

ВОВЛЕЧЕННОСТЬ ГЕНОВ БЕЛКОВ BRCA1-АССОЦИИРОВАННОГО КОМПЛЕКСА НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ГЕНОМНОМ (BASC) В РАЗВИТИЕ МНОГОФАКТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ

© 2021 г. Н. П. Бабушкина^а, *, А. Е. Постригань^а, А. Н. Кучер^а

^аНаучно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634050 Россия

*e-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 12.08.2020 г.

После доработки 05.09.2020 г.

Принята к публикации 07.09.2020 г.

Генетическая компонента многофакторных заболеваний интенсивно изучается на протяжении многих лет, но до сих пор в этой области остается очень много вопросов. В последние годы появились исследования в области “менделевского кода” — гипотезы, постулирующей существование связи между менделевскими (моногенными) и многофакторными патологиями: полиморфные варианты в генах менделевских заболеваний могут оказаться значимыми для многофакторных патологий, в которых задействованы те же биохимические пути. В настоящем обзоре через призму гипотезы “менделевского кода” представлен взгляд на группу генов, которые могут оказаться перспективными генами-кандидатами широкого спектра патологических состояний, а именно, генов белков систем репарации ДНК. В качестве примера рассмотрены белки BRCA1-ассоциированного комплекса наблюдения за геномом (BASC). Обсуждаются основные функции белков этого комплекса в процессах репарации двухцепочечных разрывов ДНК (ATM, MRE11, NBN, RAD50, BRCA1, BLM) и мисматч-репарации (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, RF-C, PCNA); вовлеченность этих белков в функционирование митохондрий; участие белков BASC в развитии адаптивного иммунного ответа. В 13 (из 16) генах белков комплекса BASC уже известны мутации, приводящие к моногенным заболеваниям, а 11 ассоциированы с многофакторными заболеваниями или отдельными биологическими процессами. Общность патогенетически значимых признаков у больных с мутациями во многих генах белков комплекса BASC и у больных с тяжелыми комбинированными иммунодефицитами позволяет предполагать участие полиморфных вариантов в генах белков систем репарации ДНК в развитии многофакторных заболеваний, вероятно, из-за вовлечения в процессы иммунного ответа. Плейотропные эффекты данных генов указывают на возможность их участия в развитии различных состояний организма — как в норме, так и при патологии.

Ключевые слова: менделевский код, гены белков репарации ДНК, BASC, SNP, многофакторная патология

DOI: 10.31857/S0026898421020038

“МЕНДЕЛЕВСКИЙ КОД” МНОГОФАКТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Многофакторные заболевания составляют основную проблему здравоохранения во всем мире, поэтому формирование новых стратегий профилактики и лечения широко распространенных патологий по-прежнему находится в фокусе внимания исследователей. Наследственная компонента таких болезней сложна, поэтому генетические исследования в этой области актуальны и в настоящее время, хотя подходы к ее изучению с течением времени существенно меняются.

В последние годы значительный интерес вызывает гипотеза менделевского кода, согласно которой существует связь между менделевскими и многофакторными патологиями: многие из частых вариантов, вносящих свой вклад в формирование сложно наследуемых заболеваний, локализованы в генах, причинных для моногенных патологий [1]. Фенотипические эффекты мутаций, приводящих к синдромальной либо моногенной патологии, чрезвычайно сильны, в то время как полиморфные варианты приносят слабые эффекты, модифицируемые как факторами внешней среды, так и генетическим фоном. Поэтому

Сокращения: GWAS — полногеномные ассоциативные исследования (Genome-Wide Association Studies); BASC — BRCA1-ассоциированный комплекс наблюдения за геномом (BRCA1-associated genome surveillance complex).

полиморфные варианты в генах менделевских заболеваний могут оказаться значимыми для многофакторных патологий, в которых задействованы те же биохимические пути. Эта идея получила подтверждение и развитие в ряде исследований. Так, например, показано, что более 23% генов, мутации в которых приводят к высокопенетрантным менделевским заболеваниям, ассоциированы и с многофакторной патологией, причем значения OR для рискованных вариантов таких генов выше, чем для рискованных вариантов генов, не приводящих к моногенным заболеваниям, но ассоциированных с многофакторными [2]. Известно, что проведение полногеномных ассоциативных исследований (Genome-Wide Association Studies, GWAS) позволяет выявить замены в непосредственной близости от генов менделевских заболеваний, причем фенотипические проявления изучаемых сложно наследуемых патологий частично перекрываются с проявлениями моногенных заболеваний [3].

Взгляд через призму гипотезы менделевского кода может дать второе дыхание “кандидатному” подходу в изучении генетической компоненты многофакторной патологии. Наше внимание привлекла группа генов белков систем репарации ДНК. Нарушение процессов репарации ДНК приводит к возникновению целого ряда моногенных и онкологических заболеваний [4, 5]. Вовлеченность полиморфизма генов систем репарации ДНК в развитие патологических состояний разной этиологии в настоящее время активно исследуется, но может ли оно считаться достаточно изученным? Основное внимание сосредоточено на выявлении роли генов систем репарации ДНК в развитии онкопатологии. Известно, что мутации в некоторых генах белков различных систем репарации ДНК обуславливают развитие ряда наследственных онкозаболеваний. Полиморфные варианты в генах этой системы ассоциированы с онкопатологией, чувствительностью к воздействию химических веществ и радиации. Изучение именно этих феноменов чаще всего включает и вовлеченность генетического полиморфизма данных систем генов [5]. Вместе с тем, в единичных исследованиях (в том числе и в GWAS) показано участие полиморфизма генов систем репарации в формировании предрасположенности к широкому спектру сложно наследуемых патологий, таких как заболевания сердечно-сосудистой системы [6–9], психические [10, 11], метаболические [12], иммунологические [13–15] и другие нарушения.

В репарации ДНК участвуют сотни белков. Согласно “GenOntology” в процессы репарации ДНК у человека вовлечены продукты 511 генов (GO: 0006281, фильтры “Homo sapiens”, “experimental evidence”, “UniProt”) [16]. Белки систем репарации образуют, как правило, мультибелковые комплексы, позволяющие исправлять те или

иные повреждения ДНК, а также комплексы вне “своих” систем репарации [17, 18]. В настоящем обзоре рассмотрено участие полиморфных вариантов генов белков BRCA1-ассоциированного комплекса наблюдения за геномом (BASC) в формировании предрасположенности к многофакторной патологии. Мультибелковый комплекс BASC содержит опухолевые супрессоры и белки репарации повреждений ДНК – BRCA1, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, RF-C, PCNA, ATM, BLM, MRE11, NBN, RAD50. Комплекс BASC представляет собой динамичную систему, меняющую свой состав как на протяжении клеточного цикла, так и в пределах субклеточных доменов. Белки этого комплекса (рис. 1) участвуют в качестве компонентов в различных системах репарации, а также способны формировать небольшие стабильные субкомплексы, независимые от BRCA1 [19].

БЕЛКИ КОМПЛЕКСА BASC И РЕПАРАЦИЯ ДВУХЦЕПОЧНЫХ РАЗРЫВОВ ДНК

Сразу после возникновения двухцепочечного повреждения ДНК близлежащий гистон H2AX очень быстро фосфорилируется (киназой ATM или другими киназами этого семейства), образуя форму gH2AX [20]. Фосфорилирование гистона необходимо для координации сборки репарационного комплекса, а также для дополнительного привлечения необходимых ферментов [21–27]. Нибрин (NBN) в составе комплекса MRN (включающего белки MRE11, RAD50 и NBN) связывается с gH2AX и с ATM, что способствует накоплению факторов репарации ДНК в хроматине, окружающем повреждение, активируя тем самым процесс репарации двухцепочечных разрывов ДНК [28–30]. Комплекс MRN является единственным сенсором активации ATM при дисфункции теломер [31]. Он играет центральную роль в активации ATM-киназы в сайтах двухцепочечных разрывов ДНК [32].

Протеинкиназа ATM, входящая в семейство киназ P13/P14, играет важную роль в путях передачи сигнала о двухцепочечных разрывах в ДНК высших эукариот. ATM опосредованно контролирует наличие двухцепочечных разрывов ДНК через индуцированные ими изменения в структуре хроматина [33]. Белок ATM может находиться как в ядре, так и в цитоплазме, в том числе в пероксисомах, везикулах и митохондриях. Киназа ATM имеет сотни мишеней в целом ряде сигнальных путей, участвующих в поддержании клеточного и окислительно-восстановительного гомеостаза, регуляции митохондриальных функций [34–36]. Предполагается, что в ответ на появление двухцепочечных разрывов ДНК ATM активируется с помощью двух независимых путей, вовлекающих TP53BP1, с одной стороны, и NBN, с другой [37]. Кроме того, ATM может активиро-

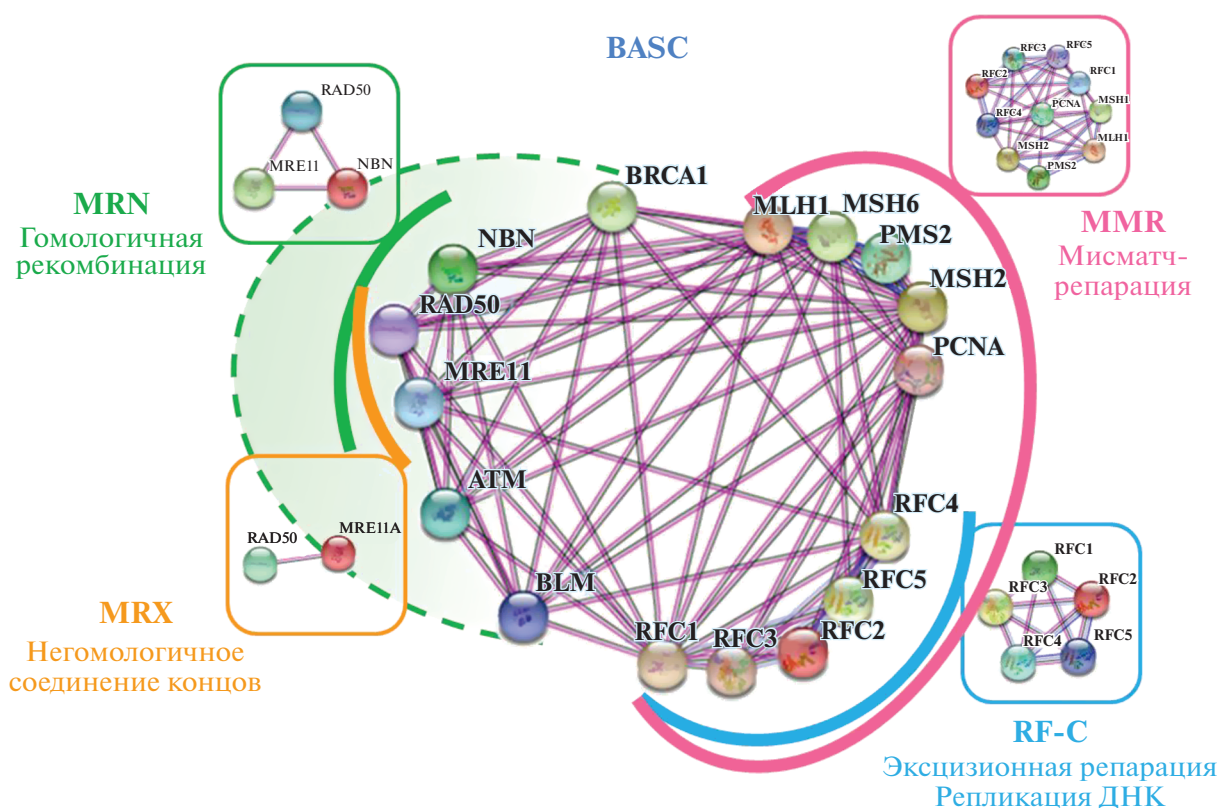


Рис. 1. Комплекс BASC. Сеть построена с помощью on-line ресурса STRING v:11.0; линии, соединяющие белки в сети, отображают экспериментально доказанные взаимодействия, колокализацию и коэкспрессию. Помимо комплекса **BASC** указанные белки включены в такие белковые комплексы (все белковые комплексы выделены подчеркиванием), как **MRN** (MRE11, RAD50, NBN), **MRX** (MRE11, RAD50), **RF-C** (RFC1, RFC2, RFC3, RFC4, RFC5), **MMR** (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, PCNA и **RF-C**). Наряду с BRCA1, ATM и BLM, белковые комплексы **MRN** и **MRX** участвуют в процессах гомологичной рекомбинации; **MRX** и ATM — в процессах нехомологичного соединения концов. Гетеропентамер **RF-C**, а также PCNA вовлечены в репликацию ДНК и эксцизионную репарацию. Комплекс **MMR** осуществляет мисматч-репарацию.

ваться в митохондриях в ответ на окислительный стресс независимо от клеточного ответа на повреждения ДНК, на одноцепочечные разрывы ДНК, на изменения структуры хроматина [38–41]. Мутации в гене *ATM* приводят к возникновению атаксии-телеангиэктазии (табл. 1), для которой, помимо основных нейродегенеративных нарушений, характерны сосудистые изменения, а также частые респираторные инфекции. Описаны ассоциации вариантов гена *ATM* с долгожительством [42, 43], шизофренией [10], коронарным атеросклерозом, сахарным диабетом [6, 44], инсулинорезистентностью [45] и ответом на терапию метформином больных сахарным диабетом типа 2 [46–48].

