о свойствах Pol ζ *Saccharomyces cerevisiae*. С использованием дрожжевого фермента показано, что *in vitro* Pol ζ осуществляет эффективный транслезионный синтез в кооперации с Pol ι , Pol η и Pol κ человека для эффективной репликации напротив разных типов поврежденной ДНК [3]. Кроме того, Pol ζ может включать нуклеотиды напротив ряда повреждений в качестве «ДНК-инserterа». Например, Pol ζ является основной ДНКП, осуществляющей высоко мутагенный транслезионный синтез напротив аддуктов, образующихся под влиянием канцерогенов афлатоксина В1 [78, 79] и аристолохиевой кислоты [80], которые могут попадать в организм с зараженными продуктами питания или травяными сборами, используемыми в народной медицине [81]. Мутагенез, вызванный этими агентами, является причиной развития опухолей печени и мочевого пузыря соответственно [82, 83]. Особенностью Pol ζ является генерация tandemных мутаций и мисмэтчей при синтезе на неповрежденной ДНК, а наиболее часто встречающимися заменами Pol ζ *in vivo* являются трансверсии G>C, G>T, G>A и T>A [3, 84].

Pol ζ занимает исключительно важную роль в репликации поврежденной ДНК. В отличие от ДНКП Y-семейства, функции которых взаимозаменяемы, потеря каталитической активности Pol ζ у мышей приводит к эмбриональной гибели, что указывает на роль Pol ζ в репликации большого числа эндогенных повреждений ДНК [85, 86]. Потеря функции REV3 у эмбрионов мыши сопровождается накоплением разрывов ДНК, хромосомной нестабильностью (транслокации и анеуплоидии), генерализованным p53-зависимым апоптозом, а клетки с мутациями *Rev3l* чрезвычайно чувствительны к агентам,

повреждающим ДНК [87–89]. Предполагается, что примерно 50% всех спонтанных мутаций зависит от Pol ζ [90].

Нарушение функций Pol ζ в организме связано с канцерогенезом [24, 25]. Тканеспецифичный кондиционный нокаут гена *Rev3l* у мышей в клетках эпидермиса приводит к хромосомной нестабильности, высокой частоте развития рака кожи и нарушению способности тканей к регенерации [25]. Снижение уровня экспрессии гена *REV3L* у человека, вероятно, связано с повышенным риском развития карциномы прямой кишки [91]. Полиморфизмы *REV3L* влияют на риск развития рака легких, груди, толстой и прямой кишки, а также связаны с негативным прогнозом заболеваний (Table S1 Приложения).

REV1

REV1 играет важную структурную и регуляторную роли при сборке транслесомы. REV1 одновременно содержит сайты связывания с ДНКП Y-семейства Pol ι , Pol η , Pol κ (через RIR-мотив) и несколькими субъединицами Pol ζ [91–95]. REV1 также взаимодействует с неубиквитинированным и моноубиквитинированным фактором процессивности PCNA [96, 97]. Наличие множества сайтов связывания с ДНКП и факторами репликации позволяет координировать работу ферментов репликации и своевременно обеспечивать переключение синтеза с высокоточных ДНКП на транслезионные ДНКП и с ДНКП-«инserterа» Y-семейства на процессивную Pol ζ . Таким образом, REV1 является ключевым регулятором репликации поврежденной ДНК.

REV1 обладает также слабой ДНК-полимеразной активностью и преимущественно включает dCMP напротив неповрежденных матричных нуклеотидов, AP-сайтов и N²-аддуктов гуанина [98–100]. REV1 осуществляет C>G/G>C трансверсии в ходе СГМ при созревании иммуноглобулинов в В-лимфоцитах [20], но, возможно, также вовлечен в немишеный мутагенез и в других клетках и органах (роль REV1 в СГМ подробнее будет рассмотрена в следующем разделе). Повышенный уровень экспрессии *Rev1* у мышей, подвергшихся воздействию N-метил-N-нитрозомочевина, вызывает REV1-зависимый мутагенез и индуцирует аденомы кишечника [101].

Подавление экспрессии *REV1* с помощью рибозима резко снижает частоту мутаций, индуцированных УФ и бенз[a]пиреном в культуре клеток [102, 103], а подавление *Rev1* экспрессии у мышей (доставка плазмиды для экспрессии ри-

бозима с помощью небулайзера) снижает частоту химически индуцированных опухолей легких [104]. Однако делеция C-концевого BRCA1-подобного домена REV1 (делеция не нарушает каталитическую активность, но приводит к потере ключевых белок–белковых взаимодействий в реплисоме) приводит к снижению мутагенеза, но более раннему появлению плоскоклеточных карцином кожи, индуцированных УФ [105].

Полиморфизмы REV1 связаны с высоким риском развития ряда онкологических заболеваний. Аминокислотная замена N373S REV1 ассоциирована с высоким риском рака шейки матки, тогда как полиморфизм F257S (rs3087386) связан со сниженным риском развития рака шейки матки, но высоким риском развития рака легких и простаты (Table S1 Приложения). Биохимический анализ полиморфных вариантов REV1 показал, что вариант N373S обладает повышенной каталитической активностью при включении dCMP напротив неповрежденного G- и AP-сайтов (Table S1 Приложения). Для полиморфизмов rs6761390 и rs3792142 REV1, которые находятся в промоторной области и интроне 5 соответственно, показана связь с размером опухоли и стадией заболевания при раке груди (Table S1 Приложения).

ДНК-ПОЛИМЕРАЗЫ И ГИПЕРМУТАГЕНЕЗ

Дезаминирование цитозина цитидин-дезаминазой AID и последующее удаление урацила с образованием AP-сайтов играют ключевую роль в мутагенезе вариативных областей генов иммуноглобулинов в В-лимфоцитах млекопитающих [106]. Мутации образуются преимущественно в мотивах WRCY и WA (W = A/T, R = A/G, Y = C/T) несколькими способами: при включении dAMP напротив урацила, высокоошибочном транслезионном синтезе напротив AP-сайтов после удаления урацила урацил-ДНК-гликозилазой UNG2, в ходе ЭРО и неканонической мисмэтч репарации (ММР) [106].

REV1 осуществляет G>C/C>G трансверсии при СГМ в ходе транслезионного синтеза, включая dCMP напротив AP-сайтов, образованных UNG2 [20]. Pol η осуществляет СГМ в А-Т парах. Pol η преимущественно ведет высокоошибочный синтез в ходе неканонической ММР репарации, индуцируя А>G/T>С мутации при застраивании бреши, которую образует экзонуклеаза EXO1 после распознавания мисмэтча U-G комплексом MSH2/MSH6 [107, 108]. Кроме того, Pol η вносит мутации в А-Т парах в ходе длиннозаплаточного пути ЭРО после удаления урацила UNG2 и расщепления AP-сайта

AP-эндонуклеазой APE1 (MSH2/MSH6-независимый синтез) [109].

