

УДК 577.214

## ТРАНСЛЕЗИОННЫЙ СИНТЕЗ И РЕ-ИНИЦИАЦИЯ СИНТЕЗА ДНК В ФОРМИРОВАНИИ УСТОЙЧИВОСТИ К ХИМИОТЕРАПИИ

### Обзор

© 2020 Е.С. Шилкин<sup>1</sup>, Е.О. Болдинова<sup>1</sup>, А.Д. Столяренко<sup>1</sup>, Р.И. Гончарова<sup>2</sup>,  
Р.Н. Чупров-Неточин<sup>3</sup>, М.П. Смаль<sup>2\*</sup>, А.В. Макарова<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН Институт молекулярной генетики РАН, 123182 Москва, Россия;  
электронная почта: atakarova-img@yandex.ru

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

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет),  
141701 Долгопрудный, Московская область, Россия

Поступила в редакцию 16.04.2020

После доработки 26.06.2020

Принята к публикации 26.06.2020

Многие препараты химиотерапии блокируют деление опухолевых клеток, повреждая ДНК. ДНК-полимеразы эта (Pol η), йота (Pol ι), каппа (Pol κ), REV1 Y-семейства и зета (Pol ζ) В-семейства эффективно включают нуклеотиды напротив ряда повреждений ДНК в ходе транслезионного синтеза. Праймаза-полимераза PimPol и комплекс ДНК-полимераза альфа-праймаза ре-инициируют синтез ДНК с помощью праймазной активности. Эти ферменты могут снижать эффективность препаратов химиотерапии, способствовать выживанию опухолевых клеток и прогрессированию злокачественных заболеваний. ДНК-полимеразы являются перспективными мишенями для повышения эффективности химиотерапии, а мутации и полиморфизмы некоторых ДНК-полимераз могут служить дополнительными прогностическими маркерами при выборе терапии ряда онкологических заболеваний.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** транслезионный синтез ДНК, реинициация синтеза, репликация повреждения ДНК, резистентность к препаратам химиотерапии.

DOI: 10.31857/S0320972520080035

### ВВЕДЕНИЕ

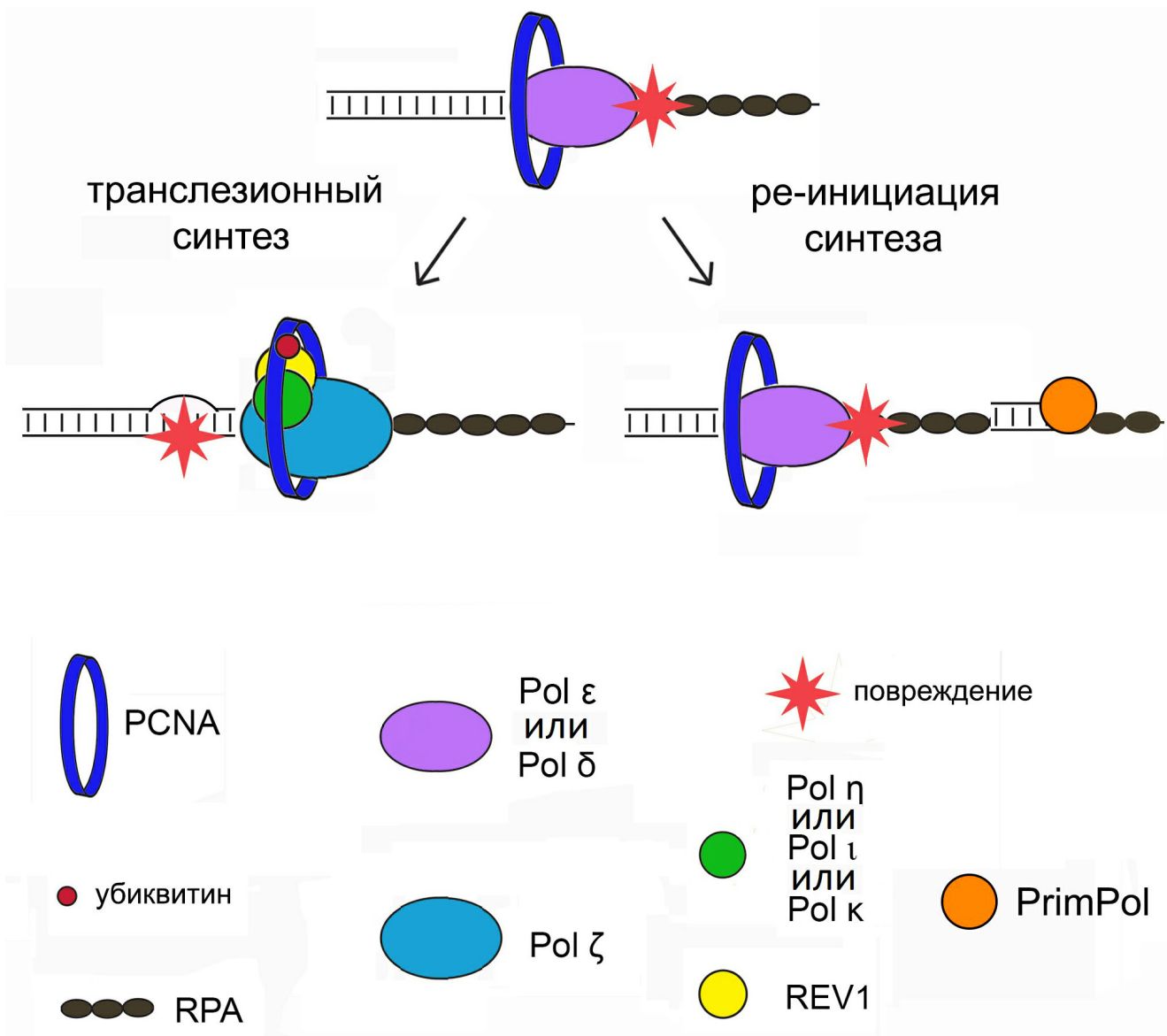
При делении клеток ДНК-полимераза (ДНКП) удваивают ДНК в ходе репликации. Многосубъединичные репликативные ДНКП В-семейства дельта (Pol δ), эпсилон (Pol ε) и альфа (Pol α) обеспечивают точное копирование геномной ДНК: комплекс Pol α-праймаза инициирует репликацию и синтезирует РНК-ДНК-праймеры, тогда как Pol ε и Pol δ копируют большую часть ДНК на лидирующей и отстающей цепях соответственно [1, 2]. Многие повреждения ДНК блокируют работу репликативных ДНКП, вызывая остановку репликации [3]. Существует несколько уровней защиты от пов-

реждений ДНК. Основным механизмом защиты является репарация, в ходе которой большинство поврежденных оснований и нуклеотидов удаляются из ДНК. Для защиты от повреждений, которые избежали репарации, запускается альтернативный механизм — «синтез через повреждение», или транслезионный синтез ДНК. ДНКП Y-семейства йота (Pol ι), эта (Pol η), каппа (Pol κ), REV1 и В-семейства зета (Pol ζ) эффективно включают нуклеотиды напротив повреждений ДНК в ходе транслезионного синтеза и способствуют преодолению блоков репликации (рис. 1) [4–7].

В отличие от репликативных ДНКП, транслезионные ДНКП обладают низкой точностью синтеза на неповрежденной ДНК и, защищая клетки от повреждений, являются источником мутаций в организме. Нарушения в работе этих ферментов повышают риск развития онкологических заболеваний. Функции транслезионных ДНКП и их роль в канцерогенезе и защите от онкологических заболеваний рассмотрена в недавнем обзоре [10]. В настоящем обзоре рассматри-

Принятые сокращения: ДНКП – ДНК-полимераза; XP-V – xeroderma pigmentosum variant (вариант пигментной ксеродермы); MAF – minor allele frequency (частота минорного аллеля); OR – odds ratio (отношение шансов); HR – hazard ratio (отношение рисков); RIR – REV1 interacting region (район взаимодействия с REV1); UBM2 – ubiquitin-binding motif 2 (убиквитин-связывающий мотив 2).

\* Адресат для корреспонденции.



**Рис. 1.** Транслезионный синтез ДНК и ре-инициация синтеза ДНК с участием PrimPol. После остановки репликативной ДНКП В-семейства Pol  $\delta$  или Pol  $\epsilon$  в поврежденном участке ДНК происходит убиквитинирование PCNA и переключение на транслезионный синтез. Транслесома состоит из ДНКП Y-семейства Pol  $\eta$ , Pol  $\iota$  или Pol  $\kappa$  («инserter»), ДНКП В-семейства Pol  $\zeta$  («экстендера»), а также ДНКП Y-семейства REV1 — белка, который одновременно взаимодействует с PCNA и остальными ДНКП и выполняет координирующую и регуляторную функции [4–7]. Репликация может быть также запущена праймазами с помощью репрайминга. ДНК-праймаза и ДНК-полимераза PrimPol синтезирует ДНК *de novo* на лидирующей цепи и взаимодействует с RPA, но не PCNA [8, 9]. (С цветными вариантами рис. 1 и 2 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/>)

ваеся роль Pol  $\eta$ , Pol  $\iota$ , Pol  $\kappa$ , REV1 и Pol  $\zeta$  в репликации ДНК, содержащей повреждения, вызванные химиотерапевтическими препаратами, обсуждаются роль этих ферментов в механизмах резистентности к химиотерапии и успехи в получении ингибиторов транслезионных ДНКП, а также роль ре-инициации репликации ДНК (с помощью ДНК-праймазы и ДНК-полимеразы PrimPol и комплекса Pol  $\alpha$ -праймаза) в развитии устойчивости к химиотерапии.

### ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ, БЛОКИРУЮЩИЕ РЕПЛИКАЦИЮ

Действие многих химиотерапевтических препаратов основано на блокировании репликации быстро делящихся опухолевых клеток с помощью повреждения ДНК. К таким препаратам относят аналоги нуклеозидов, алкилирующие соединения (производные бис- $\beta$ -хлорэтиламина и нитрозомочевины, митомицин С) и

препараты платиновой группы (цисплатин, оксалиплатин), вызывающие внутринитевые и межнитевые сшивки ДНК [11].