Комплекс MRN, состоящий из белков MRE11, NBN и RAD50, участвует не только в репарации двухцепочечных разрывов ДНК, но связан и с формированием теломер и проверкой поврежденных ДНК [49]. Этот комплекс вовлечен в сигнальные пути, опосредующие развитие врожденного иммунитета [50]. Мутации в гене *NBN* (*NBS1*)

приводят к синдрому хромосомных поломок Ниймегена, в гене *RAD50* — к заболеванию, подобному синдрому Ниймегена (Nijmegen breakage syndrome-like disorder) (табл. 1). При этом полиморфные варианты гена *NBN* ассоциированы с аутоиммунными заболеваниями [13], нарушениями метаболизма [12] и процессами старения [51]. Варианты гена *RAD50* ассоциированы с бронхальной астмой [14, 52, 53] и сердечно-сосудистой патологией [54]. Мутации гена *MRE11* описаны при ATLD1 (Ataxia-telangiectasia-like disorder 1, заболевание (тип 1), сходное с атаксией-телеангиэктазией) (табл. 1) [56, 57], а ассоциации вариантов этого гена — с инфарктом миокарда [7], иммунным старением Т-клеток [58].

Для эффективной передачи сигнала через MRN и ATM требуется еще целый ряд факторов, в том числе TP53BP1 и BRCA1, присутствие которых в комплексе определяет путь, по которому пойдет репарация двухцепочечных разрывов ДНК — гомологичной рекомбинации (HR), опосредуемой BRCA1, или нехомологичного воссоединения кон-

Таблица 1. Моногенные заболевания, вызываемые мутациями в генах белков комплекса BASC

Тип репарации ДНК	Ген	Менделеевское заболевание/синдром	OMIM*
Репарация двухцепочечных разрывов ДНК (гомологичная рекомбинация, нехомологичное соединение концов)	<i>ATM</i>	Атаксия телеангиоэктазия	208900
	<i>NBN (NBS1)</i>	Синдром хромосомных поломок Ниймегена	251260
	<i>RAD50</i>	Заболевание, подобное синдрому Ниймегена	613078
	<i>MRE11</i>	ATLD1 (Ataxia-telangiectasia-like disorder 1, заболевание (тип 1), подобное атаксии-телеангиоэктазии)	604391
Гомологичная рекомбинация	<i>BRCA1</i>	Наследственный рак молочной железы и яичников (familial breast-ovarian cancer-1, BROVCA1)	604370
		Рак поджелудочной железы (Pancreatic cancer, susceptibility to 4)	614320
		Анемия Фанкони (Fanconi anemia, complementation group S), группа комплементации S	617883
	<i>BLM</i>	Синдром Блума	210900
Мисматч-репарация	<i>MLH1</i>	Синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак типа 2)	609310
		Синдром Туркота (синдромальный рак мисматч-репарации, сочетание колоректального полипоза и первичных опухолей ЦНС)	276300
		Синдром Муира–Торре (Muir–Torre syndrome, MRTES)	158320
	<i>PMS2</i>	Синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак типа 4)	614337
		Синдром Туркота (синдромальный рак мисматч-репарации, сочетание колоректального полипоза и первичных опухолей ЦНС)	276300
	<i>MSH2</i>	Синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак типа 1)	120435
		Синдром Туркота (синдромальный рак мисматч-репарации, сочетание колоректального полипоза и первичных опухолей ЦНС)	276300
		Синдром Муира–Торре (Muir–Torre syndrome, MRTES)	158320
	<i>MSH6</i>	Синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак типа 5)	614350
		Синдром Туркота (синдромальный рак мисматч-репарации, сочетание колоректального полипоза и первичных опухолей ЦНС)	276300
		Наследственный рак эндометрия	608089
	<i>RFC1</i>	Церебеллярная атаксия, невропатия и синдром вестибулярной арефлексии	614575
Мисматч-репарация, эксцизионная репарация	<i>RFC2</i>	Локализован в регионе делеции при синдроме Вильямса (<i>RFC2</i> – один из 28 генов в этом регионе)	194050
	<i>PCNA</i>	ATLD2 (Ataxia-telangiectasia-like disorder 2), подобное атаксии-телеангиэктазии заболевание типа 2	615919

Примечание. Описаны также мутации в генах *MLH1*, *MSH2*, *NBN*, *RAD50* (см. [55]), приводящие к синдромам дефицита антител IgAD и CVID, но не включенные в OMIM.

цов (NHEJ), опосредуемого TP53BP1 [59, 60]. BRCA1 — ядерный фосфопротеин, играющий важную роль в поддержании геномной стабильности в целом и в качестве опухолевого супрессора. Функции BRCA1 чрезвычайно разнообразны: он взаимодействует с компонентами гистондеацетилазного комплекса, обуславливая участие этого фермента в процессах транскрипции, репарации ДНК и рекомбинации [61]; участвует в сборке митотического веретена деления [62]. Связываясь с RAD50, BRCA1 блокирует экзонуклеазную активность MRN-комплекса [63, 64]. Из всех генов белков комплекса BASC, *BRCA1* изучается наиболее активно — мутации в этом гене ответственны примерно за 40% случаев наследственного рака молочной железы и более чем за 80% случаев наследственного рака молочной железы и яичников (табл. 1) [4, 5]. Полиморфизм гена *BRCA1* ассоциирован с характером воспалительного ответа [5, 65].

Один из компонентов системы гомологичной рекомбинации — продукт гена *BLM*, взаимодействует с топоизомеразой 3 α и двумя геликазами того же подсемейства, что и *BLM* (DExH-боксы-содержащие ДНК- и РНК-геликазы). *BLM* обладает ДНК-зависимой АТРазной и ДНК-геликазной активностью, вовлечен в процессы рекомбинации, репарации, репликации, сегрегации сестринских хроматид в митозе, участвует в разрешении структуры Холлидея и расплетании G-квадруплексов, в опосредованном рекомбинацией удлинении теломер, регуляции экспрессии генов [66–69]. Мутации в этом гене вызывают развитие синдрома Блума (табл. 1), который характеризуется слишком высокой частотой рекомбинации гомологичных хромосом и сестринских хроматид [70, 71]. Влияя на жизнеспособность клеток и апоптоз, *BLM* участвует в прогрессии катаракты [72]. На мышинной модели показано, что *BLM* обеспечивает правильное развитие и функционирование В-лимфоцитов различных подтипов [73]. Показано участие *BLM* в патогенезе колоректального рака и рака предстательной железы [74, 75].

Следует отметить существование ассоциации полиморфных вариантов в генах *NBN*, *MRE11*, *RAD50*, *ATM*, *BRCA1* и *BLM* с различными онкологическими заболеваниями [5, 67, 76–85].

БЕЛКИ КОМПЛЕКСА BASC И МИСМАТЧ-РЕПАРАЦИЯ

Еще один комплекс, ассоциированный с BASC, представлен белками весьма сложной системы пострепликативной мисматч-репарации ДНК (MMR). Основная роль этого комплекса (включающего как минимум 20 белков) заключается в устранении ошибок, связанных с репликацией ДНК (кроме таких мисматчей, как G/T, G/G и A/C, мишенями этой системы служат так-

же и Об-метилгуанин, спаренный с С или Т, межцепочечные сшивки CpG, вызванные действием цисплатина, индуцированные УФ-светом фотопродукты, пуриновые аддукты бензпирена, производные аминифлуорена, 8-оксигуанин, инсерции и делеции) [86]. Кроме того, MMR ингибирует рекомбинацию между неидентичными последовательностями и влияет на многие процессы, связанные с метаболизмом ДНК, включая передачу сигналов о повреждении ДНК, экспансию тринуклеотидных повторов, переключения синтеза классов иммуноглобулинов, соматическую гипермутабельность [87]. MMR, по-видимому, играет двойную роль в ответе на повреждения ДНК (непосредственно мисматч-репарация и передача сигнала о повреждении ДНК), а также вовлечена в активацию индукции апоптоза [88]. В экспериментах *in vivo* показано, что MMR опосредует клеточную реакцию на дисфункцию теломер через ослабление индукции белка p21 [89].

Мисматчи опознаются и связываются субъединицами MutS, представляющими собой гетеродуплексы трех типов: комплекс MutS α , образуемый белками MSH2 и MSH6, распознает преимущественно одиночные мисматчи и небольшие инсерции/делеции; комплекс MutS β (MSH2/MSH3), связывающий протяженные инсерции/делеции; и комплекс MutS γ (MSH4/MSH5), участвующий в процессе мейотической рекомбинации [90–93]. С MutS связывается субъединица MutL, также представленная несколькими гетеродимерными формами: MutL α , MutL β , MutL γ . Белки MLH1 и PMS2 формируют субъединицу MutL α . Показаны физические взаимодействия MutL α с ДНК-полимеразой III, которая присоединяется к участку репарации. MLH1 может также образовывать гетеродимеры с MLH3, формируя субъединицу MutL γ , участвующую в процессе мейоза. PMS2 и MLH3 обладают слабой эндонуклеазной активностью, критичной для функционирования субъединицы MutL. PMS2 не может разрезать метилированную ДНК, поэтому, вероятно, таким путем могут исправляться только *de novo* нарушения, однако в клетках человека это пока не доказано [17, 18, 93, 94]. MLH1 в комплексе с PMS1 (MutL β) или PMS2 подавляют гомологичную рекомбинацию, особенно когда это касается коротких гомологичных отрезков ДНК. MutL-комплекс человека к тому же защищает от формирования геномных перестроек, участвуя в процессах, не имеющих отношения непосредственно к мисматч-репарации [95]. Так PMS2 принимает участие в сперматогенезе [96]. Мутации в генах *MLH1*, *MLH3*, *PMS2*, *PMS1*, *MSH2*, *MSH6* могут быть причиной некоторых наследственных онкологических заболеваний (табл. 1), таких как синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак) и синдром Туркота (синдромальный рак мисматч-репарации, синдром полипозной опухоли

мозга) [4, 97–101]. Мутации в *MLH1* и *MSH2* могут быть причиной синдрома Muir–Torre (MRTES), в *MLH1*, *MLH3*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6* – рака эндометрия [97, 102–105]. Показаны ассоциации полиморфных вариантов этих генов и при других онкозаболеваниях [5, 106–111]. Кроме того, выявлены ассоциации полиморфных вариантов генов *MLH1* и *PMS2* с продолжительностью жизни [112, 113]. Описаны мутации в гене *MSH5*, приводящие к преждевременному угасанию функции яичников [114, 115], ассоциации полиморфных вариантов с *IGAD1* (дефицит IgA) [116]. Ген *MSH4* ассоциирован с мужским бесплодием [117]. На мышинной модели показано, что дефицит *MSH2* приводит к общегеномному увеличению степени метилирования гистона H3 [118].

Немаловажную роль в мисматч-репарации играет еще один белковый комплекс – репликативный фактор C (RF-C), обладающий АТФазной активностью в присутствии ДНК и ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA). RF-C представляет собой гетеропентамер, субъединицы которого кодируются генами *RFC1*, *RFC2*, *RFC3*, *RFC4*, *RFC5* [119]. RF-C взаимодействует с 5'-концом последовательности ДНК, затем связывает PCNA, опосредуя его посадку на ДНК. PCNA необходим для сборки комплекса репликации, он стабилизирует комплекс матричной ДНК и ДНК-полимеразы (дельта или эpsilon), что обеспечивает процессивный синтез ДНК [120]. PCNA может связывать также ряд белков (лигазу 1, метилтрансферазу, флэп-эндонуклеазу 1 и т.д.), привлекая их, при необходимости, к репликативному комплексу, он вовлечен в поддержание жизнеспособности пролиферирующих клеток [121–123]. Эндонуклеазная активность MutL α активируется PCNA [124]. RF-C принимает участие в процессах репликации, эксцизионной репарации нуклеотидов, мисматч-репарации, поддержании стабильности теломер [125–127]. Полиморфизм генов *PCNA*, *RFC1*, *RFC2*, *RFC3*, *RFC4*, *RFC5* активно изучается при онкопатологиях [5, 119, 128–130]. Экспансия пентануклеотидного повтора в гене *RFC1* приводит к аутосомно-рецессивной позднего возраста мозжечковой атаксии (табл. 1) [131]. Выявлена ассоциация полиморфного варианта в гене *RFC1* с иммунологическими реакциями [132]. Ген *RFC2* локализован в участке делеции при синдроме Вильямса (табл. 1) [133, 134]. Мутации в гене *PCNA* приводят к развитию ATLD2 (табл. 1) – заболеванию, сходному с атаксией-телеангиэктазией [135]. Уровень PCNA активно используется в качестве белкового маркера пролиферирующих клеток, поэтому изменение его уровня при различных патологиях и в модельных системах отмечено во многих работах (см. [5] и ссылки там). Показана вовлеченность PCNA в патогенез болезни Паркинсона [136, 137].