Гипермутагенез происходит не только в В-лимфоцитах. Дезаминирование цитозина в нелимфоидных тканях осуществляют AID и цитидин-дезаминазы APOBEC (APOBEC1, APOBEC3A, APOBEC3B, APOBEC3G). APOBEC-опосредованное дезаминирование защищает клетки от вирусной инфекции, ингибируя репликацию ретровирусов и обратную транскрипцию ретротранспозонов, а также дезаминирует остатки цитозина в геномной ДНК, что может играть роль в мутагенезе и канцерогенезе (в том числе при хронической вирусной инфекции) [110–112]. Спектр мутаций, осуществляемый REV1 и Pol η при СГМ генов иммуноглобулинов, совпадает со спектром мутаций во многих типах опухолей человека, что указывает на роль немишенного мутагенеза, индуцированного цитидин-дезаминазами AID/APOBEC и REV1/Pol η, в канцерогенезе [26, 29, 112]. Например, с действием цитидин-дезаминаз и REV1 связывают обнаруженные в опухолях паттерны мутаций #2 и #13, для которых характерны замены С>Т и С>G [26, 112]. Предполагается, что С>Т транзиции образуются в результате включения dAMP напротив урацила (любыми ДНКП), тогда как С>G трансверсии образуются при включении REV1 dCMP напротив AP-сайта после удаления урацила UNG2 [112]. AID преимущественно дезаминирует цитозин в мотиве WRC (W = A/T, R = A/G), APOBEC3G – в мотиве CCC, а APOBEC1, APOBEC3A и APOBEC3B – в мотиве TC [112]. Предположительно, Pol η осуществляет А>G/T>С мутации в мотивах WA (W = A/T) в ходе неканонической ММР в активно транскрибируемых генах [29].

РЕПЛИКАЦИЯ ПОВРЕЖДЕННОЙ ДНК ПРАЙМАЗОЙ–ПОЛИМЕРАЗОЙ PRIMPOL

Кроме транслезионного синтеза в клетках существуют и другие механизмы, обеспечивающие толерантность клеток к повреждениям ДНК. В 2013 г. была впервые описана праймаза-полимераза человека PrimPol [113, 114]. PrimPol обнаружена в ядре и митохондриях и обладает одновременно ДНК-праймазой и ДНК-полимеразной активностями [113]. PrimPol играет роль в защите клеток от многих повреждений ДНК. Предполагается, что PrimPol осуществляет реинициацию репликации после повреждений с помощью ДНК-праймазой активности [115–117]. В этом случае одноцепочечный участок с повреждением должен быть в дальнейшем репарирован. Кроме способности синтезировать ДНК *de novo* PrimPol

обладает также транслезионной активностью *in vitro* и эффективно «проходит» ряд распространенных повреждений ДНК, таких как 8-охо-G, формулурацил, АП-сайт [113, 118].

Было высказано предположение о том, что PrimPol проявляет антимутагенную роль в СГМ генов иммуноглобулинов и может нейтрализовать мутагенную активность цитидин-дезаминаз, снижая частоту С>G трансверсий в лидирующей цепи [116]. Антимутагенная активность PrimPol предполагает защитную роль в развитии онкологических заболеваний. Делеции *PRIMPOL* часто встречаются у пациентов с инвазивным раком груди, а количество точечных мутаций в опухолях с делецией *PRIMPOL* почти в два раза больше, чем в опухолях без делеций [116]. PrimPol снижает частоту АРОВЕСЗВ-индуцированных мутаций, вызванных дезаминированием цитозина в ТрС-сайтах, в инвазивных опухолях груди [116]. Предполагается, что ре-инициация синтеза ДНК после АП-сайтов с помощью PrimPol ограничивает высоко ошибочный транслезионный синтез напротив АП-сайтов и стимулирует переключение на более точный механизм толерантности к повреждениям с участием гомологичной рекомбинации [116]. Схожий механизм с участием PrimPol может играть роль в снижении мутагенного потенциала крупных аддуктов. Показано, что PrimPol необходима для гомологичной рекомбинации фотопродуктов и аддуктов бенз[а]пирена [119].

Транслезионные ДНКП играют важную роль в обеспечении генетической стабильности, однако, защищая клетки от повреждений ДНК, они сами являются источником мутаций в организме. Накапливается все больше данных о вовлеченности высоко ошибочных транслезионных ДНКП не только в процессы канцерогенеза, но и в развитие резистентности опухолей к препаратам химиотерапии. Конкретные механизмы индукции мутагенеза и канцерогенеза, связанные с нарушением функций транслезионных ДНКП или их неконтролируемой активности, недостаточно ясны. Исследования клеток и животных с нокаутом генов ДНКП и сопоставление паттернов мутаций у онкологических пациентов и модельных объектов (с использованием последних достижений в области секвенирования генома и биоинформатики) являются важными направлениями дальнейших исследований.