**Препараты платиновой группы.** К препаратам платиновой группы относят 4-замещенные комплексы  $Pt^{2+}$ , содержащие, как правило, две прочные координационные связи с молекулами аммиака или аминами, а две другие – с лабильными лигандами (например, анионом  $Cl^-$ ). В зависимости от взаимного расположения лигандов различают *цис*- и *транс*-комплексы платины. Одним из наиболее известных и используемых препаратов является *цис*-диамминдихлороплатина (II) – цисплатин (рис. 2, а). В клетки цисплатин попадает с помощью диффузии и в результате работы белков-транспортеров [12, 13]. Внутри клеток из-за низкой концентрации  $Cl^-$ -ионов происходит замещение  $Cl^-$  в составе комплекса на молекулы воды. Активированная гидратированная форма цисплатина атакует нуклеофильные сайты N7-атомов пуриновых оснований ДНК [14]. Сначала образуется моноаддукт, и в зависимости от расположения второго пурина возможно образование 1,2-GG- (65%), 1,2-AG- (25%) и 1,3-GNG- (5–10%) -внутрицепочечных сшивок ДНК и малого количества (<1–3%) межцепочечных сшивок ДНК [15, 16]. Цисплатиновые повреждения ДНК ингибируют репликацию и транскрипцию, приводят к остановке клеточного цикла в G2-фазе и апоптозу [11].

**Митомицин С** относится к группе противоопухолевых антибиотиков, продуцируемых *Streptomyces caespitosus* (рис. 2, б). Митомицин С является бифункциональным алкилирующим агентом и реагирует с ДНК после внутриклеточной восстановительной активации оксидоредуктазами [17, 18.]. Митомицин С проявляет высокую субстратную специфичность, алкилируя экспонированные в малую бороздку ДНК N<sup>2</sup>-атомы гуаниновых оснований, хотя в ряде случаев (например, при активации ДТ-диафоразой) возможно образование аддуктов по N7-атому G [19]. Алкилирование N<sup>2</sup>-dG зависит от сиквенс-контекста и происходит преимущественно в CpG-островках, что объясняется стабилизацией молекулы митомицина С во время атаки N<sup>2</sup>-атома первого G взаимодействием с гуаниновым основанием в комплементарной цепи ДНК [18]. Таким образом, основным продуктом бифункционального присоединения митомицина С к ДНК являются межцепочечные G-G сшивки в CpG-островках и реже – внутрицепочечные 1,2-GG-аддукты (рис. 2, б) [20, 21.].

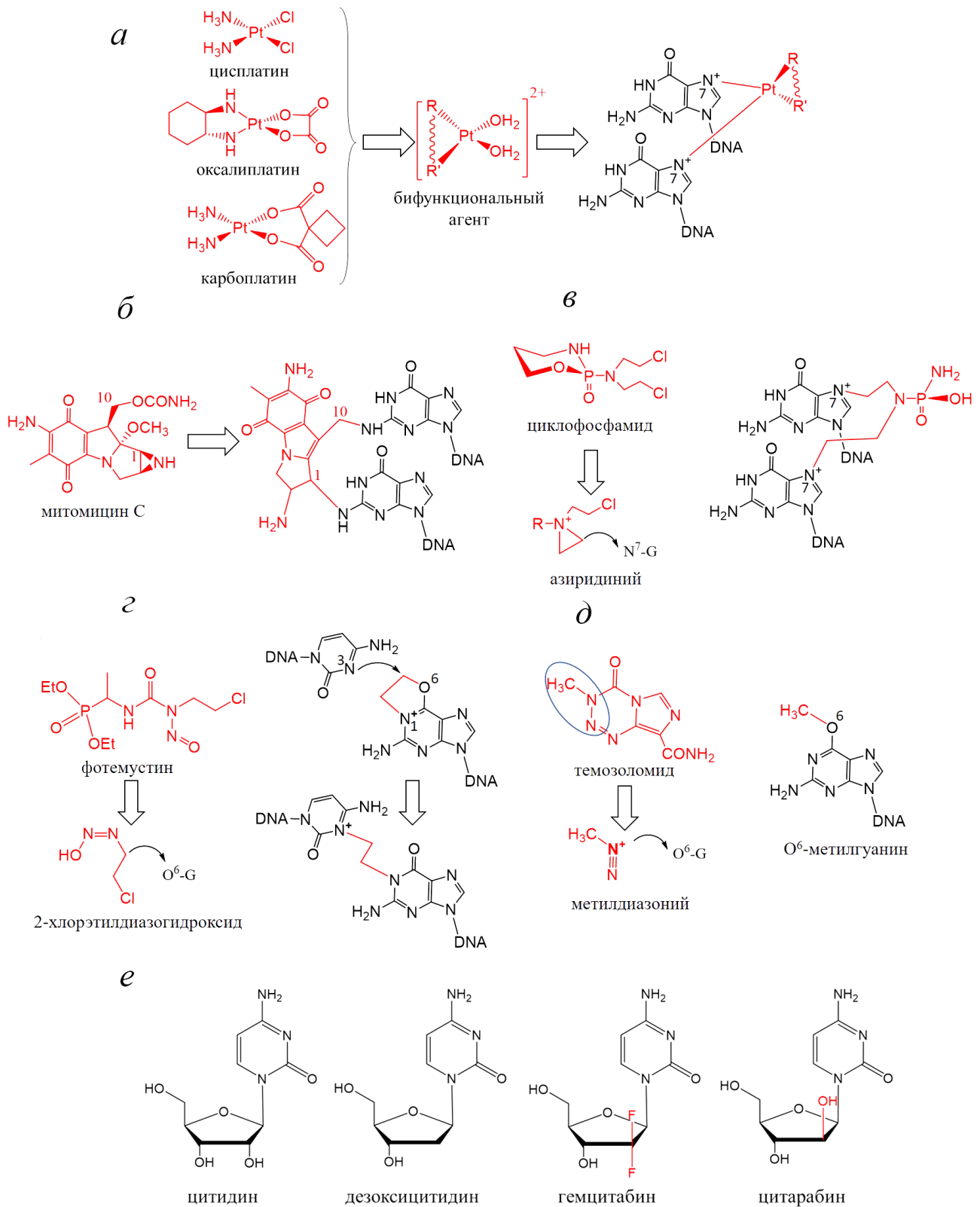
**Производные бис-β-хлорэтиламина** (азотистые иприты) – класс алкилирующих агентов, среди которых клинически важными являются бифункциональные производные оксазафосфо-

рина (циклофосфамид и др.), мелфалан, хлорамбуцил. Структура циклофосфамида показана на рис. 2, в. Данные препараты реагируют с ДНК через образование нестабильных активных азиридиновых интермедиатов, атакующих преимущественно N7-атомы G. Соединения образуют межцепочечные сшивки между N7-атомами G в GNC-контексте [22, 23]. Минимальное расстояние между двумя G в такой последовательности больше, чем длина сшивающего фрагмента, и предполагается, что это приводит к изгибу структуры ДНК [24].

**Производные нитрозомочевины** – ещё одна группа бифункциональных алкилирующих препаратов, к которым относятся фотемустин, кармусти, ломустин и стрептозоцин. Соединения этой группы легко проникают через гематоэнцефалический барьер и широко используются в терапии опухолей головного мозга [25, 26]. Структура фотемустина показана на рис. 2, г. При физиологических значениях pH производные нитрозомочевины гидролизуются с образованием 2-хлорэтилдизагоксида. В ходе электрофильной атаки ДНК по O<sup>6</sup>- и N7-атомам гуанина образуются различные 2-хлорэтилпроизводные [26]. Нуклеофильная атака по второму реакционному центру моноаддуктов приводит к образованию внутрицепочечных сшивок между N7-атомами соседних G или внутримолекулярной циклизации между O<sup>6</sup>- и N1-атомами G. При атаке N3-атома комплементарного C образуется межцепочечная сшивка [27].

**Алкилирующие триазины** (дакарбазин и производные) и **тетразины** (темозолomid) – группа монофункциональных алкилирующих препаратов. Структура темозоломида показана на рис. 2, д. В ходе ферментативной (дакарбазин) или спонтанной активации в физиологических условиях (темозолomid) образуется реакционноспособный катион метилдизония, который неселективно метилирует основания ДНК. В продуктах реакции обнаружены O<sup>6</sup>-метилгуанин (6–8%), N7-метилгуанин (70%), N1- и N3-метилладенин (15% и 10%) и N3-метилцитозин (<1%) [28, 29]. O<sup>6</sup>-метилгуанин образует пару с включаемымся dTTP, что приводит к резкому возрастанию числа мутаций при репликации ДНК [30].

**Антиметаболиты-антагонисты нуклеотидов.** Широкое распространение из этой группы препаратов получили аналоги пуриновых нуклеозидов флударабин, кладрибин, клофарабин и аналоги цитидина цитарабин и гемцитабин (рис. 2, е) [31]. Большинство соединений представляют собой модифицированные нуклеозиды и при попадании в клетку фосфорилируются до нуклеозидтрифосфатов – нуклеотидов. Такие нуклеотиды конкурируют с клеточными dNTP за



**Рис 2.** Химиотерапевтические препараты, модифицирующие ДНК. На рисунке показаны препараты платины (а), бифункциональные (б, в, г) и монофункциональные (д) алкилирующие соединения и аналоги цитидина (е). Красным показаны молекулы препаратов и их активные производные (а–д) или выделены группы, отличающие соединение от цитидина (е). Синим овалом на рис. д изображена часть молекулы темозоломида, являющаяся предшественником для метилдiazония

связывание с ДНКП и включаются в растущую цепь ДНК, терминируя синтез и блокируя репликацию в активно делящихся опухолевых клетках [32]. Некоторые препараты дополнительно ингибируют другие клеточные ферменты. Например, гемцитабин, F-атомы которого имитируют ОН-группу рибонуклеотидов, ингибирует рибонуклеотидредуктазу, СТР-синтазу и тимидилатсинтазу, а также РНК-полимеразу, блокируя транскрипцию [33].

Данный список препаратов не является полным. Например, не были рассмотрены антрациклиновые антибиотики и ингибиторы топоизомераз. Эти темы освещены в обзорах [34, 35].

### ТРАНСЛЕЗИОННЫЙ СИНТЕЗ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Согласно двухполимеразной модели, в процессе транслезионного синтеза полимеразы-«инserter» Y-семейства Pol  $\eta$ , Pol  $\iota$  или Pol  $\kappa$  включает нуклеотиды непосредственно напротив поврежденного участка ДНК, после чего происходит переключение на полимеразу-«экстендер» B-семейства Pol  $\zeta$  (рис. 1) [5].

**Pol  $\eta$  и Pol  $\iota$ .** Мутации, которые приводят к потере или снижению активности Pol  $\eta$ , вызывают развитие варианта наследственной пигментной ксеродермы (xeroderma pigmentosum variant, XP-V), характеризующегося высокой частотой опухолей кожи [36]. Защитное антиканцерогенное действие Pol  $\eta$  в клетках кожи обусловлено эффективным и точным транслезионным синтезом напротив тимин-тиминовых димеров, образующихся под влиянием ультрафиолета [36].