ГЕНЫ БЕЛКОВ КОМПЛЕКСА BASC И МНОГОФАКТОРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

В настоящее время нет достаточно убедительных доказательств участия большинства генов белков этого функционального класса в развитии многофакторной патологии, хотя в этой области накоплено уже немало данных. А. Ciccia и S.J. Elledge, рассматривая 40 синдромов, вызываемых мутациями более чем в 80 генах, пришли к выводу, что дефекты в репарации ДНК в первую очередь влияют на гомеостаз нервной, иммунной и репродуктивной систем, они также могут привести к преждевременному старению или предрасположенности к раку [34]. Действительно, из приведенных этими авторами данных видно, что патология нервной системы наблюдается в 62% случаев синдромов, вызываемых мутациями в генах белков репарации ДНК, повышенная предрасположенность к онкопатологии в – 37%, нарушения в функционировании иммунной системы в – 35%, те или иные признаки преждевременного старения находят у 25% больных [34]. В доступных источниках наибольший объем информации касается вовлеченности генов белков репарации ДНК в развитие онкопатологий (см., например, DisGenet, а также [4, 5, 67, 76–85, 97–101, 106–111, 119, 128–130]). Именно поэтому нам представляется наиболее интересным рассмотреть и другие аспекты.

Дисфункция митохондрий

Хромосомные перестройки и нестабильность генома фактически являются маркерами нарушения процессов репарации ДНК. Однако ряд признаков, общих для некоторых синдромов, связанных с нарушением репарации ДНК (атаксия-телеангиэктазия, синдром Блума, синдром Ниймегена), таких как преждевременное старение, задержка роста, инсулинорезистентность, эндокринные нарушения и иммунодефицит, – могут вызываться дефектами антиоксидантной защиты и, как следствие, накоплением окислительных повреждений ДНК [138]. Эти процессы связаны не только с непосредственным накоплением мутаций в ядрах соматических клеток (процесс корректной репарации ДНК особенно актуален для нейронов), но и с накоплением повреждений в мтДНК. Поскольку мтДНК кодирует важные субъединицы дыхательной цепи митохондрий, то дефекты в ней зачастую приводят к нарушению процессов окислительного фосфорилирования [34, 139]. Дисфункция митохондрий может быть причиной целого ряда патологических состояний, затрагивающих в первую очередь ткани с активным метаболизмом – ЦНС, скелетные мышцы, сердце, а также целый ряд других тканей, вызывая нейродегенерацию, сердечно-сосудистые и метаболические заболевания, старение, рак и т.д. [139, 140]. Нарушения ультраструктуры и

функций митохондрий, повышенная продукция митохондриальных АФК характерны для атаксии-телеангиэктазии и сходного с ней ATLD, синдромов Блума, Ниймегена, Кокейна и пигментной ксеродермы [36, 138].

Большинство АФК генерируются во время нормального клеточного метаболизма в основном в митохондриях, пероксисомах и эндоплазматической сети [141]. Непосредственная физическая близость к источникам АФК и отсутствие гистонов приводят к увеличению скорости мутагенеза в митохондриях, которая там в 10–20 раз выше, чем в ядерном геноме [140, 142]. Наиболее стабильное окислительное повреждение ДНК — 8-оксигуанин — во время последующей репликации может образовывать мисматчи с аденином, причем чаще, чем “правильные” пары с цитозином [143]. Таким образом формируется “мутаторный” фенотип, т.е. повреждение ДНК, вызывающее дальнейшее появление мутаций [144, 145]. Окислительные повреждения ДНК исправляются в первую очередь посредством BER (эксцизионная репарация оснований), в митохондриях ошибки также исправляются преимущественно посредством BER. Однако это далеко не единственный механизм. В настоящее время доказано, что в митохондриях активно функционируют также системы NER (эксцизионная репарация нуклеотидов), MMR, а также системы репарации двухцепочечных разрывов ДНК — как основанные на гомологичной рекомбинации, так и на негомологичном воссоединении концов, вероятно, путем сшивания концов, основанном на микрогомологии — MMEJ. Несмотря на то, что детали функционирования этих систем в митохондриях и в ядре могут отличаться [140, 145–147], вполне ожидаемо участие белков комплекса BASC в репарационных процессах в митохондриях.

Некоторые белки комплекса BASC встречаются в митохондриях и необходимы для их нормального функционирования. В частности, на клеточных и животных моделях показано, что потеря активности киназы ATM приводит к быстрому изменению гомеостаза митохондрий. Фактически это свидетельствует о важной роли ATM в функционировании митохондрий, не зависящей от повреждений как в ядерной, так и в мтДНК. Предполагается, что увеличение уровня окислительного стресса у мышей с нокаутом гена *ATM* обусловлено повышением уровня АФК в митохондриях, возможно, из-за сниженной активности комплекса I [148]. При дефиците комплекса MMR (*MLH1* или *MSH2*) в клетке также снижается активность комплекса I [124, 145], а потеря *MLH1* приводит, кроме того, к существенному снижению количества копий мтДНК. При сборке комплекса MMR на мисматчах ДНК происходит взаимодействие *MLH1* и *ATM*, что необходимо для развития дальнейшего клеточного ответа на

повреждение ДНК [149]. Дисфункция митохондрий, вызванная дефицитом белков системы мисматч-репарации, может либо опосредоваться именно нарушением взаимодействия *MLH1/ATM* [145], либо быть независимым событием с неизвестным пока механизмом реализации. Показано участие комплекса MRN и продукта гена *BLM* в функционировании MMEJ, однако доказательства присутствия и функциональной значимости в митохондриях к настоящему времени получены только для *MRE11* и *RAD50* [140, 150, 151]. Роль *BRCA1* в поддержании стабильности как ядерного, так и митохондриального геномов считается универсальной [152]. Локализация других белков комплекса BASC в митохондриях еще не установлена.

Таким образом, имеются убедительные данные о роли ряда генов систем репарации ДНК в развитии дисфункции митохондрий и ответа на воздействие окислительного стресса. Наиболее полно изучено участие в этих процессах продукта гена *ATM* [153–155]. Но вовлеченность в развитие окислительного стресса может объяснять связь гена *ATM* с патогенезом ограниченного спектра заболеваний, в частности сердечно-сосудистых или нейродегенеративных. На наш взгляд, более универсальным механизмом, посредством которого белки генов систем репарации ДНК могут вносить вклад в развитие многофакторной патологии различной этиологии, является модификация иммунного ответа и воспаления.

Иммунный ответ

Наличие сопутствующих иммунологических нарушений у пациентов с моногенными заболеваниями, вызываемыми мутациями в генах систем репарации ДНК (наряду с повышенной радиочувствительностью и склонностью к развитию онкопатологии), хорошо известно. Так, у больных атаксией-телеангиэктазией (мутации в гене *ATM*) с младенчества наблюдается повышенная частота бактериальных инфекций дыхательных путей, обусловленная нарушением сборки генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов (TCR). Аналогичные нарушения обнаружены и у пациентов с синдромами Ниймегена (мутации в гене *NBN*) и Блума (мутации в гене *BLM*) [156–158].

Формирование антигенраспознающих участков иммуноглобулинов и TCR при созревании Т- и В-лимфоцитов происходит в результате V(D)J-рекомбинации (реаранжировки) — соматической негомологичной рекомбинации. Мутации в генах некоторых белков, осуществляющих реаранжировку, приводят к развитию тяжелых комбинированных иммунодефицитов (SCID), обусловленных нарушениями в созревании и/или функционировании лимфоцитов, таких как, например,

синдром Оменна. Нарушение реаранжировки — не единственный патогенетический механизм развития SCID, кроме него описаны и такие пути, как накопление токсичных метаболитов, нарушение цитокиновой сигнализации, аномалии тимуса, снижение выживаемости лимфопоэтических клеток-предшественников. Однако стоит подчеркнуть, что повышенная радиочувствительность отмечена только у пациентов со SCID, у которых заболевание вызвано мутациями в генах белков, вовлеченных в V(D)J-рекомбинацию [159–161]. Из белков комплекса BASC в таких перестройках участвуют ATM [162, 163], MRE11 [164], NBN [164–166], RAD50 [164].

На более поздних этапах созревания лимфоцитов формирование дальнейшего разнообразия антител связано с двумя процессами: соматической гипермутацией (somatic hypermutation, SHM) и переключением синтеза классов иммуноглобулинов (class switch recombination, CSR) [167]. Нарушение этих процессов приводит к развитию редких первичных иммунодефицитов, характеризующихся отсутствием продукции переключенного изотипа (IgG, IgA или IgE) [168, 169]. Участие ферментов системы мисматч-репарации в переключении классов иммуноглобулинов описано на мышинной модели еще в 1999 г. [170]. Немного позже показали участие в этом процессе белков MRN-комплекса уже и у человека [171]. Известно, что CSR осуществляется с привлечением, в том числе, белков MRN-комплекса — MRE11, RAD50 и NBN [171, 172], а также MSH2 и MLH1 [170], PMS2 [169, 170], ATM [173], BRCA1 [174]. Все белки системы MMR также вовлечены в процессы соматической гипермутации [175, 176]. Известны мутации в генах системы MMR (*MLH1*, *MSH2*) и комплекса MRN (*NBN*, *RAD50*), приводящие к развитию синдромов дефицита антител IgAD и CVID, а также полиморфные варианты в генах различных систем репарации ДНК, ассоциированные с нарушениями процесса переключения классов иммуноглобулинов [55].

В результате анализа более миллиона историй болезней Blaise и соавт. составили список, в который вошли более 3000 высоко скоррелированных пар “менделевское заболевание/сложно наследуемое заболевание” [1]. Запрос по ключевому слову “Immunodeficiency” (иммунодефицит) позволил получить список из двух моногенных (иммунодефицит с повышенным уровнем IgM (Immunodeficiency with Increased IgM) и SCID) и 50 многофакторных заболеваний. При этом примерно в трети этих заболеваний ведущим или сопутствующим патогенетическим механизмом является воспаление (например, вирусная инфекция, ревматоидный артрит, болезнь Крона, псориаз, бронхит, угревая сыпь, острый инфаркт миокарда, катаракта, остеоартрит и т.д.).

“Менделевский код”

Опубликован список из 3276 генов, в котором выделяют три группы — гены “комплексных и менделевских заболеваний (CM)”, “комплексных, но не менделевских (CNM)” и “менделевских, но не комплексных (MNC)” [2]. Из 16 генов комплекса BASC в этом списке представлены восемь, и только один из них — ген *ATM* — относится к типу “CM”, как приводящий к атаксии-телеангиэктазии и ассоциированный с ревматоидным артритом. Два гена отнесены к категории “CNM” и ассоциированы с астмой/атопическим дерматитом (*RAD50*) и болезнью Альцгеймера (*RFC3*). Еще пять генов отнесены к категории “MNC” — *MLH1*, *PMS2*, *BRCA1*, *BLM*, *MSH2* [2]. Действительно, в каждом из этих пяти генов описаны мутации, приводящие к менделевской патологии (табл. 1). Но можно ли утверждать, что эти гены не связаны со сложно наследуемыми заболеваниями, или же такие исследования просто не проводились?

С 13 из 16 белков комплекса BASC связано развитие моногенных заболеваний (табл. 1). Мутации в генах семи из них приводят либо к развитию онкопатологии (*BRCA1*, *MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*), либо к повышенной предрасположенности к раку (*ATM*, *NBN*). Мутации в восьми генах связаны с неврологическими нарушениями (*ATM*, *NBN*, *RAD50*, *MRE11*, *BRCA1* (при анемии Фанкони), *BLM*, *RFC1*, *PCNA*), а девяти — с иммунологическими нарушениями в составе синдрома (иммунодефицитные состояния — *ATM*, *NBN*, *MRE11*, *BLM*; Т-лимфомы при синдроме Туркота — *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) или в результате других мутаций в тех же генах (*NBN*, *RAD50*, *MLH1*, *MSH2*) [4]. Соответственно, можно предположить участие этих генов в развитии многофакторной патологии, в основе которой могут быть нарушения иммунных процессов, окислительный стресс и/или дисфункция митохондрий.

Ориентируясь на гипотезу о вовлеченности полиморфных вариантов в генах белков систем репарации ДНК в развитие многофакторных заболеваний, мы провели пилотное исследование ишемической болезни сердца (ИБС) и бронхиальной астмы (БА) и изучили изменчивость нескольких генов белков комплекса BASC (*ATM*, *MLH1*, *PMS2*, *NBN*, *MRE11*) при этих двух патологиях. Выявлен ряд ассоциаций с патогенетически значимыми для развития ИБС признаками: индексом массы тела и наличием периферического атеросклероза (*NBN*, *MLH1*), с уровнями липопротеидов низкой плотности (*PMS2*), с дислипидемией и индексом массы миокарда у больных ИБС (*MRE11*); с эхокардиографическими показателями (*MLH1*) [177–179]. Кроме того, выявлены ассоциации генов *ATM* и *MLH1* с БА, показано, что воздействие средовых факторов

(курение, паразитозы) значительно модифицирует проявление ассоциаций [178, 180].

Кроме того, используя приведенные в PheWeb данные, мы проанализировали ассоциированность 16 генов белков комплекса BASC с широким спектром фенотипов [181, 182]. PheWeb представляет собой общедоступный репозиторий результатов ассоциативного анализа примерно 28 млн. SNP с 1403 бинарными фенотипическими признаками (phenome-wide association studies, PheWAS). Этот анализ выполнен Биобанком Великобритании на 408961 образце ДНК европеоидов с использованием специально адаптированного статистического подхода [181, 182]. В табл. 2 представлены ассоциации с наибольшими для каждого гена уровнями значимости (в общей сложности 71 патологический фенотип различной этиологии; группировка фенотипов и их названия в тексте приведены согласно PheWeb). Исследования в формате PheWAS стали проводить лишь в последние годы в связи со значительным снижением стоимости генотипирования, но пока еще не получили широкого распространения. При этом данные интернет-ресурса PheWeb являются, пожалуй, самыми крупными.