Финансирование. Работа поддержана грантами: 1) разделы по ДНКП Y-семейства: РФФИ-комфи 17-00-00264 (АВМ), РФФИ-Бел-а 18-54-00024 (АВМ) и БРФФИ Б18Р-094 (МПС), 2) раздел по PrimPol: РФФИ 18-14-00354 (АВМ).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Статья не содержит исследований, в которых участвовали люди, и экспериментов, выполненных с использованием животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Loeb, L. A., Loeb, K. R., and Anderson, J. P. (2003) Multiple mutations and cancer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 776-781, doi: 10.1073/pnas.0334858100.
- Игнатов А. В., Бондаренко К. А., Макарова А. В. (2017) Пути образования, репарации и репликации необъемных повреждений у человека, *Acta Naturae*, **9**, 45-60.
- Макарова, А. В., and Burgers, P. M. (2015) Eukaryotic DNA polymerase ζ , *DNA Repair (Amst)*, **29**, 47-55, doi: 10.1016/j.dnarep.2015.02.012.
- Rizzo, A. A., and Korzhnev, D. M. (2019) The Rev1-Pol ζ translesion synthesis mutasome: Structure, interactions and inhibition, *Enzymes*, **45**, 139-181, doi: 10.1016/bs.enz.2019.07.001.
- Sale, J. E., Lehmann, A. R., and Woodgate, R. (2012) Y-family DNA polymerases and their role in tolerance of cellular DNA damage, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **13**, 141-152, doi: 10.1038/nrm3289.
- Yang, W., and Woodgate, R. (2007) What a difference a decade makes: insights into translesion DNA synthesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 15591-15598, doi: 10.1073/pnas.0704219104.
- Burgers, P. M. J., and Kunkel, T. A. (2017) Eukaryotic DNA replication fork, *Annu. Rev. Biochem.*, **86**, 417-438, doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-044709.
- Kunkel, T. A. (2009) Evolving views of DNA replication (in)fidelity, *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **74**, 91-101, doi: 10.1101/sqb.2009.74.027.
- Yang, K., Weinacht, C. P., and Zhuang, Z. (2013) Regulatory role of ubiquitin in eukaryotic DNA translesion synthesis, *Biochemistry*, **52**, 3217-3228, doi: 10.1021/bi400194r.
- Matsuda, T., Bebenek, K., Masutani, C., Hanaoka, F., and Kunkel, T. A. (2000) Low fidelity DNA synthesis by human DNA polymerase- η , *Nature*, **404**, 1011-1013, doi: 10.1038/35010014.
- Ohashi, E., Bebenek, K., Matsuda, T., Feaver, W. J., Gerlach, V. L., Friedberg, E. C., Ohmori, H., and Kunkel, T. A. (2000) Fidelity and processivity of DNA synthesis by DNA polymerase kappa, the product of the human DINB1 gene, *J. Biol. Chem.*, **275**, 39678-39684, doi: 10.1074/jbc.M005309200.
- Tissier, A., McDonald, J. P., Frank, E. G., and Woodgate, R. (2000) Poliota, a remarkably error-prone human DNA polymerase, *Genes Dev.*, **14**, 1642-1650.
- Baranovskiy, A. G., Lada, A. G., Siebler, H. M., Zhang, Y., Pavlov, Y. I., and Tahirov, T. H. (2012) DNA polymerase δ and ζ switch by sharing accessory subunits of DNA polymerase δ , *J. Biol. Chem.*, **287**, 17281-17287, doi: 10.1074/jbc.M112.351122.