Pol  $\eta$  также эффективнее других ДНКП осуществляет транслезионный синтез на ДНК-матрицах с внутрицепочечными сшивками, образующимися под действием препаратов платиновой группы цисплатина и оксалиплатина [37–41]. Нокдаун *POLH*, кодирующего Pol  $\eta$ , снижает эффективность транслезионного синтеза напротив внутринитевой цисплатиновой сшивки в клетках U2OS ~ в 2 раза [42]. Предполагается, что в культуре клеток высокий уровень экспрессии *POLH* вызывает резистентность клеток опухолей яичников, легких и мочевого пузыря к цисплатину, а снижение уровня экспрессии *POLH* сенсibiliзирует клетки яичников и легких к действию препарата [43–45]. Интересно, что потеря *POLH* подавляет рост клеток ксенографта\* опухоли легких человека H1975 после

\* Ксенографт – экспериментальная онкологическая модель, использующая привитые животным (например, мышам) опухоли человека.

пересадки бестимусным мышам даже без терапии [45]. Это может быть связано с участием Pol  $\eta$  в транслезионном синтезе напротив эндогенных повреждений.

Показано, что высокий уровень экспрессии *POLH* в клетках опухолей повышает уровень смертности среди пациентов с немелкоклеточным раком легкого и аденокарциномой желудка, что может быть связано со снижением эффективности химиотерапии цисплатином или оксалиплатином у данной группы пациентов [46, 47]. Напротив, падение активности Pol  $\eta$  в опухолевых клетках пациентов с пигментной ксеродермой XP-V фенотипа обуславливает высокую эффективность химиотерапии цисплатином, и делает цисплатин у данной группы пациентов препаратом выбора [48]. Следует отметить, что из-за повышенной чувствительности клеток к цисплатину у XP-V пациентов при химиотерапии чаще развиваются побочные эффекты (потеря слуха, повреждение почек, миелосупрессия) [49]. Это необходимо учитывать при выборе дозировки.

Кроме того, исследования активности Pol  $\eta$  *in vitro* и в культуре клеток позволяют предположить, что Pol  $\eta$  может снижать эффективность таких химиотерапевтических препаратов, как цитарабин и гемцитабин [50–53]. Показан также эффективный и высокоошибочный транслезионный синтез Pol  $\eta$  и Pol  $\kappa$  на ДНК-матрицах с аддуктами тамоксифена — модулятора рецепторов эстрогена, который используется для лечения эстроген-зависимых опухолей [54]. Индуцированные Pol  $\eta$  и Pol  $\kappa$  мутации могут быть связаны с генотоксическими свойствами препарата.

Pol  $\iota$  является ближайшим гомологом Pol  $\eta$  [55]. Данные об участии Pol  $\iota$  в развитии резистентности к препаратам платиновой и алкилирующей групп в литературе отсутствуют. Однако способность Pol  $\iota$  к транслезионному синтезу на участках ДНК с межнитевыми сшивками была показана *in vitro* для аддуктов псоралена, который используется в фотохимиотерапии псориаза [56]. Как и Pol  $\eta$ , Pol  $\iota$  эффективно включает dNTP на матрицах с аддуктами цитарабина, и нокдаун *POLI*, кодирующего Pol  $\iota$ , приводит к падению выживаемости клеток после обработки этим препаратом [53].

**Pol  $\kappa$ .** *In vitro* Pol  $\kappa$  «проходит» межнитевые сшивки разной структуры между остатками  $N^2$ -G [57, 58], аддукты тамоксифена [54] и эффективно продолжает синтез от концов праймеров, спаренных с внутринитевой цисплатиновой сшивкой [59]. Вклад Pol  $\kappa$  в развитие резистентности к препаратам химиотерапии подтверждается работами на культурах клеток и модельных

**Таблица 1.** Полиморфные варианты транслезионных ДНКП, ассоциированные с ответом на лечение и исходом заболевания при применении препаратов платины (если не указано иное), 5-фторурацила и дакомитиниба

ДНКП	Полиморфизм*	MAF	Связь генотипа с заболеванием	Ссылки
Pol κ	синонимичная замена, rs3213801	0,226	AA ассоциирован с ответом на лечение при раке легкого (OR = 1,91; 95%CI 1,00–3,54)	[64]
	интрон, rs5744533	0,238	AA ассоциирован с ответом на лечение при раке легкого (OR = 1,91; 95%CI 1,00–3,54)	[64]
	интрон, rs5744655	0,013	AA ассоциирован с отсутствием ответа на лечение при раке легкого (OR = 0,46; 95%CI 0,23–0,99)	[64]
	интрон, rs3756558	0,136	GG ассоциирован с низкой степенью общей (OR = 0,69; 95%CI 0,50–0,94) и гематологической токсичности при раке легкого (OR = 0,71; 95%CI 0,50–0,98)	[64]
	интрон, rs10077427	0,133	GG ассоциирован с лучшей выживаемостью до прогрессирования при раке легкого (HR = 0,55; 95%CI 0,41–0,73)	[64]
	5'-UTR, rs5744545	0,102	AG и GG ассоциированы с низкой выживаемостью до прогрессирования при раке легкого (HR = 2,19; 95%CI 1,53–2,55)	[64]
Pol ζ: REV3L	3'-UTR, rs465646	0,195	лучшая общая выживаемость при мезотелиоме (HR = 0,50; 95%CI 0,30–0,83)	[65]
			высокая степень гематологической токсичности при раке легкого (OR = 2,54; 95%CI 1,17–5,42)	[66]
	миссенс-замена, T1224I, rs462779	0,330	лучшая общая выживаемость при мезотелиоме (HR = 0,58; 95%CI 0,36–0,92)	[65]
			низкий уровень общей выживаемости при остеосаркоме (HR = 2,60; 95%CI 1,18–5,74)	[67]
			низкий риск тромбоцитопении при раке легкого (OR = 0,40; 95%CI 0,20–0,78)	[68]
			СТ и ТТ ассоциированы с гастроинтестинальной токсичностью при мезотелиоме (OR = 2,71; 95%CI 1,18–6,21)	[65]
	интрон, rs240969	0,207	GG ассоциирован с ответом на лечение при раке легкого (OR = 0,55; 95%CI 0,36–0,83)	[66]
	интрон, rs240966	0,28	аллель G ассоциирован с низкой степенью гематологической токсичности при раке легкого (OR = 0,44; 95%CI 0,21–0,94)	[66]
	интрон, rs4945880	0,059	GG ассоциирован с высокой степенью гематологической токсичности при раке легкого (OR = 1,50; 95%CI 1,05–2,15)	[66]
	миссенс-замена, R2762Q, rs3218592	0,0009	аллель Т обнаружен у пациентов с метастатическим колоректальным раком, не ответивших на лечение 5-фторурацилом	[69]
соматические мутации G1398V, I1992fs, Y2479fs		чувствительность к дакомитинибу при плоскоклеточной карциноме головы и шеи	[70]	
Pol ζ: REV7 (MAD2L2)	интрон, rs2233025	0,172	аллель G ассоциирован с низкой степенью гематологической токсичности при раке легкого (OR = 0,29; 95%CI 0,10–0,82)	[66]

Окончание таблицы 1

ДНКП	Полиморфизм*	MAF	Связь генотипа с заболеванием	Ссылки
REV1	миссенс-замена, V138M, rs3087403	0,260	риск лейкопении (OR = 2,74; 95%CI 1,24–6,06) и нейтропении (OR = 2,07; 95%CI 1,01–4,24) при мезотелиоме	[65]
			низкий уровень общей выживаемости при остеосаркоме (HR = 4,44; 95%CI 1,92–10,27)	[67]
	миссенс-замена, F257S, rs3087386	0,398	AA и AG ассоциированы с низким риском нейтропении при мезотелиоме (OR = 0,44; 95%CI 0,21–0,92)	[65]
			низкая выживаемость при раке легкого (HR = 1,92; 95%CI 1,08–3,39)	[71]
	интрон, rs3792136	0,142	низкая выживаемость при раке легкого (HR = 2,36; 95%CI 1,30–4,25)	[71]

Примечание. \* Синонимичные замены и замены в интронах могут нарушать сплайсинг или влиять на уровень экспрессии, затрагивая регуляторные области.

животных. Pol κ в кооперации с Pol ζ с низкой точностью «проходит» цисплатиновые внутрицепочечные сшивки в клетках U2OS ~ в 30% случаев [42]. Потеря функции Pol κ повышает как чувствительность клеток к митомицину C, так и частоту индуцированного мутагенеза в культуре клеток человека и у мышей [60, 61]. Наконец, показано участие Pol κ в независимой от репликации репарации сшивок, образованных цисплатином и митомицином C, в неделящихся клетках [62, 63].

Ассоциация полиморфизмов *POLK* с повышенной чувствительностью к препаратам платиновой группы показана у пациентов с немелкоклеточным раком легких [64] (табл. 1).

Pol ζ состоит из нескольких субъединиц: каталитической REV3 и регуляторных REV7 (в форме димера), POLD2 (p50) и POLD3 (p66) [72–75]. Функции ДНКП Y-семейства частично взаимозаменяемы, тогда как роль Pol ζ в транслезионном синтезе является уникальной. Pol ζ играет роль в развитии устойчивости разных типов клеток и опухолей к цисплатину [76–82], 5-фторурацилу [83] и препаратам алкилирующего действия темозоломиду и фотемустину [84]. Показано, что Pol ζ повышает эффективность транслезионного синтеза Pol η напротив цисплатиновых сшивок *in vitro* [73]. В клетках U2OS Pol ζ осуществляет до 80% событий транслезионного синтеза напротив внутринитевой цисплатиновой сшивки в кооперации с Pol η или Pol κ [42]. Подавление уровня экспрессии каталитической субъединицы Pol ζ *REV3L* в клетках карциномы головы и шеи, немелкоклеточного рака легкого, глиомы головного мозга, рака шейки матки, а также подавление *Rev3l* непосредственно в опухолях при метастазирующем

раке легких и лимфомах у мышей приводит к хорошему ответу на препараты химиотерапии [76, 77, 80, 81, 85–87].

Полиморфизмы гена *REV3L* оказывают влияние на эффективность химиотерапии цисплатином у пациентов с остеосаркомой и мезотелиомой [65, 67], и дакомитинибом у пациентов с плоскоклеточными карциномами головы и шеи (соматические мутации) [70] (табл. 1). Высокий уровень экспрессии регуляторной субъединицы Pol ζ *REV7* вызывает устойчивость к радиотерапии [88], а также коррелирует с негативным прогнозом, и является независимым прогностическим фактором развития устойчивости к ритуксимабу (препарат на основе моноклональных антител к CD20 антигену В-лимфоцитов) у пациентов с В-клеточными лимфомами, хотя механизм развития устойчивости неясен [89].