Наибольшее количество фенотипов, ассоциированных с генами белков комплекса BASC (табл. 2), относится к нарушениям сердечно-сосудистой системы, таким как инфаркт миокарда, стенокардия, различные варианты ИБС (показаны ассоциации этих фенотипов с геном *BLM*), коронарный и церебральный атеросклероз (*BLM*, *MRE11*), заболевания периферических сосудов (*RFC4*), кровоизлияния (*MSH6*), различные варианты гипертензии (*BLM*, *PCNA*, *RAD50*) (табл. 2). В различных источниках описаны также ассоциации как с сердечно-сосудистой патологией в общем, так и ее отдельными эндофенотипами генов *ATM*, *MRE11* и *RAD50* [6–9, 54, 177–179]. Большая группа фенотипов, отнесенная к категории дерматологических нарушений (табл. 2), включает алопецию (ассоциация с геном *NBN*), заболевания волос и волосяных фолликулов (*MLH1*), ногтей (*MSH6*), сальных желез (*MLH1*), нарушения кожи и подкожной клетчатки (*BRCA1*), диффузные заболевания соединительной ткани (*RFC3*, *MSH2*). Большая часть этих признаков встречается при прогерии и/или процессах физиологического старения. Примечательно, что при мутациях в генах *ATM*, *BML*, *NBN* в комплекс синдромальных признаков входит преждевременное старение [138]. Известны ассоциации гена *NBN* с процессами старения [51], *ATM*, *MLH1* и *PMS2* — с продолжительностью жизни [42, 43, 112, 113]. К другим дерматологическим нарушениям (согласно PheWeb, табл. 2) отнесены все варианты дерматитов — как неуточненной этиологии, так и атопического/контактного (*RFC1*), в то время как астма (*RAD50*) отнесена к заболеваниям дыхательной

системы наряду с кровохарканием (*PMS2*), назальными полипами (*RAD50*) и другими симптомами, затрагивающими органы дыхания (*PMS2*) (табл. 2). С БА ассоциированы гены *RAD50* [14, 52, 53], *ATM* и *MLH1* [178, 180]. И атопический дерматит, и атопическая БА относятся к аллергическим заболеваниям (мы упоминали их в контексте иммунологических патологий). Известен ряд ассоциаций рассматриваемых генов с другими иммунологическими нарушениями — аутоиммунными заболеваниями [13, 15], дефицитом IgA [116], иммунным старением Т-клеток [58] и т.д. С некоторыми психическими расстройствами (параноидальные расстройства, алкоголизм, фобии и прочие “симптомы, касающиеся головы”), согласно данным PheWeb, ассоциированы гены *BRCA1*, *MSH6*, *RFC1*, *NBN* (табл. 2); с шизофренией — ген *ATM* [10]. Вовлечение АТМ-киназы в регуляцию инсулинового ответа [35, 36] логично объясняет ассоциацию этого гена с инсулиновой резистентностью [6, 44–48], сахарным диабетом и ответом больных на лечение метформином. По данным PheWeb (табл. 2) имеются ассоциации и других генов белков репарации ДНК с метаболическими нарушениями (гипотиреоз, *MLH1*), нарушение липидного обмена и избыточный вес (*BLM*, *RFC2*).

Таким образом, анализ результатов ассоциативных исследований генов белков репарации ДНК (включая информацию PheWeb (табл. 2)) позволяет сделать следующие обобщения. Роли генов белков репарации ДНК в патогенезе неоплазий и канцерогенезе посвящено огромное количество публикаций. Кроме того, выявлены ассоциации рассмотренных в настоящем обзоре генов с нарушениями сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочеполовой, скелетно-мышечной, гемопоэтической систем, органов чувств, с эндокринными и метаболическими, психическими и неврологическими нарушениями; а также с инфекционными, респираторными, дерматологическими заболеваниями, травматическими повреждениями и реакциями организма на травмы и отравления. Соответственно, рассмотренные гены обладают более широкой сферой компетенции, чем предполагают классические представления. Все это свидетельствует о целесообразности привлечения генов данного функционального класса к исследованию генетической компоненты многофакторных заболеваний. Достаточно четко выраженные плейотропные эффекты рассмотренных генов дают основания предположить возможность их участия в развитии различных состояний организма как в норме, так и при патологии, а следовательно, объяснить ассоциацию маркеров в этих генах с широко распространенными заболеваниями.

Таблица 2. Клинические фенотипы, ассоциированные с регионами генов белков комплекса BASC*

Ген	Фенотип	Уровень значимости
<i>BRCA1</i>	Нарушение кожи и подкожной клетчатки (без других указаний)	$2.10E^{-07}$
	Перелом лучевой и локтевой костей	$1.30E^{-06}$
	Неуточненные заболевания глаз	$1.60E^{-06}$
	Симптомы, касающиеся головы и шеи	$1.70E^{-06}$
<i>MSH2</i>	Другие уточненные диффузные заболевания соединительной ткани	$2.50E^{-08}$
	Кровоизлияние или гематома	$3.00E^{-08}$
	Мышечные дистрофии и другие миопатии	$3.50E^{-07}$
	Послеоперационный шок	$4.20E^{-07}$
	Дефекты поля зрения	$7.00E^{-07}$
<i>MSH6</i>	Кровоизлияние или гематома, осложняющие процедуру	$3.00E^{-08}$
	Заболевания ногтей (без других указаний)	$6.60E^{-08}$
	Спайки брюшины или кишечника	$2.90E^{-07}$
	Параноидальные расстройства	$3.70E^{-07}$
	Врастающий ноготь	$5.10E^{-07}$
	Кровоизлияние (без других указаний)	$9.00E^{-07}$
<i>MLH1</i>	Заболевания волос и волосяных фолликулов	$2.90E^{-37}$
	Киста сальной железы	$1.80E^{-35}$
	Заболевания слюнных желез	$2.30E^{-35}$
	Гипотиреоз (без других указаний)	$5.20E^{-07}$
<i>PMS2</i>	Симптомы со стороны дыхательной системы и другие симптомы со стороны грудной клетки	$1.70E^{-06}$
	Вторичное злокачественное новообразование органов дыхания	$1.80E^{-06}$
	Травматическая артропатия	$2.00E^{-06}$
	Кровохарканье	$2.20E^{-06}$
<i>RFC1</i>	Расстройства, связанные с алкоголем	$1.30E^{-07}$
	Острая почечная недостаточность	$3.10E^{-06}$
	Кровоизлияние или гематома, осложняющие процедуру	$3.10E^{-06}$
	Атопический/контактный или другой, или неуточненный дерматит	$3.70E^{-06}$
<i>RFC2</i>	Паховая грыжа	$6.70E^{-10}$
	Брюшная грыжа	$5.40E^{-08}$
	Тучность	$1.00E^{-06}$
	Избыточный вес, ожирение и другое переедание	$1.40E^{-06}$
<i>RFC3</i>	Судороги	$4.00E^{-08}$
	Диффузное заболевание соединительной ткани, неуточненное	$4.50E^{-07}$
	Эпилепсия	$1.10E^{-06}$
	Церебральная дегенерация, неуточненная	$1.30E^{-06}$

Таблица 2. Продолжение

Ген	Фенотип	Уровень значимости
<i>RFC4</i>	Отклонения от нормы при исследовании мочи	$2.00E^{-07}$
	Поверхностная травма без упоминания инфекции	$8.30E^{-07}$
	Заболевания периферических сосудов	$1.30E^{-06}$
	Рак дыхательной системы	$1.50E^{-06}$
<i>RFC5</i>	Рак мочевыводящих органов (в том числе почек и мочевого пузыря)	$9.50E^{-08}$
	Заболевания селезенки	$1.30E^{-06}$
	Расстройство мочеиспускания	$2.30E^{-06}$
	Осложнения со стороны мочевыводящих путей	$3.20E^{-06}$
<i>PCNA</i>	Другие заболевания сетчатки	$4.90E^{-08}$
	Эссенциальная гипертензия	$1.80E^{-07}$
	Повышенное кровяное давление	$2.00E^{-07}$
	Периапикальный абсцесс	$2.10E^{-07}$
	Сосудистые изменения и аномалии сетчатки	$4.90E^{-07}$
	Рак щитовидной железы	$5.40E^{-07}$
<i>ATM</i>	Лейомиома матки	$8.50E^{-11}$
	Доброкачественное новообразование матки	$3.00E^{-10}$
	Доброкачественное новообразование кожи	$3.00E^{-07}$
	Отравление агентами, в первую очередь влияющими на сердечно-сосудистую систему	$7.10E^{-07}$
	Старческая катаракта	$7.60E^{-07}$
<i>BLM</i>	Эссенциальная гипертензия	$3.90E^{-23}$
	Повышенное кровяное давление	$6.50E^{-23}$
	Коронарный атеросклероз	$4.90E^{-20}$
	Ишемическая болезнь сердца	$1.10E^{-17}$
	Стенокардия	$5.20E^{-11}$
	Инфаркт миокарда	$1.40E^{-10}$
	Другая форма хронической ишемической болезни сердца	$1.40E^{-10}$
	Нарушения липидного обмена	$8.80E^{-09}$
	Гиперлипидемия	$8.80E^{-09}$
<i>MRE11</i>	Побочные эффекты седативных средств или других депрессантов центральной нервной системы и анестетиков	$3.40E^{-07}$
	Слепота и слабое зрение	$5.30E^{-07}$
	Церебральный атеросклероз	$1.30E^{-06}$
	Нерегулярные менструальные кровотечения	$2.10E^{-06}$
<i>NBN</i>	Алопеция	$5.30E^{-07}$
	Простой герпес	$6.30E^{-07}$
	Фобия	$9.30E^{-07}$
	Другие и неуточненные дефекты коагуляции	$1.00E^{-06}$

Таблица 2. Окончание

Ген	Фенотип	Уровень значимости
RAD50	Астма	2.70E ⁻¹⁶
	Повышенное кровяное давление	3.90E ⁻⁰⁹
	Эссенциальная гипертензия	4.00E ⁻⁰⁹
	Назальные полипы	4.60E ⁻⁰⁹
	Воспалительные заболевания кишечника, другие гастроэнтериты и колиты.	8.00E ⁻⁰⁸
	Контрактура ладонной фасции (болезнь Дюпюитрена)	1.50E ⁻⁰⁷

* Составлено по данным PheWeb version 1.1.17. Примечание. В репозитории PheWeb v. 1.1.17 приведены результаты PheWAS Британского биобанка, полученные для европеоидного населения. Методом “случай/контроль” проведен анализ 1403 фенотипов; количество индивидов с разными фенотипами в группе “случай” составляет от 51 до 77977, в группе “контроль” — от 330366 до 408908. [182]. Названия фенотипов приведены согласно PheWeb.

Работа выполнена при частичном финансировании Госзадания Министерства науки и высшего образования (№ 075-00603-19-00).

Этические нормы соблюдены. Обзор написан с использованием открытых публикаций.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Blair D.R., Lyttle C.S., Mortensen J.M., Bearden C.F., Jensen A.B., Khiabani H., Melamed R., Rabadan R., Bernstam E.V., Brunak S., Jensen L.J., Nicolae D., Shah N.H., Grossman R.L., Cox N.J., White K.P., Rzhetsky A. (2013) A nondegenerate code of deleterious variants in Mendelian loci contributes to complex disease risk. *Cell*. **155**, 70–80. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.08.030>
- Spataro N., Rodriguez J.A., Navarro A., Bosch E. (2017) Properties of human disease genes and the role of genes linked to Mendelian disorders in complex disease aetiology. *Hum. Mol. Genet.* **26**, 489–500. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw405>
- Freund M.K., Burch K.S., Shi H., Mancuso N., Kichaev G., Garske K.M., Pan D.Z., Miao Z., Mohlke K.L., Laakso M., Pajukanta P., Pasaniuc B., Arboleda V.A. (2018) Phenotype-specific enrichment of Mendelian disorder genes near GWAS regions across 62 complex traits. *Am. J. Hum. Genet.* **103**, 535–552. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.08.017>
- OMIM. <https://omim.org/>
- DisGeNet. www.disgenet.org
- Li S., Zhang L., Chen T., Tian B., Deng X., Zhao Z., Yuan P., Dong B., Zhang Y., Mo X. (2011) Functional polymorphism rs189037 in the promoter region of *ATM* gene is associated with angiographically characterized coronary stenosis. *Atherosclerosis*. **219**, 694–697. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.040>
- Verschuren J.J., Trompet S., Deelen J., Stott D.J., Sattar N., Buckley B.M., Ford I., Heijmans B.T., Guchelaar H.J., Houwing-Duistermaat J.J., Slagboom P.E., Jukema J.W. (2013) Non-homologous end-joining pathway associated with occurrence of myocardial infarction: gene set analysis of genome-wide association study data. *PLoS One*. **8**, e56262. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056262>
- Wang L., Chu A., Buring J.E., Ridker P.M., Chasman D.I., Sesso H.D. (2014) Common genetic variations in the vitamin D pathway in relation to blood pressure. *Am. J. Hypertens.* **27**, 1387–1395. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu049>
- Guo Z., Kozlov S., Lavin M.F., Person M.D., Paull T.T. (2010) ATM activation by oxidative stress. *Science*. **330**, 517–521. <https://doi.org/10.1126/science.1192912>
- Zhang F., Xu Y., Liu P., Fan H., Huang X., Sun G., Song Y., Sham P.C. (2008) Association analyses of the interaction between the *ADSS* and *ATM* genes with schizophrenia in a Chinese population. *BMC Med. Genet.* **9**, 119. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-9-119>
- Qian Y., Chen W., Wu J., Tao T., Bi L., Xu W., Qi H., Wang Y., Guo L. (2010) Association of polymorphism of DNA repair gene *XRCC1* with sporadic late-onset Alzheimer's disease and age of onset in elderly Han Chinese. *J. Neurol. Sci.* **295**, 62–65. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.05.002>
- He C., Kraft P., Chasman D.I., Buring J.E., Chen C., Hankinson S.E., Pare G., Chanock S., Ridker P.M., Hunter D.J. (2010) A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause. *Hum. Genet.* **128**, 515–527. <https://doi.org/10.1007/s00439-010-0878-4>
- Lin Y.J., Lan Y.C., Wan L., Huang C.M., Lin C.W., Hsueh K.C., Chen D.Y., Lin T.H., Tsai F.J. (2010) The *NBS1* genetic polymorphisms and the risk of the systemic lupus erythematosus in Taiwanese patients. *J. Clin. Immunol.* **30**, 643–648. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9427-0>
- Li X., Howard T.D., Zheng S.L., Haselkorn T., Peters S.P., Meyers D.A., Bleecker E.R. (2010) Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions. *J. Allergy Clin. Immunol.* **125**, 328–335. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.018>
- Souliotis V.L., Vougas K., Gorgoulis V.G., Sfikakis P.P. (2016) Defective DNA repair and chromatin organization: gene set analysis of genome-wide association study data. *PLoS One*. **8**, e56262. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056262>