14. Lee, Y. S., Gregory, M. T., and Yang, W. (2014) Human Pol ζ purified with accessory subunits is active in translesion DNA synthesis and complements Pol η in cisplatin bypass, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 2954-2959, doi: 10.1073/pnas.1324001111.
15. Makarova, A. V., Stodola, J. L., and Burgers, P. M. (2012) A four-subunit DNA polymerase ζ complex containing Pol δ accessory subunits is essential for PCNA-mediated mutagenesis, *Nucleic Acids Res.*, **40**, 11618-11626, doi: 10.1093/nar/gks948.
16. Rizzo, A. A., Vassel, F.-M., Chatterjee, N., D'Souza, S., Li, Y., Hao, B., Hemann, M. T., Walker, G. C., and Korzhnev, D. M. (2018) Rev7 dimerization is important for assembly and function of the Rev1/Pol ζ translesion synthesis complex, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**, 8191-8200, doi: 10.1073/pnas.1801149115.
17. Ogi, T., Limsirichaikul, S., Overmeer, R. M., Völker, M., Takenaka, K., Cloney, R., Nakazawa, Y., Niimi, A., Miki, Y., Jaspers, N. G., Mullenders, L. H., Yamashita, S., Fouteri, M. I., and Lehmann, A. R. (2010) Three DNA polymerases, recruited by different mechanisms, carry out NER repair synthesis in human cells, *Mol. Cell*, **37**, 714-727, doi: 10.1016/j.molcel.2010.02.009.
18. Bebenek, K., Tissier, A., Frank, E. G., McDonald, J. P., Prasad, R., Wilson, S. H., Woodgate, R., and Kunkel, T. A. (2001) 5'-Deoxyribose phosphate lyase activity of human DNA polymerase *iota* *in vitro*, *Science*, **291**, 2156-2159, doi: 10.1126/science.1058386.
19. Prasad, R., Poltoratsky, V., Hou, E. W., and Wilson, S. H. (2016) Rev1 is a base excision repair enzyme with 5'-deoxyribose phosphate lyase activity, *Nucleic Acids Res.*, **44**, 10824-10833, doi: 10.1093/nar/gkw869.
20. Jansen, J. G., Langerak, P., Tsaalbi-Shtylik, A., van den Berk, P., Jacobs, H., and de Wind, N. (2006) Strand-biased defect in C/G transversions in hypermutating immunoglobulin genes in Rev1-deficient mice, *J. Exp. Med.*, **203**, 319-323, doi: 10.1084/jem.2005227.
21. Zeng, X., Winter, D. B., Kasmer, C., Kraemer, K. H., Lehmann, A. R., and Gearhart, P. J. (2001) DNA polymerase *eta* is an A-T mutator in somatic hypermutation of immunoglobulin variable genes, *Nat. Immunol.*, **2**, 537-541, doi: 10.1038/88740.
22. Rogozin, I. B., Pavlov, Y. I., Bebenek, K., Matsuda, T., and Kunkel, T. A. (2001) Somatic mutation hotspots correlate with DNA polymerase *eta* error spectrum, *Nat. Immunol.*, **2**, 530-536.
23. Masutani, C., Kusumoto, R., Yamada, A., Dohmae, N., Yokoi, M., Yuasa, M., Araki, M., Iwai, S., Takio, K., and Hanaoka, F. (1999) The XPV (xeroderma pigmentosum variant) gene encodes human DNA polymerase *eta*, *Nature*, **399**, 700-704, doi: 10.1038/21447.
24. Wittschieben, J. P., Patil, V., Glushets, V., Robinson, L. J., Kusewitt, D. F., and Wood, R. D. (2010) Loss of DNA polymerase *zeta* enhances spontaneous tumorigenesis, *Cancer Res.*, **70**, 2770-2778, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4267.
25. Lange, S. S., Bedford, E., Reh, S., Wittschieben, J. P., Carbajal, S., Kusewitt, D. F., DiGiovanni, J., and Wood, R. D. (2013) Dual role for mammalian DNA polymerase ζ in maintaining genome stability and proliferative responses, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 687-696, doi: 10.1073/pnas.1217425110.
26. Alexandrov, L. B., Nik-Zainai, S., Wedge, D. C., Campbell, P. J., and Stratton, M. R. (2013) Signatures of mutational processes in human cancer, *Nature*, **500**, 415-421, doi: 10.1038/nature12477.
27. Zhao, Y., Biertümpfel, C., Gregory, M. T., Hua, Y. J., Hanaoka, F., and Yang, W. (2012) Structural basis of human DNA polymerase η -mediated chemoresistance to cisplatin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 7269-7274, doi: 10.1073/pnas.1202681109.
28. Lin, Q., Clark, A. B., McCulloch, S. D., Yuan, T., Bronson, R. T., Kunkel, T. A., and Kucherlapati, R. (2006) Increased susceptibility to UV-induced skin carcinogenesis in polymerase *eta*-deficient mice, *Cancer Res.*, **66**, 87-94, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1862.
29. Supek, F., and Lehner, B. (2017) Clustered mutation signatures reveal that error-prone DNA repair targets mutations to active genes, *Cell*, **170**, 534-547, doi: 10.1016/j.cell.2017.07.003.
30. Макарова А. В., Кульбачинский А. В. (2012) Структура ДНК-полимеразы йота человека и механизм синтеза ДНК, *Биохимия*, **22**, 669-685, doi: 10.1134/S0006297912060016.
31. McIntyre, J. (2019) Polymerase *iota* – an odd sibling among Y family polymerases, *DNA Repair (Amst.)*, **86**, 102753, doi: 10.1016/j.dnarep.2019.102753.
32. Johnson, R.E., Prakash, L., and Prakash, S. (2005) Biochemical evidence for the requirement of Hoogsteen base pairing for replication by human DNA polymerase *iota*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 10466-10471, doi: 10.1073/pnas.0503859102.
33. Makarova, A. V., Ignatov, A., Miropolskaya, N., and Kulbachinskiy, A. (2014) Roles of the active site residues and metal cofactors in noncanonical base-pairing during catalysis by human DNA polymerase *iota*, *DNA Repair (Amst.)*, **22**, 67-76, doi: 10.1016/j.dnarep.2014.07.006.
34. Makarova, A. V., Grabow, C., Gening, L. V., Tarantul, V. Z., Tahirov, T. H., Bessho, T., and Pavlov, Y. I. (2011) Inaccurate DNA synthesis in cell extracts of yeast producing active human DNA polymerase *iota*, *PLoS One*, **6**, 16612, doi: 10.1371/journal.pone.0016612.
35. Vaisman, A., and Woodgate, R. (2001) Unique misinsertion specificity of pol*iota* may decrease the mutagenic potential of deaminated cytosines, *EMBO J.*, **20**, 6520-6529, doi: 10.1093/emboj/20.22.6520.
36. Kirouac, K. N., and Ling, H. (2009) Structural basis of error-prone replication and stalling at a thymine base by human DNA polymerase *iota*, *EMBO J.*, **28**, 1644-1654, doi: 10.1038/emboj.2009.122.
37. Iguchi, M., Osanai, M., Hayashi, Y., Koentgen, F., and Lee, G.H. (2014) The error-prone DNA polymerase ι provides quantitative resistance to lung tumorigenesis and mutagenesis in mice, *Oncogene*, **33**, 3612-3617, doi: 10.1038/onc.2013.331.
38. Lee, G. H., and Matsushita, H. (2005) Genetic linkage between Pol *iota* deficiency and increased susceptibility to lung tumors in mice, *Cancer Sci.*, **96**, 256-259, doi: 10.1111/j.1349-7006.2005.00042.x.
39. Wang, M., Devereux, T. R., Vikis, H. G., McCulloch, S. D., Holliday, W., Anna, C., Wang, Y., Bebenek, K., Kunkel, T. A., Guan, K., and You, M. (2004) Pol *iota* is a candidate for the mouse pulmonary adenoma resistance 2 locus, a major modifier of chemically induced lung neoplasia, *Cancer Res.*, **64**, 1924-1931, doi: 10.1158/0008-5472.can-03-3080.
40. Dumstorf, C. A., Clark, A. B., Lin, Q., Kissling, G. E., Yuan, T., Kucherlapati, R., McGregor, W. G., and Kunkel, T. A. (2006) Participation of mouse DNA polymerase *iota* in strand-biased mutagenic bypass of UV photoproducts and suppression of skin cancer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 18083-18088, doi: 10.1073/pnas.0605247103.
41. Ohkumo, T., Kondo, Y., Yokoi, M., Tsukamoto, T., Yamada, A., Sugimoto, T., Kanao, R., Higashi, Y., Kondoh, H., Tatematsu, M., Masutani, C., and Hanaoka, F. (2006) UV-B radiation induces epithelial tumors in mice