**REV1** относится к Y-семейству ДНКП, однако обладает низкой полимеразной активностью и включает только dCMP напротив неповрежденных матричных нуклеотидов, AP-сайтов и N<sup>2</sup>-аддуктов гуанина в материнской цепи ДНК [4, 5, 90–92]. REV1 играет важную структурную и регуляторную роли в процессе транслезионного синтеза. REV1 взаимодействует с другими полимеразми Y-семейства, с Pol ζ и с фактором процессивности PCNA, координируя сборку и работу транслесомы [4, 5].

Высокий уровень экспрессии *REV1* вызывает устойчивость клеток карциномы яичника к цисплатину [93, 94]. Низкий уровень экспрессии *REV1* сопровождается полной регрессией плоскоклеточных карцином головы и шеи после комбинированной химиотерапии и лучевой терапии, а высокий уровень экспрессии коррелирует с устойчивостью к радиотерапии [95]. Ис-

следования на модели *Em-tus* мышей, доклинической модели лимфомы Беркитта, показали, что подавление экспрессии *Rev1* снижает мутагенез, индуцированный цисплатином и циклофосфамидом, и предупреждает развитие резистентности к циклофосфамиду [87].

Полиморфизмы REV1, в частности, аминокислотная замена V138M (rs3087403), оказывают влияние на эффективность химиотерапии цисплатином у пациентов с остеосаркомой [67], а полиморфизм F257S может служить маркером негативного прогноза при раке легких [71] (табл. 1).

### ИНГИБИТОРЫ ТРАНСЛЕЗИОННОГО СИНТЕЗА ДНК

Подавление клеточных механизмов толерантности к повреждениям ДНК может повысить эффективность химиотерапии. В последние годы ведется поиск ингибиторов ДНКП, участвующих в транслезионном синтезе ДНК. Стратегии разработки ингибиторов включают создание ингибиторов, непосредственно подавляющих каталитическую активность ДНКП, ингибиторов, нарушающих ключевые белок-белковые взаимодействия между компонентами транслесомы, и ингибиторов убиквитинилированного PCNA.

Было проведено несколько исследований по поиску низкомолекулярных ингибиторов ДНКП  $\gamma$ -семейства. Скрининг тысяч химических соединений *in vitro* и компьютерное моделирование позволили обнаружить более десятка ингибиторов Pol  $\eta$ , Pol  $\kappa$ , Pol  $\iota$  и REV1, характеризующихся разной эффективностью и специфичностью [96–105] (табл. 2).

Было показано, что соединения кандесартан цилексетил (антагонист рецептора ангиотензина), маноалид и МК-886 ингибируют Pol  $\kappa$  в микромолярных концентрациях (табл. 2) [104]. Кандесартан цилексетил не оказывал существенного влияния на репликацию в культуре клеток, но повышал их чувствительность к УФ, а также ингибировал активность Pol  $\iota$  и Pol  $\eta$  [104]. Производные тиобарбитуровой кислоты ингибируют Pol  $\eta$  в 3–10 раз эффективнее других ДНКП, повышая чувствительность клеток к препаратам платиновой группы (табл. 2) [97, 105].

Для REV1 был предложен целый ряд низкомолекулярных ингибиторов, блокирующих ключевые белок-белковые взаимодействия транслесомы. Полученные соединения связываются с разными районами REV1: 1) RIR-мотивом, взаимодействующим с  $\gamma$ -ДНКП [98–101],

2) с убиквитинсвязывающим мотивом UBM2, взаимодействующим с моноубиквитинилированным PCNA [102], 3) С-концевым районом взаимодействия с регуляторной субъединицей REV7 Pol  $\zeta$  [103] (табл. 2). Был предложен и ингибитор, нарушающий взаимодействие между REV3 и REV7 (табл. 2) [96]. Ингибирующее действие большинства соединений и их способность повышать чувствительность клеток к препаратам химиотерапии были показаны в культуре клеток (табл. 2). Высокая эффективность ингибитора REV1 JH-RE-06, блокирующего взаимодействие между REV1 и REV7, была продемонстрирована также на модели ксенографта меланомы человека у мышей [103]. Совместная терапия ингибитором JH-RE-06 и цисплатином почти полностью остановила рост опухоли.

Высокоспецифичные ингибиторы на основе рибозимов и РНК-аптамеров были получены для REV1 [106] и Pol  $\iota$  [107]. Доставка рибозимов в легкие мышей с помощью небулайзера снизила частоту мутаций, индуцированных бензо[ $\alpha$ ]пиреном, и в два раза сократила количество химически индуцированных опухолей [106]. Потенциальным ингибитором Pol  $\eta$  может служить микроРНК miRNA-93. Показано, что суперэкспрессия данной микроРНК снижает экспрессию *POLH* и увеличивает эффективность химиотерапии цисплатином [43]. Недавно были получены ингибирующие ДНК-аптамеры к Pol  $\eta$  [Бондаренко К.А., Макарова А.В., неопубликованные данные].

Ингибиторами транслезионного синтеза также могут выступать соединения, выделенные из живых организмов: 3-О-метилфуникон из *Penicillium pinophilum*, соединения пенициллиол (penicilliol) А и В из *Penicillium daleae*, гликолипиды шпината, кохаминовая кислота морской губки рода *Ircinia*, а также соединения таларофлавоноидов (talaroflavone) и 1-дезоксирубралактона (1-deoxyrubralactone) из штамма грибов, собранных с водорослей Японского моря [108]. Разрабатываются новые аналоги dNTP, ингибирующие работу ДНКП транслезионного синтеза [109].

### РЕ-ИНИЦИАЦИЯ СИНТЕЗА ДНК

Праймаза-полимераза PrimPol относится к классу архео-эукариотических праймаз. В отличие от других ДНКП PrimPol обладает ДНК-праймазной активностью и может ре-иницировать синтез ДНК после встречи репликативной ДНКП с повреждением и остановки репликации (рис. 1) [110, 111]. Можно предположить, что, осуществляя ре-инициацию репликации,



Таблица 2. Низкомолекулярные ингибиторы ДНКП  $\gamma$ -семейства и Pol  $\zeta$

Ингибитор	ДНКП	IC50 <i>in vitro</i> , $\mu\text{M}^*$	Эффекты в культуре клеток или организме животных	Ссылка
Производные тиобарбитуровой кислоты ITBA-16 и ITBA-19	Pol $\eta$	16–17	нет данных	[97]
PNR-7-02, производное индол тиобарбитуровой кислоты	Pol $\eta$	8	чувствительность к препаратам платины	[105]
Кандесартан цилексетил, антагонист рецептора ангиотензина	Pol $\kappa$	9	чувствительность к УФ	[104]
	Pol $\eta$	11		
	Pol $\iota$	6		
Маноалид, антагонист фосфолипазы A2	Pol $\kappa$	3	нет данных	[104]
МК-886, антагонист лейкотриенов	Pol $\kappa$	13	нет данных	[104]
Тиофены	REV1 RIR	#4–4,1; #5–2,5	чувствительность к УФ и цисплатину	[100, 101]
Феназопиридин (#1) и его производные	REV1 RIR	#1–1; #3–0,39	нет данных	[98]
Соединения, близкие по структуре феназопиридину #4–6	REV1 RIR	#4–1,6; #5–6,7; #6–4,9	чувствительность к цисплатину	[99]
Соединения #1 и #2	REV1 UBM2	#1–3,4; #2–9,7	#1 – чувствительность к циклофосфамиду и цисплатину	[102]
Производное 1,4-дигидрохинолина JH-RE-06	REV1, район взаимодействия с REV7	0,8	чувствительность к цисплатину и целому ряду ДНК-повреждающих агентов в культурах клеток, ингибирует рост опухоли в комбинации с цисплатином на модели ксенографта меланомы человека у мыши	[103]
Соединение #7	REV7, район взаимодействия с REV3	78	чувствительность к цисплатину	[96]

Примечание. \* Для неповрежденной ДНК, если не указано иное.

PrimPol играет роль в развитии резистентности ко многим химиотерапевтическим препаратам, повреждающим ДНК.

Первые исследования на культурах клеток подтверждают вклад PrimPol в развитие резистентности к цисплатину. Нокаут гена *PRIMPOL* повышает чувствительность кератиноцитов курицы DT40 к цисплатину [112]. Предполагается, что именно PrimPol отвечает за развитие резистентности к цисплатину в клетках опухолей груди и яичников с дефектами гомологичной рекомбинации, вызванных нарушениями в работе белков-онкосупрессоров BRCA [113]. BRCA1 и

BRCA2 необходимы для регуляции и координации достаточно точного процесса гомологичной рекомбинации двухцепочечных разрывов ДНК. BRCA1 и BRCA2 взаимодействуют с рекомбиназой RAD51 и участвуют в образовании RAD51-нуклеопротеиновых филаментов гомологичных участков одноцепочечной ДНК [114]. Показано, что PrimPol необходима для выживания *BRCA1*<sup>-/-</sup> клеток после обработки цисплатином [113]. Сверхэкспрессия PrimPol в клетках *BRCA1*<sup>-/-</sup> снижает чувствительность к комбинированной химиотерапии ингибиторами ATR-киназы и цисплатином [113].

Кроме того, было показано, что PrimPol включает противоопухолевые аналоги нуклеотидов цитарабин и гемцитабин в новосинтезированную цепь ДНК *in vitro* [115].

Исследования ассоциаций полиморфизмов PrimPol с развитием онкологических заболеваний пока не проводились, но было показано, что в опухолях легких часто встречается замена Y100H, затрагивающая активный центр фермента [116]. Было высказано предположение о том, что данная мутация может давать преимущество раковым клеткам на ранних стадиях канцерогенеза, поскольку стимулирует включение рибонуклеотидов. Концентрации рибонуклеотидов в клетках в несколько раз превышают концентрации дезоксирибонуклеотидов, а опухолевые клетки часто характеризуются дополнительным падением концентраций dNTP, поэтому включение рибонуклеотидов PrimPol при репликации может стимулировать деление [117]. Можно предположить, что замена Y100H может вносить вклад в развитие резистентности к препаратам, направленным на ингибирование синтеза нуклеотидов, таких как метотрексат, гидроксимочевина и 5-фторурацил [108].