- tion in patients with quiescent systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* **18**, 182.
<https://doi.org/10.1186/s13075-016-1081-3>
16. GenOntology. <http://amigo.geneontology.org/amigo/term/GO:0006281>
 17. Kadyrov F.A., Dzantiev L., Constantin N., Modrich P. (2006) Endonucleolytic function of MutL alpha in human mismatch repair. *Cell*. **126**, 297–308.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.05.039>
 18. Sacho E.J., Kadyrov F.A., Modrich P., Kunkel T.A., Erie D.A. (2008) Direct visualization of asymmetric adenine-nucleotide-induced conformational changes in MutL alpha. *Mol. Cell*. **29**, 112–121.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.10.030>
 19. Wang Y., Cortez D., Yazdi P., Neff N., Elledge S.J., Qin J. (2000) BASC, a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures. *Genes Dev.* **14**, 927–939.
 20. Daniel R., Ramcharan J., Rogakou E., Taganov K.D., Greger J.G., Bonner W., Nussenzweig A., Katz R.A., Skalka A.M. (2004) Histone H2AX is phosphorylated at sites of retroviral DNA integration but is dispensable for postintegration repair. *J. Biol. Chem.* **279**, 45810–45814.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M407886200>
 21. Paull T.T., Rogakou E.P., Yamazaki V., Kirchgessner C.U., Gellert M., Bonner W.M. (2000) A critical role for histone H2AX in recruitment of repair factors to nuclear foci after DNA damage. *Curr. Biol.* **10**, 886–895.
[https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(00\)00610-2](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(00)00610-2)
 22. Redon C., Pilch D.R., Rogakou E.P., Orr A.H., Lowndes N.F., Bonner W.M. (2003) Yeast histone 2A serine 129 is essential for the efficient repair of checkpoint-blind DNA damage. *EMBO J.* **4**, 678–684.
<https://doi.org/10.1038/sj.embor.embor871>
 23. Furuta T., Takemura H., Liao Z.Y., Aune G.J., Redon C., Sedelnikova O.A., Pilch D.R., Rogakou E.P., Celeste A., Chen H.T., Nussenzweig A., Aladjem M.I., Bonner W.M., Pommier Y. (2003) Phosphorylation of histone H2AX and activation of Mre11, Rad50, and Nbs1 in response to replication-dependent DNA double-strand breaks induced by mammalian DNA topoisomerase I cleavage complexes. *J. Biol. Chem.* **278**, 20303–20312.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M300198200>
 24. Lowndes N.F., Toh G.W. (2005) DNA repair: the importance of phosphorylating histone H2AX. *Curr. Biol.* **15**, R99–R102.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.01.029>
 25. Morrison A.J., Shen X. (2005) DNA repair in the context of chromatin. *Cell Cycle*. **4**, 568–571.
 26. Ibuki Y., Toyooka T. (2015) Evaluation of chemical phototoxicity, focusing on phosphorylated histone H2AX. *J. Radiat. Res.* **56**, 220–228.
<https://doi.org/10.1093/jrr/rru105>
 27. Georgoulis A., Vorgias C.E., Chrousos G.P., Rogakou E.P. (2017) Genome instability and γ H2AX. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, E1979.
<https://doi.org/10.3390/ijms18091979>
 28. Kobayashi J., Tauchi H., Sakamoto S., Nakamura A., Morishima K., Matsuura S., Kobayashi T., Tamai K., Tanimoto K., Komatsu K. (2002) NBS1 localizes to gamma-H2AX foci through interaction with the FHA/BRCT domain. *Curr. Biol.* **12**, 1846–1851.
[https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(02\)01259-9](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(02)01259-9)
 29. Roossink F., Wieringa H.W., Noordhuis M.G., ten Hoor K.A., Kok M., Slagter-Menkema L., Hollema H., de Bock G.H., Pras E., de Vries E.G., de Jong S., van der Zee A.G., Schuurings E., Wisman G.B., van Vugt M.A. (2012) The role of ATM and 53BP1 as predictive markers in cervical cancer. *Int. J. Cancer*. **131**, 2056–2066.
<https://doi.org/10.1002/ijc.27488>
 30. Chen C., Zhang L., Huang N.J., Huang B., Kornbluth S. (2013) Suppression of DNA-damage checkpoint signaling by Rsk-mediated phosphorylation of Mre11. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **110**, 20605–20610.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1306328110>
 31. Dimitrova N., de Lange T. (2009) Cell cycle-dependent role of MRN at dysfunctional telomeres: ATM signaling-dependent induction of nonhomologous end joining (NHEJ) in G1 and resection-mediated inhibition of NHEJ in G2. *Mol. Cell. Biol.* **29**, 5552–5563.
<https://doi.org/10.1128/MCB.00476-09>
 32. Lavin M.F., Kozlov S., Gatei M., Kijas A.W. (2015) ATM-dependent phosphorylation of all three members of the MRN complex: from sensor to adaptor. *Biomolecules*. **5**, 2877–2902.
<https://doi.org/10.3390/biom5042877>
 33. Zgheib O., Huyen Y., DiTullio R.A. Jr., Snyder A., Venere M., Stavridi E.S., Halazonetis T.D. (2005) ATM signaling and 53BP1. *Radiother. Oncol.* **76**, 119–122.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.06.026>
 34. Ciccica A., Elledge S.J. (2010) The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Mol. Cell*. **40**, 179–204.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.019>
 35. Shiloh Y., Ziv Y. (2013) The ATM protein kinase: regulating the cellular response to genotoxic stress, and more. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **14**, 197–210.
<https://doi.org/10.1038/nrm3546>
 36. Choy K.R., Watters D.J. (2018) Neurodegeneration in ataxia-telangiectasia: multiple roles of ATM kinase in cellular homeostasis. *Dev. Dyn.* **247**, 33–46.
<https://doi.org/10.1002/dvdy.24522>
 37. Mochan T.A., Venere M., DiTullio R.A. Jr., Halazonetis T.D. (2003) 53BP1 and NFB1/MDC1-Nbs1 function in parallel interacting pathways activating ataxia-telangiectasia mutated (ATM) in response to DNA damage. *Cancer Res.* **63**, 8586–8591.
 38. Morita A., Tanimoto K., Murakami T., Morinaga T., Hosoi Y. (2014) Mitochondria are required for ATM activation by extranuclear oxidative stress in cultured human hepatoblastoma cell line Hep G2 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **443**, 1286–1290.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.12.139>
 39. Navrkalova V., Kafkova L.R., Divoky V., Pospisilova S. (2015) Oxidative stress as a therapeutic perspective for ATM-deficient chronic lymphocytic leukemia patients. *Haematologica*. **100**, 994–996.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2015.130260>
 40. Хороненкова С.В. (2016) Механизмы неканонической активации АТМ-киназы. *Успехи биол. химии*. **56**, 197–210. <https://fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/Khoronenkova-2016.pdf>
 41. Berger N.D., Stanley F.K.T., Moore S., Goodarzi A.A. (2017) ATM-dependent pathways of chromatin remodelling and oxidative DNA damage responses. *Phi-*

- los. *Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* **372**, 20160283.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0283>
42. Chen T., Dong B., Lu Z., Tian B., Zhang J., Zhou J., Wu H., Zhang Y., Wu J., Lin P., Zhang J., Xu H., Mo X. (2010) A functional single nucleotide polymorphism in promoter of *ATM* is associated with longevity. *Mech. Ageing Dev.* **131**, 636–640.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2010.08.009>
43. Piaceri I., Bagnoli S., Tedde A., Sorbi S., Nacmias B. (2013) Ataxia-telangiectasia mutated (*ATM*) genetic variant in Italian centenarians. *Neurol. Sci.* **34**, 573–575.
<https://doi.org/10.1007/s10072-012-1188-5>
44. Schiekofer S., Bobak I., Kleber M.E., Maerz W., Rudofsky G., Dugi K.A., Schneider J.G. (2014) Association between a gene variant near ataxia telangiectasia mutated and coronary artery disease in men. *Diab. Vasc. Dis. Res.* **11**, 60–63.
<https://doi.org/10.1177/1479164113514232>
45. Joven J., Menendez J.A., Fernandez-Sender L., Espinel E., Rull A., Beltran-Debon R., Rodriguez-Gallego E., Riera-Borrull M., Pedro-Botet J., Alonso-Villaverde C., Camps J., Aragonés G. (2013) Metformin: a cheap and well-tolerated drug that provides benefits for viral infections. *HIV Med.* **14**, 233–240.
<https://doi.org/10.1111/hiv.12000>
46. Florez J.C. (2011) Does metformin work for everyone? A genome-wide association study for metformin response. *Curr. Diab. Rep.* **11**, P. 467–469.
<https://doi.org/10.1007/s11892-011-0220-0>
47. GoDARTS and UKPDS Diabetes Pharmacogenetics Study Group; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Zhou K., Bellenguez C., Spencer C.C., Bennett A.J., Coleman R.L., Tavendale R., Hawley S.A., Donnelly L.A., Schofield C., Groves C.J., Burch L., Carr F., Strange A., Freeman C., Blackwell J.M., Bramon E., Brown M.A., Casas J.P., Corvin A., Craddock N., Deloukas P., Dronov S., Duncanson A., Edkins S., Gray E., Hunt S., Jankowski J., Langford C., Markus H.S., Mathew C.G., Plomin R., Rautanen A., Sawcer S.J., Samani N.J., Trembath R., Viswanathan A.C., Wood N.W.; MAGIC investigators, Harries L.W., Hattersley A.T., Doney A.S., Colhoun H., Morris A.D., Sutherland C., Hardie D.G., Peltonen L., McCarthy M.I., Holman R.R., Palmer C.N., Donnelly P., Pearson E.R. (2011) Common variants near *ATM* are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes. *Nat. Genet.* **43**, P. 117–120.
<https://doi.org/10.1038/ng.735>
48. van Leeuwen N., Nijpels G., Becker M.L., Deshmukh H., Zhou K., Stricker B.H., Uitterlinden A.G., Hofman A., van't Riet E., Palmer C.N., Guigas B., Slagboom P.E., Durrington P., Calle R.A., Neil A., Hitman G., Livingstone S.J., Colhoun H., Holman R.R., McCarthy M.I., Dekker J.M., 't Hart L.M., Pearson E.R. (2012) A gene variant near *ATM* is significantly associated with metformin treatment response in type 2 diabetes: a replication and meta-analysis of five cohorts. *Diabetologia.* **55**, 1971–1977.
<https://doi.org/10.1007/s00125-012-2537-x>
49. Haber J.E. (1998) The many interfaces of Mre11. *Cell.* **95**, 583–586.
50. Bhattacharya S., Srinivasan K., Abdisalaam S., Su F., Raj P., Dozmorov I., Mishra R., Wakeland E.K., Ghose S., Mukherjee S., Asaithamby A. (2017) RAD51 interconnects between DNA replication, DNA repair and immunity. *Nucl. Acids Res.* **45**, 4590–4605.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkx126>
51. Pereira-Lopes S., Tur J., Calatayud-Subias J.A., Lloberas J., Stracker T.H., Celada A. (2015) *NBS1* is required for macrophage homeostasis and functional activity in mice. *Blood.* **126**, 2502–2510.
<https://doi.org/10.1182/blood-2015-04-637371>
52. Murk W., Walsh K., Hsu L.I., Zhao L., Bracken M.B., Dewan A.T. (2011) Attempted replication of 50 reported asthma risk genes identifies a SNP in *RAD50* as associated with childhood atopic asthma. *Hum. Hered.* **71**, 97–105.
<https://doi.org/10.1159/000319536>
53. Chen J., Zhang J., Hu H., Jin Y., Xue M. (2015) Polymorphisms of *RAD50*, *IL33* and *IL1RL1* are associated with atopic asthma in Chinese population. *Tissue Antigens.* **86**, 443–447.
<https://doi.org/10.1111/tan.12688>
54. Mathur P., Kaga S., Zhan L., Das D.K., Maulik N. (2005) Antibody-array technique reveals overexpression of important DNA-repair proteins during cardiac ischemic preconditioning. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **38**, 99–102.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2004.11.032>
55. Offer S.M., Pan-Hammarstrom Q., Hammarstrom L., Harris R.S. (2010) Unique DNA repair gene variations and potential associations with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. *PLoS One.* **5**, e12260.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012260>
56. Stewart G.S., Maser R.S., Stankovic T., Bressan D.A., Kaplan M.I., Jaspers N.G., Raams A., Byrd P.J., Petrini J.H., Taylor A.M. (1999) The DNA double-strand break repair gene *hMRE11* is mutated in individuals with an ataxia-telangiectasia-like disorder. *Cell.* **99**, 577–587.
57. Aquino J., Ribeiro V., Alonso I., Ramos F., Vasconcelos M. (2017) Ataxia-telangiectasia like: una adolescente portadora de una nueva variante del gen *MRE11A* (ataxia telangiectasia-like disorder -a child with a novel variant in *MRE11A* gene). *Rev. Neurol.* **65**, 143–144.
58. Li Y., Shen Y., Hohensinner P., Ju J., Wen Z., Goodman S.B., Zhang H., Goronzy J.J., Weyand C.M. (2016) Deficient activity of the nuclease MRE11A induces T cell aging and promotes arthritogenic effector functions in patients with rheumatoid arthritis. *Immunity.* **45**, 903–916.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.09.013>
59. Yun M.H., Hiom K. (2009) Understanding the functions of BRCA1 in the DNA-damage response. *Biochem. Soc. Trans.* **37**, 597–604.
<https://doi.org/10.1042/BST0370597>
60. Lee J.H., Goodarzi A.A., Jeggo P.A., Paull T.T. (2010) 53BP1 promotes ATM activity through direct interactions with the MRN complex. *EMBO J.* **29**, 574–585.
<https://doi.org/10.1038/emboj.2009.372>
61. Yarden R.I., Brody L.C. (1999) BRCA1 interacts with components of the histone deacetylase complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **96**, 4983–4988.
62. Joukov V., Groen A.C., Prokhorova T., Gerson R., White E., Rodriguez A., Walter J.C., Livingston D.M. (2006) The BRCA1/BARD1 heterodimer modulates ran-dependent mitotic spindle assembly. *Cell.* **127**, 539–552.