- lacking DNA polymerase eta and mesenchymal tumors in mice deficient for DNA polymerase iota, *Mol. Cell. Biol.*, **26**, 7696-7706, doi: 10.1128/MCB.01076-06.
42. Tomlins, S. A., Rhodes, D. R., Perner, S., Dhanasekaran, S.M. et al. (2005) Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer, *Science*, **310**, 644-648, doi: 10.1126/science.1117679.
 43. Bienko, M., Green, C. M., Crosetto, N., Rudolf, F., Zapart, G., Coull, B., Kannouche, P., Wider, G., Peter, M., Lehmann, A. R., Hofmann, K., and Dikic, I. (2005) Ubiquitin-binding domains in Y-family polymerases regulate translesion synthesis, *Science*, **310**, 1821-1824, doi: 10.1126/science.1120615.
 44. Bomar, M. G., D'Souza, S., Bienko, M., Dikic, I., Walker, G. C., and Zhou, P. (2010) Unconventional ubiquitin recognition by the ubiquitin-binding motif within the Y family DNA polymerases iota and Rev1, *Mol. Cell*, **37**, 408-417, doi: 10.1016/j.molcel.2009.12.038.
 45. Wang, H., Wu, W., Wang, H.W., Wang, S., Chen, Y., Zhang, X., Yang, J., Zhao, S., Ding, H. F., and Lu, D. (2010) Analysis of specialized DNA polymerases expression in human gliomas: association with prognostic significance, *Neuro Oncol.*, **12**, 679-686, doi: 10.1093/neuonc/nop074.
 46. Sun, H., Zou, S., Zhang, S., Liu, B., Meng, X., Li, X., Yu, J., Wu, J., and Zhou, J. (2015) Elevated DNA polymerase iota (poli) is involved in the acquisition of aggressive phenotypes of human esophageal squamous cell cancer, *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, **8**, 3591-3601.
 47. Zhou, J., Zhang, S., Xie, L., Liu, P., Xie, F., Wu, J., Cao, J., and Ding, W.Q. (2012) Overexpression of DNA polymerase iota (Poli) in esophageal squamous cell carcinoma, *Cancer Sci.*, **103**, 1574-1579, doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02309.x.
 48. Zou, S., Shang, Z. F., Liu, B., Zhang, S., Wu, J., Huang, M., Ding, W.Q., and Zhou, J. (2016) DNA polymerase iota (Pol i) promotes invasion and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma, *Oncotarget*, **7**, 32274-32285, doi: 10.18632/oncotarget.8580.
 49. Yang, J., Chen, Z., Liu, Y., Hickey, R. J., and Malkas, L. H. (2004) Altered DNA polymerase iota expression in breast cancer cells leads to a reduction in DNA replication fidelity and a higher rate of mutagenesis, *Cancer Res.*, **64**, 5597-5507, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0603.
 50. Yuan, F., Xu, Z., Yang, M., Wei, Q., Zhang, Y., Yu, J., Zhi, Y., Liu, Y., Chen, Z., and Yang, J. (2013) Overexpressed DNA polymerase iota regulated by JNK/c-Jun contributes to hypermutagenesis in bladder cancer, *PLoS One*, **8**, 69317, doi: 10.1371/journal.pone.0069317.
 51. He, C., Wu, S., Gao, A., Su, Y., Min, H., Shang, Z. F., Wu, J., Yang, L., Ding, W.Q., and Zhou, J. (2017) Phosphorylation of ETS-1 is a critical event in DNA polymerase iota-induced invasion and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma, *Cancer Sci.*, **108**, 2503-2510, doi: 10.1111/cas.13399.
 52. Li, L., Tian, H., Cheng, C., Li, S., Ming, L., and Qi, L. (2018) siRNA of DNA polymerase iota inhibits the migration and invasion in the lung cancer cell A549, *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*, **50**, 929-933, doi: 10.1093/abbs/gmy089.
 53. Zou, S., Xu, Y., Chen, X., He, C., Gao, A., Zhou, J., and Chen, Y. (2019) DNA polymerase iota (Pol i) promotes the migration and invasion of breast cancer cell via EGFR-ERK-mediated epithelial to mesenchymal transition, *Cancer Biomarkers*, **24**, 363-370, doi: 10.3233/CBM-181516.
 54. Ito, A., Koshikawa, N., Mochizuki, S., Omura, K., and Takenaga, K. (2006) Hypoxia-inducible factor-1 mediates the expression of DNA polymerase iota in human tumor cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **351**, 306-311, doi: 10.1016/j.bbrc.2006.10.048.
 55. Stern, H. R., Sefcikova, J., Chaparro, V. E., and Beuning, P. J. (2019) Mammalian DNA polymerase kappa activity and specificity, *Molecules*, **24**, 2805, doi: 10.3390/molecules24152805.
 56. Choi, J.Y., Angel, K.C., and Guengerich, F.P. (2006) Translesion synthesis across bulky N2-alkyl guanine DNA adducts by human DNA polymerase kappa, *J. Biol. Chem.*, **281**, 21062-21072, doi: 10.1074/jbc.M602246200.
 57. Jha, V., Bian, C., Xing, G., and Ling, H. (2016) Structure and mechanism of error-free replication past the major benzo[a]pyrene adduct by human DNA polymerase kappa, *Nucleic Acids Res.*, **44**, 4957-4967, doi: 10.1093/nar/gkw204.
 58. Yasui, M., Dong, H., Bonala, R. R., Suzuki, N., Ohmori, H., Hanaoka, F., Johnson, F., Grollman, A.P., and Shibutani, S. (2004) Mutagenic properties of 3-(deoxyguanosin-N2-yl)-2-acetylaminofluorene, a persistent acetylaminofluorene-derived DNA adduct in mammalian cells, *Biochemistry*, **43**, 15005-15013, doi: 10.1021/bi048279+.
 59. Yuan, B., Cao, H., Jiang, Y., Hong, H., and Wang, Y. (2008) Efficient and accurate bypass of N2-(1-carboxyethyl)-2'-deoxyguanosine by DinB DNA polymerase *in vitro* and *in vivo*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 8679-8684, doi: 10.1073/pnas.0711546105.
 60. Lee, B. M., and Shim, G. A. (2007) Dietary exposure estimation of benzo[a]pyrene and cancer risk assessment, *J. Toxicol. Env. Heal. A*, **70**, 1391-1394, doi: 10.1080/15287390701434182.
 61. Hecht, S. S. (1999) Tobacco smoke carcinogens and lung cancer, *J. Natl. Cancer Inst.*, **91**, 1194-1210, doi: 10.1093/jnci/91.14.1194.
 62. Avkin, S., Goldsmith, M., Velasco-Miguel, S., Geacintov, N., Friedberg, E. C., and Livneh, Z. (2004) Quantitative analysis of translesion DNA synthesis across a benzo[a]pyrene-guanine adduct in mammalian cells: the role of DNA polymerase kappa, *J. Biol. Chem.*, **279**, 53298-53305, doi: 10.1074/jbc.M409155200.
 63. Ogi, T., Shinkai, Y., Tanaka, K., and Ohmori, H. (2002) Polkappa protects mammalian cells against the lethal and mutagenic effects of benzo[a]pyrene, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 15548-15553, doi: 10.1073/pnas.222377899.
 64. Kanemaru, Y., Suzuki, T., Niimi, N., Gruz, P., Matsumoto, K., Adachi, N., Honma, M., and Nohmi, T. (2015) Catalytic and non-catalytic roles of DNA polymerase kappa in the protection of human cells against genotoxic stresses, *Environ. Mol. Mutagen.*, **56**, 650-662, doi: 10.1002/em.21961.
 65. Hakura, A., Sui, H., Sonoda, J., Matsuda, T., and Nohmi, T. (2019) DNA polymerase kappa counteracts inflammation-induced mutagenesis in multiple organs of mice, *Environ. Mol. Mutagen.*, **60**, 320-330, doi: 10.1002/em.22272.
 66. Ho, T. V., Guainazzi, A., Derkunt, S. B., Enoiu, M., and Scharer, O. D. (2011) Structure-dependent bypass of DNA interstrand crosslinks by translesion synthesis polymerases, *Nucleic Acids Res.*, **39**, 7455-7464, doi: 10.1093/nar/gkr448.
 67. Jha, V., and Ling, H. (2018) Structural basis for human DNA polymerase kappa to bypass cisplatin intrastrand cross-link (Pt-GG) lesion as an efficient and accurate extender, *J. Mol. Biol.*, **430**, 1577-1589, doi: 10.1016/j.jmb.2018.04.023.
 68. Kanemaru, Y., Suzuki, T., Sassa, A., Matsumoto, K., Adachi, N., Honma, M., Numazawa, S., and Nohmi, T. (2017) DNA polymerase kappa protects human cells against MMC-induced genotoxicity through error-free