Важно отметить, что недавние [118] и более ранние [119] исследования показали, что встреча репликативной ДНКП *Saccharomyces cerevisiae* с блокирующим повреждением (и в отстающей, и в лидирующей цепях) не останавливает репликацию: Pol  $\alpha$ -праймаза продолжает синтез на отстающей цепи за счет ре-инициации, синтезируя новые фрагменты Оказаки. Анализ репликации плазмидной ДНК с Т-Т димером в экстрактах клеток человека [120, 121] и мониторинг динамики синтеза нитей ДНК в клетках человека [122] также показали, что повреждение в отстающей цепи не блокирует репликацию. Предполагается, что (как и у низших эукариот) у млекопитающих Pol  $\alpha$ -праймаза продолжает синтезировать новые фрагменты Оказаки [123], хотя экспериментальные доказательства еще не получены.

PrimPol, вероятно, осуществляет репрайминг на лидирующей цепи в случаях, когда повреждения затрагивают лидирующую цепь или обе цепи (межнитевая сшивка). Экспериментальные свидетельства, указывающие на то, что PrimPol осуществляет синтез ДНК *de novo* на лидирующей цепи, были получены в культуре клеток курицы [124] и В-лимфоцитах мыши [125].

Таким образом, Pol  $\alpha$ -праймаза и PrimPol также являются мишенями для разработки противоопухолевых препаратов. Ретиноидоподоб-

ные низкомолекулярные соединения CD437 и ST1926 обладают выраженной противоопухолевой активностью для целого ряда опухолевых клеток и связывают каталитическую субъединицу Pol  $\alpha$  – POLA1 [126, 127].

В настоящем обзоре рассмотрена роль ДНКП в транслезионном синтезе ДНК в ответ на повреждение, вызванные препаратами химиотерапии. Важно отметить, что из-за «толерантности» активного центра, отсутствия 3'-5'-корректирующей активности и использования неканонических взаимодействий при включении нуклеотидов точность синтеза транслезионных ДНКП на неповрежденной ДНК на несколько порядков ниже точности синтеза репликативных ДНКП [6, 7]. Поэтому транслезионный синтез может способствовать ускоренному накоплению мутаций, некоторые из которых могут дать преимущества опухолевым клеткам и вызвать резистентность. Подавление транслезионного синтеза не только блокирует репликацию, но и снизит скорость появления клонов опухолевых клеток с новыми свойствами, замедлив химиоиндуцированную клональную эволюцию опухоли.

Таким образом, ДНКП транслезионного синтеза являются перспективными мишенями для повышения эффективности химиотерапии, а мутации, полиморфизмы и уровень активности некоторых ДНКП могут быть ценными прогностическими маркерами при выборе терапии ряда онкологических заболеваний. Несомненно, получение новых специфических и эффективных ингибиторов транслезионных ДНКП и ключевых белок-белковых взаимодействий транслесомы является перспективным подходом повышения эффективности и снижения цитотоксичности химиотерапевтических препаратов.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке 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: РФФ 18-14-00354 (АВМ).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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.
- Friedberg, E. C., Walker, G. C., Siede, W., Wood, R. D., Schultz, R. A., and Ellenberger, T. (2006) *DNA Repair and Mutagenesis. Second Edition*, ASM Press, Washington (DC).
- Makarova, A. V., and Burgers, P. M. (2015) Eukaryotic DNA polymerase  $\zeta$ , *DNA Rep. (Amst)*, **29**, 47-55, doi: 10.1016/j.dnarep.2015.02.012.
- Rizzo, A. A., and Korzhnev, D. M. (2019) The Rev1-Pol  $\zeta$  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.
- Guilliam, T. A., Jozwiakowski, S. K., Ehlinger, A., Barnes, R. P., Rudd, S. G., Bailey, L. J., Skehel, M., Eckert, K. A., Chazin, W. J., and Doherty, A. J. (2015) Human PrimPol is a highly error-prone polymerase regulated by single-stranded DNA binding proteins, *Nucleic Acids Res.*, **43**, 1056-1068, doi: 10.1093/nar/gku1321.
- Martínez-Jiménez, M. I., Lahera, A., and Blanco, L. (2017) Human PrimPol activity is enhanced by RPA, *Sci. Rep.*, **7**, 783, doi: 10.1038/s41598-017-00958-3.
- Шилкин Е. С., Болдинова Е. О., Столяренко А. Д., Гончарова Р. И., Чупров-Негочин Р. Н., Хайруллин Р. Ф., Смаль М. П., Макарова А. В. (2020) Транслезионный синтез и канцерогенез, *Биохимия*, **85**, 494-506.
- Siddik, Z. H. (2003) Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance, *Oncogene*, **22**, 7265-7279, doi: 10.1038/sj.onc.1206933.
- Gately, D., and Howell, S. (1993) Cellular accumulation of the anticancer agent cisplatin: a review, *Br. J. Cancer*, **67**, 1171-1176, doi: 10.1038/bjc.1993.221.
- Zhou, J., Kang, Y., Chen, L., Wang, H., Liu, J., Zeng, S., and Yu, L. (2020) The drug-resistance mechanisms of five platinum-based antitumor agents, *Front. Pharmacol.*, **11**, 1-17, doi: 10.3389/fphar.2020.00343.
- Bancroft, D. P., Lepre, C. A., and Lippard, S. J. (1990) Platinum-195 NMR kinetic and mechanistic studies of *cis*- and *trans*-diamminedichloroplatinum(II) binding to DNA, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6860-6871, doi: 10.1021/ja00175a020.
- Fichtinger-Schepman, A. M. J., Lohman, P. H. M., Berends, F., and van Oosterom, A. T. (1987) *Cis*-diamminedichloroplatinum(ii)-induced DNA adducts in peripheral leukocytes from seven cancer patients: quantitative immunochemical detection of the adduct induction and removal after a single dose of *cis*-diamminedichloroplatinum(ii), *Cancer Res.*, **47**, 3000-3004.
- Plooy, A. C. M., Fichtinger-Schepman, A. M. J., Schutte, H. H., Van Dijk, M., and Lohman, P. H. M. (1985) The quantitative detection of various Pt-DNA-adducts in chinese hamster ovary cells treated with cisplatin: application of immunochemical techniques, *Carcinogenesis*, **6**, 561-566, doi: 10.1093/carcin/6.4.561.
- Cummings, J., Spanswick, V. J., and Smyth, J. F. (1995) Re-evaluation of the molecular pharmacology of mitomycin C, *Eur. J. Cancer*, **31**, 1928-1933, doi: 10.1016/0959-8049(95)00364-9.
- Tomasz, M., (1995) Mitomycin C: small, fast and deadly (but very selective), *Chem. Biol.*, **2**, 575-579, doi: 10.1016/1074-5521(95)90120-5.
- Umar, G. S., Lipman, R., Cummings, J., and Tomasz, M. (1997) Mitomycin cDNA adducts generated by DT-diaphorase. revised mechanism of the enzymatic reductive activation of mitomycin C, *Biochemistry*, **36**, 14128-14136, doi: 10.1021/bi971394i.
- Warren, A. J., Maccubbin, A. E., and Hamilton, J. W. (1998) Detection of mitomycin C DNA adducts *in vivo* by  $^{32}$ P-postlabeling: time course for formation and removal of adducts and biochemical modulation, *Cancer Res.*, **58**, 453-461.
- Tomasz, M., Lipman, R., Chowdary, D., Pawlak, J., Verdine, G., and Nakanishi, K. (1987) Isolation and structure of a covalent cross-link adduct between mitomycin C and DNA, *Science*, **235**, 1204-1208, doi: 10.1126/science.3103215.
- Dong, Q., Barsky, D., Colvin, M. E., Melius, C. F., Ludeman, S. M., Moravek, J. F., Colvin, O. M., Bigner, D. D., Modrich, P., and Friedman, H. S. (1995) A structural basis for a phosphoramidate mustard-induced DNA interstrand cross-link at 5'-d(GAC), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 12170-12174, doi: 10.1073/pnas.92.26.12170.
- Rink, S. M., Solomon, M. S., Taylor, M. J., Hopkins, P. B., Rajur, S. B., and McLaughlin, L. W. (1993) Covalent structure of a nitrogen mustard-induced DNA interstrand cross-link: an N7-to-N7 linkage of deoxyguanosine residues at the duplex sequence 5'-d(GNC), *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 2551-2557, doi: 10.1021/ja00060a001.
- Rink, S. M., and Hopkins, P. B. (1995) A mechlorethamine-induced DNA interstrand cross-link Bends duplex DNA, *Biochemistry*, **34**, 1439-1445, doi: 10.1021/bi00004a039.
- Brandes, A. A., Bartolotti, M., Tosoni, A., and Franceschi, E. (2016) Nitrosoureas in the management of malignant gliomas, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, **16**, 13, doi: 10.1007/s11910-015-0611-8.
- Nikolova, T., Roos, W. P., Krämer, O. H., Strik, H. M., and Kaina, B. (2017) Chloroethylating nitrosoureas in cancer therapy: DNA damage, repair and cell death signaling, *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*, **1868**, 29-39, doi: 10.1016/j.bbcan.2017.01.004.
- Chen, F. X., Bodell, W. J., Liang, G., and Gold, B. (1996) Reaction of *N*-(2-chloroethyl)-*N*-nitrosoureas with DNA: effect of buffers on DNA adduction, cross-linking, and cytotoxicity, *Chem. Res. Toxicol.*, **9**, 208-214, doi: 10.1021/tx950097g.
- Denny, B. J., Tsang, L. L. H., Slack, J. A., Wheelhouse, R. T., and Stevens, M. F. G. (1994) NMR and molecular modeling investigation of the mechanism of activation of the antitumor drug temozolomide and its interaction with DNA, *Biochemistry*, **33**, 9045-9051, doi: 10.1021/bi00197a003.
- Friedman, H. S., Kerby, T., and Calvert, H. (2000) Temozolomide and treatment of malignant glioma, *Clin. Cancer Res.*, **6**, 2585-2597.