63. Zhong Q., Chen C.F., Li S., Chen Y., Wang C.C., Xiao J., Chen P.L., Sharp Z.D., Lee W.H. (1999) Association of BRCA1 with the hRad50-hMre11-p95 complex and the DNA damage response. *Science*. **285**, 747–750. <https://doi.org/10.1126/science.285.5428.747>
64. Paull T.T., Cortez D., Bowers B., Elledge S.J., Gellert M. (2001) Direct DNA binding by Brca1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **98**, 6086–6091. <https://doi.org/10.1073/pnas.111125998>
65. Teoh H., Quan A., Creighton A.K., Bang A.K.W., Singh K.K., Shukla P.C., Gupta N., Pan Y., Lovren F., Leong-Poi H., Al-Omran M., Verma S. (2013) *BRCA1* gene therapy reduces systemic inflammatory response and multiple organ failure and improves survival in experimental sepsis. *Gene Ther.* **20**, 51–61. <https://doi.org/10.1038/gt.2011.214>
66. Johnson J.E., Cao K., Ryvkin P., Wang L.S., Johnson F.B. (2010) Altered gene expression in the Werner and Bloom syndromes is associated with sequences having G-quadruplex forming potential. *Nucl. Acids Res.* **38**, 1114–1122. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp1103>
67. Brosh R.M. Jr. (2013) DNA helicases involved in DNA repair and their roles in cancer. *Nat. Rev. Cancer*. **13**, 542–558. <https://doi.org/10.1038/nrc3560>
68. Kitano K. (2014) Structural mechanisms of human RecQ helicases WRN and BLM. *Front. Genet.* **5**, 366. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00366>
69. Nguyen G.H., Tang W., Robles A.I., Beyer R.P., Gray L.T., Welsh J.A., Schetter A.J., Kumamoto K., Wang X.W., Hickson I.D., Maizels N., Monnat R.J. Jr, Harris C.C. (2014) Regulation of gene expression by the BLM helicase correlates with the presence of G-quadruplex DNA motifs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **111**, 9905–9910. <https://doi.org/10.1073/pnas.1404807111>
70. Karow J.K., Constantinou A., Li J.L., West S.C., Hickson I.D. (2000) The Bloom's syndrome gene product promotes branch migration of Holliday junctions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **97**, 6504–6508. <https://doi.org/10.1073/pnas.100448097>
71. Lillard-Wetherell K., Machwe A., Langland G.T., Combs K.A., Behbehani G.K., Schonberg S.A., German J., Turchi J.J., Orren D.K., Groden J. (2004) Association and regulation of the BLM helicase by the telomere proteins TRF1 and TRF2. *Hum. Mol. Genet.* **13**, 1919–1932. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh193>
72. Xiang J., Kang L., Gao H., Wu J., Qin B., Zhou T., Zhang G., Guan H. (2019) BLM can regulate cataract progression by influencing cell vitality and apoptosis. *Exp. Eye Res.* **178**, 99–107. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.08.022>
73. Babbe H., McMenamin J., Hobeika E., Wang J., Rodig S.J., Reth M., Leder P. (2009) Genomic instability resulting from Blm deficiency compromises development, maintenance, and function of the B cell lineage. *J. Immunol.* **182**, 347–360. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.1.347>
74. Qian X., Feng S., Xie D., Feng D., Jiang Y., Zhang X. (2017) RecQ helicase BLM regulates prostate cancer cell proliferation and apoptosis. *Oncol. Lett.* **14**, 4206–4212. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6704>
75. Votino C., Laudanna C., Parceseppe P., Giordano G., Remo A., Manfrin E., Pancione M. (2017) Aberrant BLM cytoplasmic expression associates with DNA damage stress and hypersensitivity to DNA-damaging agents in colorectal cancer. *J. Gastroenterol.* **52**, 327–340. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1222-0>
76. Rapakko K., Heikkinen K., Karppinen S.M., Erkkö H., Winqvist R. (2007) Germline alterations in the *53BP1* gene in breast and ovarian cancer families. *Cancer Lett.* **245**, 337–340. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.01.021>
77. Loizidou M.A., Michael T., Neuhausen S.L., Newbold R.F., Marcou Y., Kakouri E., Daniel M., Papadopoulos P., Malas S., Hadjisavvas A., Kyriacou K. (2009) DNA-repair genetic polymorphisms and risk of breast cancer in Cyprus. *Breast Cancer Res. Treat.* **115**, 623–627. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0084-4>
78. Schuetz J.M., MacArthur A.C., Leach S., Lai A.S., Gallagher R.P., Connors J.M., Gascoyne R.D., Spinelli J.J., Brooks-Wilson A.R. (2009) Genetic variation in the *NBS1*, *MRE11*, *RAD50* and *BLM* genes and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma. *BMC Med. Genet.* **10**, 117. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-10-117>
79. Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.I., Lee M.K., Pennil C.C., Rendi M.H., Thornton A., Norquist B.M., Casadei S., Nord A.S., Agnew K.J., Pritchard C.C., Scroggins S., Garcia R.L., King M.C., Swisher E.M. (2014) Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin. Cancer Res.* **20**, 764–775. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2287>
80. Damiola F., Pertesi M., Oliver J., Le Calvez-Kelm F., Voegelé C., Young E.L., Robinot N., Forey N., Durand G., Vallee M.P., Tao K., Roane T.C., Williams G.J., Hopper J.L., Southey M.C., Andrulis I.L., John E.M., Goldgar D.E., Lesueur F., Tavtigian S.V. (2014) Rare key functional domain missense substitutions in *MRE11A*, *RAD50*, and *NBN* contribute to breast cancer susceptibility: results from a Breast Cancer Family Registry case-control mutation-screening study. *Breast Cancer Res.* **16**, R58. <https://doi.org/10.1186/bcr3669>
81. Janku F., Kaseb A.O., Tsimberidou A.M., Wolff R.A., Kurzrock R. (2014) Identification of novel therapeutic targets in the PI3K/AKT/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma using targeted next generation sequencing. *Oncotarget*. **5**, 3012–3022. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1687>
82. Ramus S.J., Song H., Dicks E., Tyrer J.P., Rosenthal A.N., Intermaggio M.P., Fraser L., Gentry-Maharaj A., Hayward J., Philpott S., Anderson C., Edlund C.K., Conti D., Harrington P., Barrowdale D., Bowtell D.D., Alsop K., Mitchell G.; AOCs Study Group, Cicek M.S., Cunningham J.M., Fridley B.L., Alsop J., Jimenez-Linan M., Poblete S., Lele S., Sucheston-Campbell L., Moysich K.B., Sieh W., McGuire V., Lester J., Bogdanova N., Durst M., Hillemanns P.; Ovarian Cancer Association Consortium, Odunsi K., Whittemore A.S., Karlan B.Y., Dork T., Goode E.L., Menon U., Jacobs I.J., Antoniou A.C., Pharoah P.D., Gayther S.A. (2015) Germline muta-

- tions in the *BRIP1*, *BARD1*, *PALB2*, and *NBN* genes in women with ovarian cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **107**, pii: djv214.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djv214>
83. Smolarz B., Michalska M.M., Samulak D., Romanowicz H., Wojcik L. (2019) Polymorphism of DNA repair genes via homologous recombination (HR) in ovarian cancer. *Pathol. Oncol. Res.* **25**, 1607–1614.
<https://doi.org/10.1007/s12253-019-00604-5>
 84. Kang Z., Zhu Y., Zhang Q.A., Dong L., Xu F., Zhang X., Guan M. (2019) Methylation and expression analysis of mismatch repair genes in extramammary Paget's disease. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **33**, 874–879.
<https://doi.org/10.1111/jdv.15404>
 85. Slavin T.P., Sun C.L., Chavarri-Guerra Y., Sedrak M.S., Katheria V., Castillo D., Herzog J., Dale W., Hurria A., Weitzel J.N. (2020) Older breast cancer survivors may harbor hereditary cancer predisposition pathogenic variants and are at risk for clonal hematopoiesis. *J. Geriatr. Oncol.* **11**, 316–319.
<https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.09.004>
 86. Marra G., Schar P. (1999) Recognition of DNA alterations by the mismatch repair system. *Biochem. J.* **338**, 1–13.
 87. Jiricny J. (2006) The multifaceted mismatch-repair system. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **7**, 335–346.
<https://doi.org/10.1038/nrm1907>
 88. Luo Y., Lin F.T., Lin W.C. (2004) ATM-mediated stabilization of hMutL DNA mismatch repair proteins augments p53 activation during DNA damage. *Mol. Cell. Biol.* **24**, 6430–6444.
<https://doi.org/10.1128/MCB.24.14.6430-6444.2004>
 89. Siegl-Cachedenier I., Munoz P., Flores J.M., Klatt P., Blasco M.A. (2007) Deficient mismatch repair improves organismal fitness and survival of mice with dysfunctional telomeres. *Genes Dev.* **21**, 2234–2247.
<https://doi.org/10.1101/gad.430107>
 90. Paquis-Flucklinger V., Santucci-Darmanin S., Paul R., Saunieres A., Turc-Carel C., Desnuelle C. (1997) Cloning and expression analysis of a meiosis-specific *MutS* homolog: the human *MSH4* gene. *Genomics*. **44**, 188–194.
 91. Bocker T., Barusevicius A., Snowden T., Rasio D., Guerrette S., Robbins D., Schmidt C., Burczak J., Croce C.M., Copeland T., Kovatich A.J., Fishel R. (1999) hMSH5: a human MutS homologue that forms a novel heterodimer with hMSH4 and is expressed during spermatogenesis. *Cancer Res.* **59**, 816–822.
 92. Snowden T., Shim K.S., Schmutte C., Acharya S., Fishel R. (2008) hMSH4-hMSH5 adenosine nucleotide processing and interactions with homologous recombination machinery. *J. Biol. Chem.* **283**, 145–154.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M704060200>
 93. Cannavo E., Gerrits B., Marra G., Schlapbach R., Jiricny J. (2007) Characterization of the interactome of the human MutL homologues MLH1, PMS1, and PMS2. *J. Biol. Chem.* **282**, 2976–2986.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M609989200>
 94. Raschle M., Marra G., Nystrom-Lahti M., Schar P., Jiricny J. (1999) Identification of hMutLbeta, a heterodimer of hMLH1 and hPMS1. *J. Biol. Chem.* **274**, 32368–32375.
<https://doi.org/10.1074/jbc.274.45.32368>
 95. Siehler S.Y., Schrauder M., Gerischer U., Cantor S., Marra G., Wiesmüller L. (2009) Human MutL-complexes monitor homologous recombination independently of mismatch repair. *DNA Repair (Amst.)*. **8**, 242–252.
<https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2008.10.011>
 96. van Oers J.M., Roa S., Werling U., Liu Y., Genschel J., Hou H. Jr., Sellers R.S., Modrich P., Scharff M.D., Edelman W. (2010) PMS2 endonuclease activity has distinct biological functions and is essential for genome maintenance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **107**, 13384–13389.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1008589107>
 97. Hamilton S.R., Liu B., Parsons R.E., Papadopoulos N., Jen J., Powell S.M., Krush A.J., Berk T., Cohen Z., Tetu B., Burger P.C., Wood P.A., Taqi F., Booker S.V., Petersen G.M., Offerhaus G.J.A., Tersmette A.C., Giardiello F.M., Vogelstein B., Kinzler K.W. (1995) The molecular basis of Turcot's syndrome. *N. Engl. J. Med.* **332**, 839–847.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199503303321302>
 98. Ou J., Rasmussen M., Westers H., Andersen S.D., Jager P.O., Kooi K.A., Niessen R.C., Eggen B.J., Nielsen F.C., Kleibeuker J.H., Sijmons R.H., Rasmussen L.J., Hofstra R.M. (2009) Biochemical characterization of MLH3 missense mutations does not reveal an apparent role of MLH3 in Lynch syndrome. *Genes Chromosomes Cancer*. **48**, 340–350.
<https://doi.org/10.1002/gcc.20644>
 99. Senter L., Clendenning M., Sotamaa K., Hampel H., Green J., Potter J.D., Lindblom A., Lagerstedt K., Thibodeau S.N., Lindor N.M., Young J., Winship I., Dowty J.G., White D.M., Hopper J.L., Baglietto L., Jenkins M.A., de la Chapelle A. (2008) The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germline PMS2 mutations. *Gastroenterology*. **135**, 419–428.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.04.026>
 100. Farrell M.P., Hughes D.J., Drost M., Wallace A.J., Cummins R.J., Fletcher T.A., Meany M.A., Kay E.W., de Wind N., Power D.G., Andrews E.J., Green A.J., Gallagher D.J. (2013) Multivariate analysis of *MLH1* c.1664T>C (p.Leu555Pro) mismatch repair gene variant demonstrates its pathogenicity. *Fam. Cancer*. **12**, 741–747.
<https://doi.org/10.1007/s10689-013-9652-9>
 101. Rossi L., Le Frere-Belda M.A., Laurent-Puig P., Buecher B., De Pauw A., Stoppa-Lyonnet D., Canlorbe G., Caron O., Borghese B., Colas C., Delhomelle H., Chabbert-Buffet N., Grandjouan S., Lecuru F., Bats A.S. (2017) Clinicopathologic characteristics of endometrial cancer in Lynch syndrome: a French multicenter study. *Int. J. Gynecol. Cancer*. **27**, 953–960.
<https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000985>
 102. Risinger J.I., Umar A., Boyd J., Berchuck A., Kunkel T.A., Barrett J.C. (1996) Mutation of *MSH3* in endometrial cancer and evidence for its functional role in heteroduplex repair. *Nat. Genet.* **14**, 102–105.
 103. Simpkins S.B., Bocker T., Swisher E.M., Mutch D.G., Gersell D.J., Kovatich A.J., Palazzo J.P., Fishel R., Goodfellow P.J. (1999) *MLH1* promoter methylation and gene silencing is the primary cause of microsatellite instability in sporadic endometrial cancers. *Hum. Mol. Genet.* **8**, 661–666.
<https://doi.org/10.1093/hmg/8.4.661>
 104. Stefansson I., Akslen L.A., MacDonald N., Ryan A., Das S., Jacobs I.J., Salvesen H.B. (2002) Loss of