- translesion DNA synthesis, *Genes Environ.*, **39**, 6, doi: 10.1186/s41021-016-0067-3.
69. Williams, H. L., Gottesman, M. E., and Gautier, J. (2012) Replication-independent repair of DNA interstrand crosslinks, *Mol. Cell*, **47**, 140-147, doi: 10.1016/j.molcel.2012.05.001.
 70. Zhuo, M., Gorgun, M. F., and Englander, E. W. (2017) Translesion synthesis DNA polymerase kappa is indispensable for DNA repair synthesis in cisplatin exposed dorsal root ganglion neurons, *Mol. Neurobiol.*, **55**, 2506-2515, doi: 10.1007/s12035-017-0507-5.
 71. Lemée, F., Bavoux, C., Pillaire, M. J., Bieth, A., Machado, C. R., Pena, S. D., Guimbaud, R., Selves, J., Hoffmann, J. S., and Cazaux, C. (2007) Characterization of promoter regulatory elements involved in downexpression of the DNA polymerase kappa in colorectal cancer, *Oncogene*, **26**, 3387-3394.
 72. Pan, Q., Fang, Y., Xu, Y., Zhang, K., and Hu, X. (2005) Down-regulation of DNA polymerases kappa, eta, iota, and zeta in human lung, stomach, and colorectal cancers, *Cancer Lett.*, **217**, 139-147, doi: 10.1016/j.canlet.2004.07.021.
 73. Ogi, T., Kato, T. Jr., Kato, T., and Ohmori, H. (1999) Mutation enhancement by DINB1, a mammalian homologue of the *Escherichia coli* mutagenesis protein din B, *Genes Cells*, **4**, 607-618, doi: 10.1046/j.1365-2443.1999.00289.x.
 74. Bergoglio, V., Bavoux, C., Verbiest, V., Hoffmann, J. S., and Cazaux, C. (2002) Localisation of human DNA polymerase kappa to replication foci, *J. Cell Sci.*, **115**, 4413-4418, doi: 10.1242/jcs.00162.
 75. Bavoux, C., Leopoldino, A. M., Bergoglio, V., O-Wang, J., Ogi, T., Bieth, A., Judde, J. G., Pena, S. D., Poupon, M. F., Helleday, T., Tagawa, M., Machado, C., Hoffmann, J. S., and Cazaux, C. (2005) Up-regulation of the error-prone DNA polymerase {kappa} promotes pleiotropic genetic alterations and tumorigenesis, *Cancer Res.*, **65**, 325-330.
 76. O-Wang, J., Kawamura, K., Tada, Y., Ohmori, H., Kimura, H., Sakiyama, S., and Tagawa, M. (2001) DNA polymerase kappa, implicated in spontaneous and DNA damage-induced mutagenesis, is overexpressed in lung cancer, *Cancer Res.*, **61**, 5366-5369.
 77. Wang, Y., Seimiya, M., Kawamura, K., Yu, L., Ogi, T., Takenaga, K., Shishikura, T., Nakagawara, A., Sakiyama, S., Tagawa, M., and O-Wang, J. (2004) Elevated expression of DNA polymerase kappa in human lung cancer is associated with p53 inactivation: negative regulation of POLK promoter activity by p53, *Int. J. Oncol.*, **25**, 161-165.
 78. Lin, Y. C., Li, L., Makarova, A. V., Burgers, P. M., Stone, M. P., and Lloyd, R. S. (2014) Molecular basis of aflatoxin-induced mutagenesis-role of the aflatoxin B1-formamidopyrimidine adduct, *Carcinogenesis*, **35**, 1461-1468, doi: 10.1093/carcin/bgu003.
 79. Lin, Y. C., Owen, N., Minko, I. G., Lange, S. S., Tomida, J., Li, L., Stone, M. P., Wood, R. D., McCullough, A. K., and Lloyd, R. S. (2016) DNA polymerase zeta limits chromosomal damage and promotes cell survival following aflatoxin exposure, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, 13774-13779, doi: 10.1073/pnas.1609024113.
 80. Hashimoto, K., Bonala, R., Johnson, F., Grollman, A. P., and Moriya, M. (2016) Y-family DNA polymerase-independent gap-filling translesion synthesis across aristolochic acid-derived adenine adducts in mouse cells, *DNA Repair (Amst)*, **46**, 55-60, doi: 10.1016/j.dnarep.2016.07.003.
 81. Stegelmeier, B. L., Brown, A. W., and Welch, K. D. (2015) Safety concerns of herbal products and traditional Chinese herbal medicines: dehydropyrrolizidine alkaloids and aristolochic acid, *J. Appl. Toxicol.*, **35**, 1433-1437, doi: 10.1002/jat.3192.
 82. Wu, H. C., and Santella, R. (2012) The role of aflatoxins in hepatocellular carcinoma, *Hepat. Mon.*, **12**, 7238, doi: 10.5812/hepatmon.7238.
 83. Chen, C. H., Dickman, K. G., Moriya, M., Zavadil, J., Sidorenko, V. S., Edwards, K. L., Gnatenko, D. V., Wu, L., Turesky, R. J., Wu, X. R., Pu, Y. S., and Grollman, A. P. (2012) Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 8241-8246, doi: 10.1073/pnas.1119920109.
 84. Kochenova, O. V., Bezael-Buch, R., Tran, P., Makarova, A. V., Chabes, A., Burgers, P. M., and Shcherbakova, P. V. (2017) Yeast DNA polymerase zeta maintains consistent activity and mutagenicity across a wide range of physiological dNTP concentrations, *Nucleic Acids Res.*, **45**, 1200-1218, doi: 10.1093/nar/gkw1149.
 85. Esposito, G., Godindagger, I., Klein, U., Yaspo, M. L., Cumano, A., and Rajewsky, K. (2000) Disruption of the Rev3l-encoded catalytic subunit of polymerase zeta in mice results in early embryonic lethality, *Curr. Biol.*, **10**, 1221-1224, doi: 10.1016/s0960-9822(00)00726-0.
 86. Wittschleben, J., Shivji, M. K., Lalani, E., Jacobs, M. A., Marini, F., Gearhart, P. J., Rosewell, I., Stamp, G., and Wood, R. D. (2000) Disruption of the developmentally regulated Rev3l gene causes embryonic lethality, *Curr. Biol.*, **10**, 1217-1220, doi: 10.1016/s0960-9822(00)00725-9.
 87. Van Sloun, P. P., Varlet, I., Sonneveld, E., Boei, J. J., Romeijn, R. J., Eeken, J. C., and De Wind, N. (2002) Involvement of mouse Rev3 in tolerance of endogenous and exogenous DNA damage, *Mol. Cell Biol.*, **22**, 2159-2169, doi: 10.1128/mcb.22.7.2159-2169.2002.
 88. Zander, L., and Bemark, M. (2004) Immortalized mouse cell lines that lack a functional Rev3 gene are hypersensitive to UV irradiation and cisplatin treatment, *DNA Repair (Amst.)*, **3**, 743-752, doi: 10.1016/j.dnarep.2004.03.031.
 89. Wittschleben, J. P., Reshmi, S. C., Gollin, S. M., and Wood, R. D. (2006) Loss of DNA polymerase zeta causes chromosomal instability in mammalian cells, *Cancer Res.*, **66**, 134-142, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2982.
 90. Harfe, B. D., and Robertson, S. (2000) DNA polymerase zeta introduces multiple mutations when bypassing spontaneous DNA damage in *Saccharomyces cerevisiae*, *Mol. Cell*, **6**, 1491-1499, doi: 10.1016/s1097-2765(00)00145-3.
 91. Brondello, J. M., Pillaire, M. J., Rodriguez, C., Gourraud, P. A., Selves, J., Cazaux, C., and Piette, J. (2008) Novel evidences for a tumor suppressor role of Rev3, the catalytic subunit of Pol zeta, *Oncogene*, **27**, 6093-6101, doi: 10.1038/onc.2008.212.
 92. Guo, C., Fischhaber, P. L., Luk-Paszyc, M. J., Masuda, Y., Zhou, J., Kamiya, K., Kisker, C., and Friedberg, E. C. (2003) Mouse Rev1 protein interacts with multiple DNA polymerases involved in translesion DNA synthesis, *EMBO J.*, **22**, 6621-6630, doi: 10.1093/emboj/cdg626.
 93. Ohashi, E., Hanafusa, T., Kamei, K., Song, I., Tomida, J., Hashimoto, H., Vaziri, C., and Ohmori, H. (2009) Identification of a novel REV1-interacting motif necessary for DNA polymerase kappa function, *Genes Cells*, **14**, 101-111, doi: 10.1111/j.1365-2443.2008.01255.x.
 94. Pustovalova, Y., Bezsonova, I., and Korzhnev, D. M. (2012) The C-terminal domain of human Rev1 contains independent binding sites for DNA polymerase eta and Rev7 subunit of polymerase zeta, *FEBS Lett.*, **586**, 3051-3056, doi: 10.1016/j.febslet.2012.07.021.
 95. Pustovalova, Y., Magalhães, M. T., D'Souza, S., Rizzo, A. A., Korza, G., Walker, G. C., and Korzhnev, D. M. (2016) Interaction between the Rev1 C-terminal domain and the PolD3 subunit of Polzeta suggests a mechanism of polymerase exchange upon Rev1/Polzeta-dependent translesion synthe-