30. Tentori, L., and Graziani, G. (2002) Pharmacological strategies to increase the antitumor activity of methylating agents, *Curr. Med. Chem.*, **9**, 1285-1301, doi: 10.2174/0929867023369916.
31. Tsesmetzis, N., Paulin, C. B. J., Rudd, S. G., and Herold, N. (2018) Nucleobase and nucleoside analogues: resistance and re-sensitisation at the level of pharmacokinetics, pharmacodynamics and metabolism, *Cancers (Basel)*, **10**, 240, doi: 10.3390/cancers10070240.
32. Berdis, A. J. (2017) Inhibiting DNA polymerases as a therapeutic intervention against cancer, *Front. Mol. Biosci.*, **4**, 1-12, doi: 10.3389/fmolb.2017.00078.
33. Mini, E., Nobili, S., Caciagli, B., Landini, I., and Mazzei, T. (2006) Cellular pharmacology of gemcitabine, *Ann. Oncol.*, **17**, 7-12, doi: 10.1093/annonc/mdj941.
34. Liang, X., Wu, Q., Luan, S., Yin, Z., He, C., Yin, L., Zou, Y., Yuan, Z., Li, L., Song, X., He, M., Lv, C., and Zhang, W. (2019) A comprehensive review of topoisomerase inhibitors as anticancer agents in the past decade, *Europ. J. Med. Chem.*, **171**, 129-168, doi: 10.1016/j.ejmech.2019.03.034.
35. Minotti, G., Menna, P., Salvatorelli, E., Cairo, G., and Gianni, L. (2004) Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity, *Pharmacol. Rev.*, **56**, 185-229, doi: 10.1124/pr.56.2.6.
36. 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.
37. Alt, A., Lammens, K., Chiocchini, C., Lammens, A., Pieck, J. C., Kuch, D., Hopfner, K. P., and Carell, T. (2007) Bypass of DNA lesions generated during anticancer treatment with cisplatin by DNA polymerase  $\eta$ , *Science*, **318**, 967-970, doi: 10.1126/science.1148242.
38. Ouzon-Shubeita, H., Baker, M., Koag, M.-C., and Lee, S. (2019) Structural basis for the bypass of the major oxaliplatin-DNA adducts by human DNA polymerase  $\eta$ , *Biochem J.*, **476**, 747-758, doi: 10.1042/BCJ20180848.
39. Ummat, A., Rechkoblit, O., Jain, R., Roy Choudhury, J., Johnson, R. E., Silverstein, T. D., Buku, A., Lone, S., Prakash, L., Prakash, S., and Aggarwal, A. K. (2012) Structural basis for cisplatin DNA damage tolerance by human polymerase  $\eta$  during cancer chemotherapy, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **19**, 628-632, doi: 10.1038/nsmb.2295.
40. Vaisman, A., Masutani, C., Hanaoka, F., and Chaney, S. G. (2000) Efficient translesion replication past oxaliplatin and cisplatin GpG adducts by human DNA polymerase  $\eta$ , *Biochemistry*, **39**, 4575-4580, doi: 10.1021/bi000130k.
41. Zhao, Y., Biertümpfel, C., Gregory, M. T., Hua, Y. J., Hanaoka, F., and Yang, W. (2012) Structural basis of human DNA polymerase  $\eta$ -mediated chemoresistance to cisplatin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 7269-7274, doi: 10.1073/pnas.1202681109.
42. Shachar, S., Ziv, O., Avkin, S., Adar, S., Wittschieben, J., Reissner, T., Chaney, S., Friedberg, E. C., Wang, Z., Carell, T., Geacintov, N., and Livneh, Z. (2009) Two-polymerase mechanisms dictate error-free and error-prone translesion DNA synthesis in mammals, *EMBO J.*, **28**, 383-393, doi: 10.1038/emboj.2008.281.
43. Srivastava, A. K., Han, C., Zhao, R., Cui, T., Dai, Y., Mao, C., Zhao, W., Zhang, X., Yu, J., and Wang, Q. E. (2015) Enhanced expression of DNA polymerase  $\eta$  contributes to cisplatin resistance of ovarian cancer stem cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 4411-4416.
44. Li, X.-Q., Ren, J., Chen, P., Chen, Y.-J., Wu, M., Wu, Y., Chen, K., and Li, J. (2018) Co-inhibition of Pol  $\eta$  and ATR sensitizes cisplatin-resistant non-small cell lung cancer cells to cisplatin by impeding DNA damage repair, *Acta Pharmacol. Sin.*, **39**, 1359-1372, doi: 10.1038/aps.2017.187.
45. Zhang, J., Sun, W., Ren, C., Kong, X., Yan, W., and Chen, X. (2019) A PolH transcript with a short 3'UTR enhances PolH expression and mediates cisplatin resistance, *Cancer Res.*, **79**, 3714-3724, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3928.
46. Ceppi, P., Novello, S., Cambieri, A., Longo, M., Monica, V., Iacono, M. L., Gaj-Levra, M., Saviozzi, S., Volante, M., and Papotti, M. (2009) Polymerase  $\eta$  mRNA expression predicts survival of non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy, *Clin. Cancer Res.*, **15**, 1039-1045, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1227.
47. Teng, K., Qiu, M., Li, Z., Luo, H., Zeng, Z., Luo, R., Zhang, H., Wang, Z., Li, Y., and Xu, R. (2010) DNA polymerase  $\eta$  protein expression predicts treatment response and survival of metastatic gastric adenocarcinoma patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy, *J. Transl. Med.*, **8**, 126, doi: 10.1186/1479-5876-8-126.
48. Albertella, M. R., Green, C. M., Lehmann, A. R., and O'Connor, M. J. (2005) A role for polymerase  $\eta$  in the cellular tolerance to cisplatin-induced damage, *Cancer Res.*, **65**, 9799-806, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1095.
49. Sumiyoshi, M., Soda, H., Sadanaga, N., Taniguchi, H., Ikeda, T., Maruta, H., Dotsu, Y., Ogawara, D., Fukuda, Y., and Mukae, H. (2017) Alert regarding cisplatin-induced severe adverse events in cancer patients with xeroderma pigmentosum, *Intern. Med.*, **56**, 979-982, doi: 10.2169/internalmedicine.56.7866.
50. Chen, Y.-W., Cleaver, J. E., Hanaoka, F., Chang, C.-F., and Chou, K.-M. (2006) A novel role of DNA polymerase  $\eta$  in modulating cellular sensitivity to chemotherapeutic agents, *Mol. Cancer Res.*, **4**, 257-265, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0118.
51. Rechkoblit, O., Choudhury, J. R., Buku, A., Prakash, L., Prakash, S., and Aggarwal, A. K. (2018) Structural basis for polymerase  $\eta$ -promoted resistance to the anticancer nucleoside analog cytarabine, *Sci. Rep.*, **8**, 12702, doi: 10.1038/s41598-018-30796-w.
52. Rechkoblit, O., Johnson, R. E., Buku, A., Prakash, L., Prakash, S., and Aggarwal, A. K. (2019) Structural insights into mutagenicity of anticancer nucleoside analog cytarabine during replication by DNA polymerase  $\eta$ , *Sci. Rep.*, **9**, 16400, doi: 10.1038/s41598-019-52703-7.
53. Yoon, J.-H., Choudhury, R. J., Prakash, L., and Prakash, S. (2019) Translesion synthesis DNA polymerases  $\eta$ ,  $\iota$ , and  $\upsilon$  promote mutagenic replication through the anticancer nucleoside cytarabine, *J. Biol. Chem.*, **294**, 19048-19054, doi: 10.1074/jbc.RA119.011381.
54. Yasui, M., Suzuki, N., Laxmi, Y. S., and Shibutani, S. (2006) Translesion synthesis past tamoxifen-derived DNA adducts by human DNA polymerases  $\eta$  and  $\kappa$ , *Biochemistry*, **45**, 12167-12174, doi: 10.1021/bi0608461.
55. McDonald, J. P., Rapić-Otrin, V., Epstein, J. A., Broughton, B. C., Wang, X., Lehmann, A. R., Wolgemuth, D. J., and Woodgate, R. (1999) Novel human and mouse