- hMSH2 and hMSH6 expression is frequent in sporadic endometrial carcinomas with microsatellite instability: a population-based study. *Clin. Cancer Res.* **8**, 138–143.
105. Taylor N.P., Powell M.A., Gibb R.K., Rader J.S., Huettner P.C., Thibodeau S.N., Mutch D.G., Goodfellow P.J. (2006) MLH3 mutation in endometrial cancer. *Cancer Res.* **66**, 7502–7508. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0248>
 106. Chen C.C., Yang S.Y., Liu C.J., Lin C.L., Liaw Y.F., Lin S.M., Lee S.D., Chen P.J., Chen C.J., Yu M.W. (2005) Association of cytokine and DNA repair gene polymorphisms with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Int. J. Epidemiol.* **34**, 1310–1318. <https://doi.org/10.1093/ije/dyi191>
 107. Rubio-Del-Campo A., Salinas-Sanchez A.S., Sanchez-Sanchez F., Gimenez-Bachs J.M., Donate-Moreno M.J., Pastor-Navarro H., Carrion-Lopez P., Escribano J. (2008) Implications of mismatch repair genes *hMLH1* and *hMSH2* in patients with sporadic renal cell carcinoma. *BJU Int.* **102**, 504–509. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07581.x>
 108. Zhang Y., Shu Y.M., Wang S.F., Da B.H., Wang Z.H., Li H.B. (2010) Stabilization of mismatch repair gene *PMS2* by glycogen synthase kinase 3 β is implicated in the treatment of cervical carcinoma. *BMC Cancer.* **10**, 58. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-58>
 109. Vilkin A., Niv Y. (2011) Association between hMLH1 hypermethylation and JC virus (JCV) infection in human colorectal cancer (CRC). *Clin. Epigenetics.* **2**, 1–5. <https://doi.org/10.1007/s13148-010-0013-3>
 110. Shinsato Y., Furukawa T., Yunoue S., Yonezawa H., Minami K., Nishizawa Y., Ikeda R., Kawahara K., Yamamoto M., Hirano H., Tokimura H., Arita K. (2013) Reduction of MLH1 and PMS2 confers temozolomide resistance and is associated with recurrence of glioblastoma. *Oncotarget.* **4**, 2261–2270. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1302>
 111. Vageli D.P., Zaravinos A., Daniil Z., Dahabreh J., Doukas S.G., Spandidos D.A., Gourgoulis K.I., Koukoulis G.K. (2013) *hMSH2* and *hMLH1* gene expression patterns differ between lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: correlation with patient survival and response to adjuvant chemotherapy treatment. *Int. J. Biol. Markers.* **27**, e400–4. <https://doi.org/10.5301/IBJBM.2012.9420>
 112. Kim D.J., Yi S.M., Lee S.Y., Kang H.S., Choi Y.H., Song Y.W., Park S.C. (2006) Association between the *MLH1* gene and longevity. *Hum. Genet.* **119**, 353–354. <https://doi.org/10.1007/s00439-006-0148-7>
 113. Han J., Ryu S., Moskowitz D.M., Rothenberg D., Leahy D.J., Atzmon G., Barzilai N., Suh Y. (2013) Discovery of novel non-synonymous SNP variants in 988 candidate genes from 6 centenarians by target capture and next-generation sequencing. *Mech. Ageing Dev.* **134**, 478–485. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2013.01.005>
 114. Mandon-Pepin B., Touraine P., Kuttann F., Derbois C., Rouxel A., Matsuda F., Nicolas A., Cotinot C., Fellous M. (2008) Genetic investigation of four meiotic genes in women with premature ovarian failure. *Eur. J. Endocrinol.* **158**, 107–115. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0400>
 115. Guo T., Zhao S., Zhao S., Chen M., Li G., Jiao X., Wang Z., Zhao Y., Qin Y., Gao F., Chen Z.J. (2017) Mutations in MSH5 in primary ovarian insufficiency. *Hum. Mol. Genet.* **26**, 1452–1457. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx044>
 116. Sekine H., Ferreira R.C., Pan-Hammarstrom Q., Graham R.R., Ziemba B., de Vries S.S., Liu J., Hippen K., Koeuth T., Ortmann W., Iwahori A., Elliott M.K., Offer S., Skon C., Du L., Novitzke J., Lee A.T., Zhao N., Tompkins J.D., Altshuler D., Gregersen P.K., Cunningham-Rundles C., Harris R.S., Her C., Nelson D.L., Hammarstrom L., Gilkeson G.S., Behrens T.W. (2007) Role for Msh5 in the regulation of Ig class switch recombination. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **104**, 7193–7198. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700815104>
 117. Aston K.I., Krausz C., Laface I., Ruiz-Castane E., Carrell D.T. (2010) Evaluation of 172 candidate polymorphisms for association with oligozoospermia or azoospermia in a large cohort of men of European descent. *Hum. Reprod.* **25**, 1383–1397. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq081>
 118. Herberg M., Siebert S., Quaaas M., Thalheim T., Rother K., Hussong M., Altmuller J., Kerner C., Galle J., Schweiger M.R., Aust G. (2019) Loss of Msh2 and a single-radiation hit induce common, genome-wide, and persistent epigenetic changes in the intestine. *Clin. Epigenetics.* **11**, 65. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0639-8>
 119. Li Y., Gan S., Ren L., Yuan L., Liu J., Wang W., Wang X., Zhang Y., Jiang J., Zhang F., Qi X. (2018) Multifaceted regulation and functions of replication factor C family in human cancers. *Am. J. Cancer Res.* **8**, 1343–1355. PMID: 30210909
 120. Okumura K., Nogami M., Taguchi H., Dean F.B., Chen M., Pan Z.Q., Hurwitz J., Shiratori A., Murakami Y., Ozawa K., Eki T. (1995) Assignment of the 36.5-kDa (RFC5), 37-kDa (RFC4), 38-kDa (RFC3), and 40-kDa (RFC2) subunit genes of human replication factor C to chromosome bands 12q24.2-q24.3, 3q27, 13q12.3-q13, and 7q11.23. *Genomics.* **25**, 274–278. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(95\)80135-9](https://doi.org/10.1016/0888-7543(95)80135-9)
 121. Moldovan G.L., Pfander B., Jentsch S. (2007) PCNA, the maestro of the replication fork. *Cell.* **129**, 665–679. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.003>
 122. Witko-Sarsat V., Mocek J., Bouayad D., Tamassia N., Ribeil J.A., Candali C., Davezac N., Reuter N., Mouthon L., Hermine O., Pederzoli-Ribeil M., Casatella M.A. (2010) Proliferating cell nuclear antigen acts as a cytoplasmic platform controlling human neutrophil survival. *J. Exp. Med.* **207**, 2631–2645. <https://doi.org/10.1084/jem.20092241>
 123. Cazzalini O., Sommatitis S., Tillhon M., Dutto I., Bachi A., Rapp A., Nardo T., Scovassi A.I., Necchi D., Cardoso M.C., Stivala L.A., Prosperi E. (2014) CBP and p300 acetylate PCNA to link its degradation with nucleotide excision repair synthesis. *Nucl. Acids Res.* **42**, 8433–8448. <https://doi.org/10.1093/nar/gku533>
 124. Rashid S. (2017) Targeting the mitochondria for the treatment of MLH1-deficient disease / Queen Mary University of London. PhD Thesis. 1–248. <http://qmro.qmul.ac.uk/xmlui/handle/123456789/30924>
 125. KEGG PATHWAY Database. <https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>