- sis, *Biochemistry*, **55**, 2043-2053, doi: 10.1021/acs.biochem.5b01282.
96. Guo, C., Sonoda, E., Tang, T. S., Parker, J. L., Bielen, A. B., Takeda, S., Ulrich, H. D., and Friedberg, E. C. (2006) REV1 protein interacts with PCNA: significance of the REV1 BRCT domain *in vitro* and *in vivo*, *Mol. Cell*, **23**, 265-271, doi: 10.1016/j.molcel.2006.05.038.
 97. Pustovalova, Y., Maciejewski, M. W., and Korzhnev, D. M. (2013) NMR mapping of PCNA interaction with translesion synthesis DNA polymerase Rev1 mediated by Rev1-BRCT domain, *J. Mol. Biol.*, **425**, 3091-3105, doi: 10.1016/j.jmb.2013.05.029.
 98. Masuda, Y., and Kamiya, K. (2002) Biochemical properties of the human REV1 protein, *FEBS Lett.*, **520**, 88-92, doi: 10.1016/s0014-5793(02)02773-4.
 99. Choi, J. Y., Lim, S., Kim, E. J., Jo, A., and Guengerich, F. P. (2010) Translesion synthesis across abasic lesions by human B-family and Y-family DNA polymerases α , δ , η , ι , κ , and REV1, *J. Mol. Biol.*, **404**, 34-44, doi: 10.1016/j.jmb.2010.09.015.
 100. Choi, J. Y., and Guengerich, F. P. (2008) Kinetic analysis of translesion synthesis opposite bulky N2- and O6-alkyl-guanine DNA adducts by human DNA polymerase REV1, *J. Biol. Chem.*, **283**, 23645-23655, doi: 10.1074/jbc.M801686200.
 101. Sasatani, M., Xi, Y., Kajimura, J., Kawamura, T., Piao, J., Masuda, Y., Honda, H., Kubo, K., Mikamoto, T., Watanabe, H., Xu, Y., Kawai, H., Shimura, T., Noda, A., Hamasaki, K., Kusunoki, Y., Zaharieva, E.K., and Kamiya, K. (2017) Overexpression of Rev1 promotes the development of carcinogen-induced intestinal adenomas via accumulation of point mutation and suppression of apoptosis proportionally to the Rev1 expression level, *Carcinogenesis*, **38**, 570-578, doi: 10.1093/carcin/bgw208.
 102. Clark, D. R., Zacharias, W., Panaitescu, L., and McGregor, W. G. (2003) Ribozyme-mediated REV1 inhibition reduces the frequency of UV-induced mutations in the human *HPRT* gene, *Nucleic Acids Res.*, **31**, 4981-4988, doi: 10.1093/nar/gkg725.
 103. Mukhopadhyay, S., Clark, D. R., Watson, N. B., Zacharias, W., and McGregor, W. G. (2004) REV1 accumulates in DNA damage-induced nuclear foci in human cells and is implicated in mutagenesis by benzo[a]pyrene-diolepoxide, *Nucleic Acids Res.*, **32**, 5820-5826, doi: 10.1093/nar/gkh903.
 104. Dumstorf, C. A., Mukhopadhyay, S., Krishnan, E., Haribabu, B., and McGregor, W.G. (2009) REV1 is implicated in the development of carcinogen-induced lung cancer, *Mol. Cancer Res.*, **7**, 247-254, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0399.
 105. Tsaalbi-Shtylik, A., Verspuy, J. W., Jansen, J. G., Rebel, H., Carlée, L. M., van der Valk, M. A., Jonkers, J., de Gruijl, F. R., and de Wind, N. (2009) Error-prone translesion replication of damaged DNA suppresses skin carcinogenesis by controlling inflammatory hyperplasia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 21836-21841, doi: 10.1073/pnas.0909507106.
 106. Pilzecker, B., and Jacobs, H. (2019) Mutating for good: DNA damage responses during somatic hypermutation, *Front. Immunol.*, **10**, 438, doi: 10.3389/fimmu.2019.00438.
 107. Wilson, T. M., Vaisman, A., Martomo, S. A., Sullivan, P., Lan, L., Hanaoka, F., Yasui, A., Woodgate, R., and Gearhart, P. J. (2005) MSH2-MSH6 stimulates DNA polymerase eta, suggesting a role for A:T mutations in antibody genes, *J. Ex. Med.*, **201**, 637-645, doi: 10.1084/jem.20042066.
 108. Peña-Díaz, J., Bregenhorn, S., Ghodgaonkar, M., Follonier, C., Artola-Borán, M., Castor, D., Lopes, M., Sartori, A. A., and Jiricny, J. (2012) Noncanonical mismatch repair as a source of genomic instability in human cells, *Mol. Cell*, **47**, 669-680, doi: 10.1016/j.molcel.2012.07.006.
 109. Delbos, F., Aoufouchi, S., Faili, A., Weill, J.-C., and Reynaud, C.-A. (2007) DNA Polymerase eta is the sole contributor of A/T modifications during immunoglobulin gene hypermutation in the mouse, *J. Exp. Med.*, **204**, 17-23, doi: 10.1084/jem.20062131.
 110. Burns, M. B., Temiz, N. A., and Harris, R. S. (2013) Evidence for APOBEC3B mutagenesis in multiple human cancers, *Nat. Genet.*, **45**, 977-973, doi: 10.1038/ng.2701.
 111. Koito, A., and Ikeda, T. (2013) Intrinsic immunity against retrotransposons by APOBEC cytidine deaminases, *Front. Microbiol.*, **4**, 28, doi: 10.3389/fmicb.2013.00028.
 112. Rogozin, I. B., Roche-Lima, A., Lada, A. G., Belinky, F., Sidorenko, I. A., Glazko, G. V., Babenko, V. N., Cooper, D. N., and Pavlov, Y. I. (2019) Nucleotide weight matrices reveal ubiquitous mutational footprints of AID/APOBEC deaminases in human cancer genomes, *Cancers (Basel)*, **11**, 211, doi: 10.3390/cancers11020211.
 113. García-Gómez, S., Reyes, A., Martínez-Jiménez, M. I., Chocrón, E. S., Mourón, S., Terrados, G., Powell, C., Salido, E., Méndez, J., Holt, I. J., and Blanco, L. (2013) PrimPol, an archaic primase/polymerase operating in human cells, *Mol. Cell*, **52**, 541-553, doi: 10.1016/j.molcel.2013.09.025.
 114. Bianchi, J., Rudd, S. G., Jozwiakowski, S. K., Bailey, L. J., Soura, V., Taylor, E., Stevanovic, I., Green, A. J., Stracker, T. H., Lindsay, H. D., and Doherty, A. J. (2013) PrimPol bypasses UV photoproducts during eukaryotic chromosomal DNA replication, *Mol. Cell*, **52**, 566-573, doi: 10.1016/j.molcel.2013.10.035.
 115. Mourón, S., Rodríguez-Acebes, S., Martínez-Jiménez, M. I., García-Gómez, S., Chocrón, S., Blanco, L., and Méndez, J. (2013) Repriming of DNA synthesis at stalled replication forks by human PrimPol, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **20**, 1383-1389, doi: 10.1038/nsmb.2719.
 116. Pilzecker, B., Buoninfante, O. A., Pritchard, C., Blomberg, O. S., Huijbers, I. J., van den Berk, P. C., and Jacobs, H. (2016) PrimPol prevents APOBEC/AID family mediated DNA mutagenesis, *Nucleic Acids Res.*, **44**, 4734-4744, doi: 10.1093/nar/gkw123.
 117. Kobayashi, K., Guillian, T. A., Tsuda, M., Yamamoto, J., Bailey, L. J., Iwai, S., Takeda, S., Doherty, A. J., and Hirota, K. (2016) Repriming by PrimPol is critical for DNA replication restart downstream of lesions and chain-terminating nucleosides, *Cell Cycle*, **15**, 1997-2008, doi: 10.1080/15384101.2016.1191711.
 118. Makarova, A. V., Boldinova, E. O., Belousova, E. A., and Lavrik, O. I. (2018) *In vitro* lesion bypass by human PrimPol, *DNA Repair (Amst)*, **70**, 18-24, doi: 10.1016/j.dnarep.2018.07.009.
 119. Piberger, A. L., Walker, A. K., Morris, J. R., Bryant, H. E., and Petermann, E. (2019) PrimPol-dependent single-stranded gap formation mediates homologous recombination at bulky DNA adducts, bioRxiv, doi: 10.1101/773242.