- homologs of *Saccharomyces cerevisiae* DNA polymerase eta, *Genomics*, **60**, 20-30, doi: 10.1006/geno.1999.5906.
56. Smith, L. A., Makarova, A. V., Samson, L., Thiesen, K. E., Dhar, A., and Bessho, T. (2012) Bypass of a psoralen DNA interstrand cross-link by DNA polymerases  $\beta$ ,  $\iota$ , and  $\kappa$  *in vitro*, *Biochemistry*, **51**, 8931-8938, doi: 10.1021/bi3008565.
  57. Minko, I. G., Harbut, M. B., Kozekov, I. D., Kozekova, A., Jakobs, P. M., Olson, S. B., Moses, R. E., Harris, T. M., Rizzo, C. J., and Lloyd, R. S. (2008) Role for DNA polymerase kappa in the processing of N2-N2-guanine interstrand cross-links, *J. Biol. Chem.*, **283**, 17075-17082, doi: 10.1074/jbc.M801238200.
  58. Ho, V., Guainazzi, A., Derkunt, S. B., Enoiu, M., and Schärer, 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.
  59. 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.
  60. 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.
  61. Takeiri, A., Wada, N. A., Motoyama, S., Matsuzaki, K., Tateishi, H., Matsumoto, K., Niimi, N., Sassa, A., Grúz, P., Masumura, K., Yamada, M., Mishima, M., Jishage, K. I., and Nohmi, T. (2014) *In vivo* evidence that DNA polymerase kappa is responsible for error-free bypass across DNA cross-links induced by mitomycin C, *DNA Rep.*, **24**, 113-121, doi: 10.1016/j.dnarep.2014.09.002.
  62. 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.
  63. Zhuo, M., Gorgun, M. F., and Englander, E. W. (2018) 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.
  64. Shao, M., Jin, B., Niu, Y., Ye, J., Lu, D., and Han, B. (2014) Association of *POLK* polymorphisms with platinum-based chemotherapy response and severe toxicity in non-small cell lung cancer Patients, *Cell Biochem. Biophys.*, **70**, 1227-1237, doi: 10.1007/s12013-014-0046-x.
  65. Goričar, K., Kovač, V., and Dolžan, V. (2014) Polymorphisms in translesion polymerase genes influence treatment outcome in malignant mesothelioma, *Pharmacogenomics*, **15**, 941-950, doi: 10.2217/pgs.14.14.
  66. Ye, J., Chu, T., Li, R., Niu, Y., Jin, B., Xia, J., Shao, M., and Han, B. (2015) Pol  $\zeta$  polymorphisms are associated with platinum based chemotherapy response and side effects among non-small cell lung cancer patients, *Neoplasma*, **62**, 833-839, doi: 10.4149/neo\_2015\_101.
  67. Goričar, K., Kovač, V., Jazbec, J., Zakotnik, B., Lamovec, J., and Dolžan, V. (2015) Translesion polymerase genes polymorphisms and haplotypes influence survival of osteosarcoma patients, *OMICS*, **19**, 180-185, doi: 10.1089/omi.2014.0159.
  68. Zheng, Y., Deng, Z., Yin, J., Wang, S., Lu, D., Wen, X., Li, X., Xiao, D., Hu, C., Chen, X., Zhang, W., Zhou, H., and Liu, Z. (2017) The association of genetic variations in DNA repair pathways with severe toxicities in NSCLC patients undergoing platinum-based chemotherapy, *Int. J. Cancer*, **141**, 2336-2347, doi: 10.1002/ijc.30921.
  69. Wang, J., Wang, X., Zhao, M., Choo, S. P., Ong, S. J., Ong, S. Y., Chong, S. S., Teo, Y. Y., and Lee, C. G. (2014) Potentially functional SNPs (pfSNPs) as novel genomic predictors of 5-FU response in metastatic colorectal cancer patients, *PLoS One*, **9**, e111694, doi: 10.1371/journal.pone.0111694.
  70. Huang, K. K., Jang, K. W., Kim, S., Kim, H. S., Kim, S.-M., Kwon, H. J., Kim, H. R., Yun, H. J., Ahn, M. J., and Park, K. U. (2016) Exome sequencing reveals recurrent REV3L mutations in cisplatin-resistant squamous cell carcinoma of head and neck, *Sci. Rep.*, **6**, 19552, doi: 10.1038/srep19552.
  71. Xu, H. L., Gao, X. R., Zhang, W., Cheng, J. R., Tan, Y. T., Zheng, W., Shu, X. O., and Xiang, Y. B. (2013) Effects of polymorphisms in translesion DNA synthesis genes on lung cancer risk and prognosis in Chinese men, *Cancer Epidemiol.*, **37**, 917-922, doi: 10.1016/j.canep.2013.08.003.
  72. Baranovskiy, A. G., Lada, A. G., Siebler, H. M., Zhang, Y., Pavlov, Y. I., and Tahirov, T. H. (2012) DNA polymerase  $\delta$  and  $\zeta$  switch by sharing accessory subunits of DNA polymerase  $\delta$ , *J. Biol. Chem.*, **287**, 17281-17287, doi: 10.1074/jbc.M112.351122.
  73. Lee, Y. S., Gregory, M. T., and Yang, W. (2014) Human Pol  $\zeta$  purified with accessory subunits is active in translesion DNA synthesis and complements Pol  $\eta$  in cisplatin bypass, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 2954-2959, doi: 10.1073/pnas.1324001111.
  74. Makarova, A. V., Stodola, J. L., and Burgers, P. M. (2012) A four-subunit DNA polymerase  $\zeta$  complex containing Pol  $\delta$  accessory subunits is essential for PCNA-mediated mutagenesis, *Nucleic Acids Res.*, **40**, 11618-11626, doi: 10.1093/nar/gks948.
  75. 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 $\zeta$  translesion synthesis complex, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**, 8191-8200, doi: 10.1073/pnas.1801149115.
  76. Adachi, M., Ijichi, K., Hasegawa, Y., Ogawa, T., Nakamura, H., Yasui, Y., Fukushima, M., and Ishizaki, K. (2008) Hypersensitivity to cisplatin after hRev3 mRNA knockdown in head and neck squamous cell carcinoma cells, *Mol. Med. Rep.*, **1**, 695-698, doi: 10.3892/mmr\_00000015.
  77. Chen, X., Zhu, H., Ye, W., Cui, Y., and Chen, M. (2019) MicroRNA-29a enhances cisplatin sensitivity in non-small cell lung cancer through the regulation of REV3L, *Mol. Med. Rep.*, **19**, 831-840, doi: 10.3892/mmr.2018.9723.
  78. Lin, X., Trang, J., Okuda, T., Stephen, B., and Howell, S. B. (2006) DNA polymerase zeta accounts for the reduced cytotoxicity and enhanced mutagenicity of cisplatin in human colon carcinoma cells that have lost DNA mismatch repair, *Clin. Cancer Res.*, **12**, 563-568, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1380.
  79. Song, L., McNeil, E. M., Ritchie, A.-M., Astell, K. R., Gourley, C., and Melton, D. W. (2017) Melanoma cells replicate through chemotherapy by reducing levels of key homologous recombination protein RAD51 and increasing

- expression of translesion synthesis DNA polymerase  $\zeta$ , *BMC Cancer*, **17**, 864, doi: 10.1186/s12885-017-3864-6.
80. Wang, H., Zhang, S.-Y., Wang, S., Lu, J., Wu, W., Weng, L., Chen, D., Zhang, Y., Lu, Z., Yang, J., Chen, Y., Zhang, X., Chen, X., Xi, C., Lu, D., and Zhao, S. (2009) REV3L confers chemoresistance to cisplatin in human gliomas: the potential of its RNAi for synergistic therapy, *Neuro Oncol.*, **11**, 790-802, doi: 10.1215/15228517-2009-015.
  81. Wang, W., Sheng, W., Yu, C., Cao, J., Zhou, J., Wu, J., Zhang, H., and Zhang, S. (2015) REV3L modulates cisplatin sensitivity of non-small cell lung cancer H1299 cells, *Oncol. Rep.*, **34**, 1460-1468, doi: 10.3892/or.2015.4121.
  82. Wu, F., Lin, X., Okuda, T., and Howell, S. B. (2004) DNA Polymerase zeta regulates cisplatin cytotoxicity, mutagenicity, and the rate of development of cisplatin resistance, *Cancer Res.*, **64**, 8029-8035, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-03-3942.
  83. Zhu, X., Zou, S., Zhou, J., Zhu, H., Zhang, S., Shang, Z., Ding, W.-Q., Wu, J., and Chen, Y. (2016) REV3L, the catalytic subunit of DNA polymerase  $\zeta$ , is involved in the progression and chemoresistance of esophageal squamous cell carcinoma, *Oncol. Rep.*, **35**, 1664-1670, doi: 10.3892/or.2016.4549.
  84. Roos, W. P., Tsaalbi-Shtylik, A., Tsaryk, R., Güvercin, F., de Wind, N., and Kaina, B., The translesion polymerase Rev3L in the tolerance of alkylating anticancer drugs, *Mol. Pharmacol.*, **76**, 927-934, doi: 10.1124/mol.109.058131.
  85. Doles, J., Oliver, T. G., Cameron, E. R., Hsu, G., Jacks, T., Walker, G. C., and Hemann, M. T. (2010) Suppression of Rev3, the catalytic subunit of pol zeta, sensitizes drug-resistant lung tumors to chemotherapy, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **107**, 20786-20791, doi: 10.1073/pnas.1011409107.
  86. Yang, L., Shi, T., Liu, F., Ren, C., Wang, Z., Li, Y., Tu, X., Yang, G., and Cheng, X. (2015) REV3L, a promising target in regulating the chemosensitivity of cervical cancer cells, *PLoS One*, **10**, e0120334, doi: 10.1371/journal.pone.0120334.
  87. Xie, K., Doles, J., Hemann, M. T., and Walker, G. C. (2010) Error-prone translesion synthesis mediates acquired chemoresistance, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 20792-20797, doi: 10.1073/pnas.1011412107.
  88. Gu, C., Luo, J., Lu, X., Tang, Y., Ma, Y., Yun, Y., Cao, J., Cao, J., Huang, Z., and Zhou, X. (2019) REV7 confers radioresistance of esophagus squamous cell carcinoma by recruiting PRDX2, *Cancer Sci.*, **110**, 962, doi: 10.1111/cas.13946.
  89. Okina, S., Yanagisawa, N., Yokoyama, M., Sakurai, Y., Numata, Y., Umezawa, A., Higashihara, M., and Murakumo, Y. (2015) High expression of REV7 is an independent prognostic indicator in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, *Int. J. Hematology*, **102**, 662-669, doi: 10.1007/s12185-015-1880-3.
  90. 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.
  91. 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  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\eta$ ,  $\iota$ ,  $\kappa$ , and REV1, *J. Mol. Biol.*, **404**, 34-44, doi: 10.1016/j.jmb.2010.09.015.
  92. 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.
  93. Lin, X., Okuda, T., Trang, J., and Howell, S. B. (2006) Human REV1 modulates the cytotoxicity and mutagenicity of cisplatin in human ovarian carcinoma cells, *Mol. Pharmacol.*, **69**, 1748-1754, doi: 10.1124/mol.105.020446.
  94. Okuda, T., Lin, X., Trang, J., and Howell, S. B. (2005) Suppression of hREV1 expression reduces the rate at which human ovarian carcinoma cells acquire resistance to cisplatin, *Mol. Pharmacol.*, **67**, 1852-1860, doi: 10.1124/mol.104.010579.
  95. Rusz, O., Pál, M., Szilágyi, É., Rovó, L., Varga, Z., Tomisa, B., Fábrián, G., Kovács, L., Nagy, O., Mózes, P., Reisz, Z., Tiszlavicz, L., Deák, P., and Kahán, Z. (2017) The expression of checkpoint and DNA repair genes in head and neck cancer as possible predictive factors, *Pathol. Oncol. Res.*, **23**, 253-264, doi: 10.1007/s12253-016-0088-z.
  96. Actis, M. L., Ambaye, N. D., Evison, B. J., Shao, Y., Vanarotti, M., Inoue, A., McDonald, E. T., Kikuchi, S., Heath, R., Hara, K., Hashimoto, H., and Fujii, N. (2016) Identification of the first small-molecule inhibitor of the REV7 DNA repair protein interaction, *Bioorg. Med. Chem.*, **24**, 4339-4346, doi: 10.1016/j.bmc.2016.07.026.
  97. Coggins, G. E., Maddukuri, L., Penthala, N. R., Hartman, J. H., Eddy, S., Ketkar, A., Crooks, P. A., and Eoff, R. L. (2013) N-aroyl indole thiobarbituric acids as inhibitors of DNA repair and replication stress response polymerases, *ACS Chem. Biol.*, **8**, 1722-1729, doi: 10.1021/cb400305r.
  98. Dash, R. C., Ozen, Z., McCarthy, K. R., Chatterjee, N., Harris, C. A., Rizzo, A. A., Walker, G. C., Korzhnev, D. M., and Hadden, M. K. (2019) Virtual pharmacophore screening identifies small-molecule inhibitors of the Rev1-CT/RIR protein-protein interaction, *Chem. Med. Chem.*, **14**, 1610-1617, doi: 10.1002/cmcd.201900307.
  99. Dash, R. C., Ozen, Z., Rizzo, A. A., Lim, S., Korzhnev, D. M., and Hadden, M. K. (2018) Structural approach to identify a lead scaffold that targets the translesion synthesis polymerase Rev1, *J. Chem. Inf. Model.*, **58**, 2266-2277, doi: 10.1021/acs.jcim.8b00535.
  100. Ozen, Z., Dash, R. C., McCarthy, K. R., Chow, S. A., Rizzo, A. A., Korzhnev, D. M., and Hadden, M. K. (2018) Small molecule scaffolds that disrupt the Rev1-CT/RIR protein-protein interaction, *Bioorg. Med. Chem.*, **26**, 4301-4309, doi: 10.1016/j.bmc.2018.07.029.
  101. Sail, V., Rizzo, A. A., Chatterjee, N., Dash, R. C., Ozen, Z., Walker, G. C., Korzhnev, D. M., and Hadden, M. K. (2017) Identification of small molecule translesion synthesis inhibitors that target the Rev1-CT/RIR protein-protein interaction, *ACS Chem. Biol.*, **12**, 1903-1912, doi: 10.1021/acscchembio.6b01144.
  102. Vanarotti, M., Evison, B. J., Actis, M. L., Inoue, A., McDonald, E. T., Shao, Y., Heath, R. J., and Fujii, N. (2018) Small-molecules that bind to the ubiquitin-binding motif of REV1 inhibit REV1 interaction with K164-monoubiquitinated PCNA and suppress DNA damage tolerance, *Bioorg. Med. Chem.*, **26**, 2345-2353, doi: 10.1016/j.bmc.2018.03.028.
  103. Wojtaszek, J. L., Chatterjee, N., Najeeb, J., Ramos, A., Lee, M., Bian, K., Xue, J. Y., Fenton, B. A., Park, H., Li, D., Hemann, M. T., Hong, J., Walker, G. C., and Zhou, P. (2019) A small molecule targeting mutagenic translesion synthesis improves chemotherapy, *Cell*, **178**, 152-159, doi: 10.1016/j.cell.2019.05.028.

104. Yamanaka, K., Dorjsuren, D., Eoff, R. L., Egli, M., Maloney, D. J., Jadhav, A., Simeonov, A., Stephen, R., and Lloyd, R. S. (2012) A comprehensive strategy to discover inhibitors of the translesion synthesis DNA polymerase  $\kappa$ , *PLoS One*, **7**, e45032, doi: 10.1371/journal.pone.0045032.
105. Zafar, M. K., Maddukuri, L., Ketkar, A., Penthala, N. R., Reed, M. R., Eddy, S., Crooks, P. A., and Eoff, R. L. (2018) A small-molecule inhibitor of human DNA polymerase  $\eta$  potentiates the effects of cisplatin in tumor cells, *Biochemistry*, **57**, 1262-1273, doi: 10.1021/acs.biochem.7b01176.
106. 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.
107. Lakhin, A. V., Kazakov, A. A., Makarova, A. V., Pavlov, Y. I., Efremova, A. S., Shram, S. I., Tarantul, V. Z., and Gening, L. V. (2012) Isolation and characterization of high affinity aptamers against DNA polymerase  $\iota$ , *Nucleic Acids Ther.*, **22**, 49-57, doi: 10.1089/nat.2011.0324.
108. Zafar, M. K., and Eoff, R. L. (2017) Translesion DNA synthesis in cancer: molecular mechanisms and therapeutic opportunities, *Chem. Res. Toxicol.*, **30**, 1942-1955, doi: 10.1021/acs.chemrestox.7b00157.
109. Choi, J.-S., Kim, S., Motea, E., and Berdis, A. (2017) Inhibiting translesion DNA synthesis as an approach to combat drug resistance to DNA damaging agents, *Oncotarget*, **20**, 40804-40816, doi: 10.18632/oncotarget.17254.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Quinet, A., Tirman, S., Jackson, J., Šviković, S., Lemaçon, D., Carvajal-Maldonado, D., González-Acosta, D., Vessoni, A. T., Cybulla, E., Wood, M., Tavis, S., Batista, L. F. Z., Méndez, J., Sale, J. E., and Vindigni, A. (2020) PRIMPOL-mediated adaptive response suppresses replication fork reversal in BRCA-deficient cells, *Mol. Cell*, **77**, 461-474, doi: 10.1016/j.molcel.2019.10.008.
114. Hatano, Y., Tamada, M., Matsuo, M., and Hara, A. (2020) Molecular trajectory of BRCA1 and BRCA2 mutations, *Front Oncol.*, **10**, 361, doi: 10.3389/fonc.2020.00361.
115. Tokarsky, E. J., Wallenmeyer, P. C., Phi, K. K., and Suo, Z. (2017) Significant impact of divalent metal ions on the fidelity, sugar selectivity, and drug incorporation efficiency of human primPol, *DNA Rep.*, **49**, 51-59, doi: 10.1016/j.dnarep.2016.11.003.
116. Liu, J., Lee, W., Jiang, Z., Chen, Z., Jhunjunwala, S., Haverty, P. M., Gnad, F., Guan, Y., Gilbert, H. N., Stinson, J., Klijn, C., Guillory, J., Bhatt, D., Vartanian, S., Walter, K., Chan, J., Holcomb, T., Dijkgraaf, P., Johnson, S., Koeman, J., Minna, J. D., Gazdar, A. F., Stern, H. M., Hoeflich, K. P., Wu, T. D., Settleman, J., de Sauvage, F. J., Gentleman, R. C., Neve, R. M., Stokoe, D., Modrusan, Z., Seshagiri, S., Shames, D. S., and Zhang, Z. (2012) Genome and transcriptome sequencing of lung cancers reveal diverse mutational and splicing events, *Genome Res.*, **22**, 2315-2327, doi: 10.1101/gr.140988.112.
117. Díaz-Talavera, A., Calvo, P. A., González-Acosta, D., Díaz, M., Sastre-Moreno, G., Blanco-Franco, L., Guerra, S., Martínez-Jiménez, M. I., Méndez, J., and Blanco, L. (2019) A cancer-associated point mutation disables the steric gate of human PrimPol, *Sci. Rep.*, **9**, 1121, doi: 10.1038/s41598-018-37439-0.
118. Taylor, M. R. G., and Yeeles, J. T. P. (2018) The initial response of a eukaryotic replisome to DNA damage, *Mol. Cell*, **70**, 1067-1080, doi: 10.1016/j.molcel.2018.04.022.
119. Lopes, M., Foiani, M., and Sogo, J. M. (2006) Multiple mechanisms control chromosome integrity after replication fork uncoupling and restart at irreparable UV lesions, *Mol. Cell*, **21**, 15-27, doi: 10.1016/j.molcel.2005.11.015.
120. Svoboda, D. L., and Vos, J. M. (1995) Differential replication of a single, UV-induced lesion in the leading or lagging strand by a human cell extract: fork uncoupling or gap formation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 11975-11979, doi: 10.1073/pnas.92.26.11975.
121. Veaute, X., Mari-Giglia, G., Lawrence, C. W., and Sarasin, A. (2000) UV lesions located on the leading strand inhibit DNA replication but do not inhibit SV40 T-antigen helicase activity, *Mutat. Res.*, **459**, 19-28, doi: 10.1016/s0921-8777(99)00052-x.
122. Elvers, I., Johansson, F., Groth, P., Erixon, K., and Helleday, T. (2011) UV stalled replication forks restart by re-priming in human fibroblasts, *Nucleic Acids Res.*, **39**, 7049-7057, doi: 10.1093/nar/gkr420.
123. Hedglin, M., and Benkovic, S. J. (2017) Eukaryotic translesion DNA synthesis on the leading and lagging strands: unique detours around the same obstacle, *Chem. Rev.*, **117**, 7857-7877, doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00046.
124. Schiavone, D., Jozwiakowski, S. K., Romanello, M., Guillaud, G., Guillian, T. A., Bailey, L. J., Sale, J. E., and Doherty, A. J. (2016) PrimPol is required for replicative tolerance of G quadruplexes in vertebrate cells, *Mol. Cell*, **61**, 161-169, doi: 10.1016/j.molcel.2015.10.038.
125. Pilzecker, B., Buoninfante, O. A., Pritchard, C., Blomberg, O. S., Huijbers, I. J., van den Berk, P. C. M., and Jacobs, H. (2016) PrimPol prevents APOBEC/AID family mediated DNA mutagenesis, *Nucleic Acids Res.*, **44**, 4734-4744, doi: 10.1093/nar/gkw123.
126. Han, T., Goralski, M., Capota, E., Padrick, S. B., Kim, J., Xie, Y., and Nijhawan, D. (2016) The anti-tumor toxin CD437 is a direct inhibitor of DNA polymerase  $\alpha$ , *Nat. Chem. Biol.*, **12**, 511-515, doi: 10.1038/nchembio.2082.
127. Abdel-Samad, R., Aouad, P., Gali-Muhtasib, H., Sweidan, Z., Hmadi, R., Kadara, H., D'Andrea, E. L., Fucci, A., Pisano, C., and Darwiche, N. (2018) Mechanism of action of the atypical retinoid ST1926 in colorectal cancer: DNA damage and DNA polymerase  $\alpha$ , *Am. J. Cancer Res.*, **8**, 39-55.

**TRANSLESION SYNTHESIS AND RE-INITIATION  
OF DNA SYNTHESIS IN CHEMOTHERAPY RESISTANCE****Review**

**E. S. Shilkin<sup>1</sup>, E. O. Boldinova<sup>1</sup>, A. D. Stolyarenko<sup>1</sup>, R. I. Goncharova<sup>2</sup>,  
R. N. Chuprov-Netochin<sup>3</sup>, M. P. Smal<sup>2\*</sup>, and A. V. Makarova<sup>1\*</sup>**

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

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

<sup>3</sup> *Moscow Institute of Physics and Technology, 141701 Dolgoprudny, Moscow Region, Russia*

Received April 16, 2020

Revised June 26, 2020

Accepted June 26, 2020

Many chemotherapy drugs block tumor cell division by damaging DNA. DNA polymerases eta (Pol  $\eta$ ), iota (Pol  $\iota$ ), kappa (Pol  $\kappa$ ), REV1 of the Y-family and zeta (Pol  $\zeta$ ) of the B-family efficiently incorporate nucleotides opposite a number of DNA lesions during translesion DNA synthesis. Primase-polymerase PrimPol and the Pol  $\alpha$ -primase complex reinitiate DNA synthesis downstream of the damaged sites using their DNA primase activity. These enzymes can decrease the efficacy of chemotherapy drugs, contribute to the survival of tumor cells and to the progression of malignant diseases. DNA polymerases are promising targets for increasing the effectiveness of chemotherapy, and mutations and polymorphisms in some DNA polymerases can serve as additional prognostic markers in a number of oncological disorders.

*Keywords:* translesion DNA synthesis, DNA lesions, resistance to chemotherapy drugs