TRANSLESION DNA SYNTHESIS AND CARCINOGENESIS***Review**

**E. S. Shilkin¹, E. O. Boldinova¹, A. D. Stolyarenko¹, R. I. Goncharova²,
R. N. Chuprov-Netochin³, R. F. Khairullin⁴, M. P. Smal^{2**}, and A. V. Makarova^{1**}**

¹ *Institute of Molecular Genetics of Russian Academy of Sciences,
123182 Moscow, Russia; E-mail: amakarova-img@yandex.ru*

² *Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus,
220072 Minsk, Republic of Belarus; E-mail: m.smal@igc.by*

³ *Moscow Institute of Physics and Technology, 141701 Dolgoprudny, Moscow Region, Russia*

⁴ *Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, 420012 Kazan, Russia*

Received December 4, 2019

Revised February 20, 2020

Accepted February 20, 2020

Tens of thousands of DNA lesions are formed in mammalian cells each day. DNA translesion synthesis (TLS) is the main mechanism of tolerance to unrepaired DNA lesions in cells. DNA polymerases iota (Pol ι), eta (Pol η), kappa (Pol κ) and zeta (Pol ζ) possess an active site that is undemanding to the structure of DNA template and effectively incorporate nucleotides opposite DNA lesions. However, they have low accuracy of DNA synthesis and are a source of mutations in genomic DNA. Loss of these polymerases can lead to an increased risk of cancer.

Keywords: DNA translesion synthesis, DNA damage, mutagenesis, carcinogenesis