126. Uchiumi F., Ohta T., Tanuma S. (1996) Replication factor C recognizes 5'-phosphate ends of telomeres. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **229**, 310–315. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.1798>
127. Ohashi E., Tsurimoto T. (2017) Functions of multiple clamp and clamp-loader complexes in eukaryotic. In: *DNA Replication. From Old Principles to New Discoveries*. Eds Masai H., Foiani M. *Adv. Exp. Med. Biol.* 135–162. https://doi.org/10.1007/978-981-10-6955-0_7
128. Liao Y.H., Ren J.T., Zhang W., Zhang Z.Z., Lin Y., Su F.X., Jia W.H., Tang L.Y., Ren Z.F. (2017) Polymorphisms in homologous recombination repair genes and the risk and survival of breast cancer. *J. Gene Med.* **19**, e2988. <https://doi.org/10.1002/jgm.2988>
129. Hua Q., Gu X., Chen X., Song W., Wang A., Chu J. (2019) IL-8 is involved in radiation therapy resistance of esophageal squamous cell carcinoma via regulation of PCNA. *Arch. Biochem. Biophys.* **676**, 108158. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108158>
130. Ye X., Ling B., Xu H., Li G., Zhao X., Xu J., Liu J., Liu L. (2020) Clinical significance of high expression of proliferating cell nuclear antigen in non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. **99**, e19755. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019755>
131. Cortese A., Simone R., Sullivan R., Vandrovcova J., Tariq H., Yau W.Y., Humphrey J., Jaunmuktane Z., Sivakumar P., Polke J., Ilyas M., Tribollet E., Tomaselli P.J., Devigili G., Callegari I., Versino M., Salpietro V., Efthymiou S., Kaski D., Wood N.W., Andrade N.S., Buglo E., Rebelo A., Rossor A.M., Bronstein A., Fratta P., Marques W.J., Zuchner S., Reilly M.M., Houlden H. (2019) Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nat. Genet.* **51**, 649–658. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0372-4>
132. Arora M., Lindgren B., Basu S., Nagaraj S., Gross M., Weisdorf D., Thyagarajan B. (2010) Polymorphisms in the base excision repair pathway and graft-versus-host disease. *Leukemia*. **24**, 1470–1475. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.139>
133. Peoples R., Perez-Jurado L., Wang Y.K., Kaplan P., Francke U. (1996) The gene for replication factor C subunit 2 (RFC2) is within the 7q11.23 Williams syndrome deletion. *Am. J. Hum. Genet.* **58**, 1370–1373. PMID: 8651315
134. Martindale D.W., Wilson M.D., Wang D., Burke R.D., Chen X., Duronio V., Koop B.F. (2000) Comparative genomic sequence analysis of the Williams syndrome region (LIMK1-RFC2) of human chromosome 7q11.23. *Mamm. Genome*. **11**, 890–898. <https://doi.org/10.1007/s003350010166>
135. Baple E.L., Chambers H., Cross H.E., Fawcett H., Nakazawa Y., Chioza B.A., Harlalka G.V., Mansour S., Sreekantan-Nair A., Patton M.A., Muggenthaler M., Rich P., Wagner K., Coblenz R., Stein C.K., Last J.I., Taylor A.M., Jackson A.P., Ogi T., Lehmann A.R., Green C.M., Crosby A.H. (2014) Hypomorphic PCNA mutation underlies a human DNA repair disorder. *J. Clin. Invest.* **124**, 3137–3146. <https://doi.org/10.1172/JCI74593>
136. Zhang Z., Zhang Z., Wang H., Zhang G., Hu D., Xiong J., Xiong N., Wang T., Cao X., Mao L. (2014) Proliferating cell nuclear antigen binds DNA polymerase- β and mediates 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced neuronal death. *PLoS One*. **9**, e106669. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106669>
137. Li D.W., Li G.R., Zhang B.L., Feng J.J., Zhao H. (2016) Damage to dopaminergic neurons is mediated by proliferating cell nuclear antigen through the p53 pathway under conditions of oxidative stress in a cell model of Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Med.* **37**, 429–435. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2430>
138. Maciejczyk M., Mikoluc B., Pietrucha B., Heropolińska-Pliszka E., Pac M., Motkowski R., Car H. (2017) Oxidative stress, mitochondrial abnormalities and antioxidant defense in ataxia-telangiectasia, Bloom syndrome and Nijmegen breakage syndrome. *Redox Biol.* **11**, 375–383. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.030>
139. Greaves L.C., Reeve A.K., Taylor R.W., Turnbull D.M. (2012) Mitochondrial DNA and disease. *J. Pathol.* **226**, 274–286. <https://doi.org/10.1002/path.3028>
140. Vasileiou P.V.S., Mourouzis I., Pantos C. (2017) Principal aspects regarding the maintenance of mammalian mitochondrial genome integrity. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, 1821. <https://doi.org/10.3390/ijms18081821>
141. Gorrini C., Harris I., Mak T. (2013) Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat. Rev. Drug Discov.* **12**, 931–947. <https://doi.org/10.1038/nrd4002>
142. Song S., Pursell Z.F., Copeland W.C., Longley M.J., Kunkel T.A., Mathews C.K. (2005) DNA precursor asymmetries in mammalian tissue mitochondria and possible contribution to mutagenesis through reduced replication fidelity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **102**, 4990–4995. <https://doi.org/10.1073/pnas.0500253102>
143. Kalam M.A., Haraguchi K., Chandani S., Loechler E.L., Moriya M., Greenberg M.M., Basu A.K. (2006) Genetic effects of oxidative DNA damages: comparative mutagenesis of the imidazole ring-opened formamidopyrimidines (Fapy lesions) and 8-oxo-purines in simian kidney cells. *Nucl. Acids Res.* **34**, 2305–2315. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl099>
144. Martin S.A., Hewish M., Sims D., Lord C.J., Ashworth A. (2011) Parallel high-throughput RNA interference screens identify PINK1 as a potential therapeutic target for the treatment of DNA mismatch repair-deficient cancers. *Cancer Res.* **71**, 1836–1848. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2836>
145. Rashid S., Freitas M.O., Cucchi D., Bridge G., Yao Z., Gay L., Williams M., Wang J., Suraweera N., Silver A., McDonald S.A.C., Chelala C., Szabadkai G., Martin S.A. (2018) MLH1 deficiency leads to deregulated mitochondrial metabolism. *Cell Death Dis.* **10**, 795. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2018-y>
146. Storr S.J., Woolston C.M., Martin S.G. (2012) Base excision repair, the redox environment and therapeutic implications. *Curr. Mol. Pharmacol.* **5**, 88–101. PMID: 22122466
147. Зиновкина Л.А. (2018) Механизмы репарации митохондриальной ДНК млекопитающих. *Биохимия*. **83**, 349–367.
148. Valentin-Vega Y.A., Maclean K.H., Tait-Mulder J., Milasta S., Steeves M., Dorsey F.C., Cleveland J.L., Green D.R., Kastan M.B. (2012) Mitochondrial dys-

- function in ataxia-telangiectasia. *Blood*. **119**, 1490–1500.
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-373639>
149. Brown K.D., Rath A., Kamath R., Beardsley D.I., Zhan Q., Mannino J.L., Baskaran R. (2003) The mismatch repair system is required for S-phase checkpoint activation. *Nat. Genet.* **33**, 80–84.
<https://doi.org/10.1038/ng1052>
 150. Tadi S.K., Sebastian R., Dahal S., Babu R.K., Choudhary B., Raghavan S.C. (2016) Microhomology-mediated end joining is the principal mediator of double-strand break repair during mitochondrial DNA lesions. *Mol. Biol. Cell*. **27**, 223–235.
<https://doi.org/10.1091/mbc.E15-05-0260>
 151. Seol J.H., Shim E.Y., Lee S.E. (2018) Microhomology-mediated end joining: good, bad and ugly. *Mutat. Res.* **809**, 81–87.
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2017.07.002>
 152. Coene E.D., Hollinshead M.S., Waeytens A.A., Schelfhout V.R., Eechaute W.P., Shaw M.K., Van Oostveldt P.M., Vaux D.J. (2005) Phosphorylated BRCA1 is predominantly located in the nucleus and mitochondria. *Mol. Biol. Cell*. **16**, 997–1010.
<https://doi.org/10.1091/mbc.e04-10-0895>
 153. Rotman G., Shiloh Y. (1997) Ataxia-telangiectasia: is ATM a sensor of oxidative damage and stress? *Bioessays*. **19**, 911–917.
 154. Okuno Y., Nakamura-Ishizu A., Otsu K., Suda T., Kubota Y. (2012) Pathological neoangiogenesis depends on oxidative stress regulation by ATM. *Nat. Med.* **18**, 1208–1216.
<https://doi.org/10.1038/nm.2846>
 155. Ambrose M., Gatti R.A. (2013) Pathogenesis of ataxia-telangiectasia: the next generation of ATM functions. *Blood*. **121**, 4036–4045.
<https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-456897>
 156. Bonilla F.A.I., Geha R.S. (2003) Primary immunodeficiency diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* **111**, S571–S581.
<https://doi.org/10.1067/mai.2003.86>
 157. Geha R.S., Notarangelo L.D., Casanova J.L., Chapel H., Conley M.E., Fischer A., Hammarstrom L., Nonoyama S., Ochs H.D., Puck J.M., Roifman C., Seger R., Wedgwood J.; International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. (2007) Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J. Allergy Clin. Immunol.* **120**, 776–794.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.08.053>
 158. Bonilla F.A., Barlan I., Chapel H., Costa-Carvalho B.T., Cunningham-Rundles C., de la Morena M.T., Espinosa-Rosales F.J., Hammarstrom L., Nonoyama S., Quinti I., Routes J.M., Tang M.L., Warnatz K. (2016) International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **4**, 38–59.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.025>
 159. Lim M.S., Elenitoba-Johnson K.S. (2004) The molecular pathology of primary immunodeficiencies. *J. Mol. Diagn.* **6**, 59–83.
[https://doi.org/10.1016/S1525-1578\(10\)60493-X](https://doi.org/10.1016/S1525-1578(10)60493-X)
 160. Cirillo E., Giardino G., Gallo V., D'Assante R., Grasso F., Romano R., Di Lillo C., Galasso G., Pignata C. (2015) Severe combined immunodeficiency—an update. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1356**, 90–106.
<https://doi.org/10.1111/nyas.12849>
 161. Kumrah R., Vignesh P., Patra P., Singh A., Anjani G., Saini P., Sharma M., Kaur A., Rawat A. (2019) Genetics of severe combined immunodeficiency. *Genes Dis.* **24**, 52–61.
<https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.07.004>
 162. Bredemeyer A.L., Sharma G.G., Huang C.Y., Helmink B.A., Walker L.M., Khor K.C., Nuskey B., Sullivan K.E., Pandita T.K., Bassing C.H., Sleckman B.P. (2006) ATM stabilizes DNA double-strand-break complexes during V(D)J recombination. *Nature*. **442**, 466–470.
<https://doi.org/10.1038/nature04866>
 163. Zha S., Guo C., Boboila C., Oksenysh V., Cheng H.-L., Zhang Y., Wesemann D.R., Yuen G., Patel H., Goff P.H., Dubois R.L., Alt F.W. (2011) ATM damage response and XLF repair factor are functionally redundant in joining DNA breaks. *Nature*. **469**, 250–254.
<https://doi.org/10.1038/nature09604>
 164. Helmink B.A., Bredemeyer A.L., Lee B.-S., Huang C.-Y., Sharma G.G., Walker L.M., Bednarski J.J., Lee W.-L., Pandita T.K., Bassing C.H., Sleckman B.P. (2009) MRN complex function in the repair of chromosomal Rag-mediated DNA double-strand breaks. *J. Exp. Med.* **206**, 669–679.
<https://doi.org/10.1084/jem.20081326>
 165. Chen H.T., Bhandoola A., Difilippantonio M.J., Zhu J., Brown M.J., Tai X., Rogakou E.P., Brotz T.M., Bonner W.M., Ried T., Nussenzweig A. (2000) Response to RAG-mediated VDJ cleavage by NBS1 and gamma-H2AX. *Science*. **290**, 1962–1965.
<https://doi.org/10.1126/science.290.5498.1962>
 166. Saidi A., Li T., Weih F., Concannon P., Wang Z.Q. (2010) Dual functions of Nbs1 in the repair of DNA breaks and proliferation ensure proper V(D)J recombination and T-cell development. *Mol. Cell. Biol.* **30**, 5572–5581.
<https://doi.org/10.1128/MCB.00917-10>
 167. Альтшулер Е.П., Серебряная Д.В., Катруха А.Г. (2010) Получение рекомбинантных антител и способы увеличения их аффинности. *Успехи биол. химии*. **50**, 203–258.
 168. Peron S., Pan-Hammarstrom Q., Imai K., Du L., Taubenheim N., Sanal O., Marodi L., Bergelin-Besançon A., Benkerrou M., de Villartay J.P., Fischer A., Revy P., Durandy A. (2007) A primary immunodeficiency characterized by defective immunoglobulin class switch recombination and impaired DNA repair. *J. Exp. Med.* **204**, 1207–1216.
<https://doi.org/10.1084/jem.20070087>
 169. Peron S., Metin A., Gardes P., Alyanakian M.A., Sheridan E., Kratz C.P., Fischer A., Durandy A. (2008) Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. *J. Exp. Med.* **205**, 2465–2472.
<https://doi.org/10.1084/jem.20080789>
 170. Schrader C.E., Edelman W., Kucherlapati R., Stavnezer J. (1999) Reduced isotype switching in splenic B cells from mice deficient in mismatch repair enzymes. *J. Exp. Med.* **190**, 323–330.
<https://doi.org/10.1084/jem.190.3.323>
 171. Lahdesmaki A., Taylor A.M., Chrzanoska K.H., Pan-Hammarstrom Q. (2004) Delineation of the role

- of the Mre11 complex in class switch recombination. *J. Biol. Chem.* **279**, 16479–16487.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M312796200>
172. Dinkelmann M., Spehalski E., Stoneham T., Buis J., Wu Y., Sekiguchi J.M., Ferguson D.O. (2009) Multiple functions of MRN in end-joining pathways during isotype class switching. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **16**, 808–813.
<https://doi.org/10.1038/nsmb.1639>
 173. Pan-Hammarstrom Q., Dai S., Zhao Y., van Dijk-Hard I.F., Gatti R.A., Borresen-Dale A.L., Hammarstrom L. (2003) ATM is not required in somatic hypermutation of VH, but is involved in the introduction of mutations in the switch mu region. *J. Immunol.* **170**, 3707–3716.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.7.3707>
 174. Yun M.H., Hiom K. (2009) Understanding the functions of BRCA1 in the DNA-damage response. *Biochem. Soc. Trans.* **37**, 597–604.
<https://doi.org/10.1042/BST0370597>
 175. Chahwan R., Edelmann W., Scharff M.D., Roa S. (2011) Mismatch-mediated error prone repair at the immunoglobulin genes. *Biomed. Pharmacother.* **65**, 529–536.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2011.09.001>
 176. Chahwan R., van Oers J.M., Avdievich E., Zhao C., Edelmann W., Scharff M.D., Roa S. (2012) The ATPase activity of MLH1 is required to orchestrate DNA double-strand breaks and end processing during class switch recombination. *J. Exp. Med.* **209**, 671–678.
<https://doi.org/10.1084/jem.20111531>
 177. Бабушкина Н.П., Постригань А.Е., Кучер А.Н. (2018) Вовлеченность генов систем репарации ДНК в развитие сердечно-сосудистой патологии. Сб.: “Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике”. Под ред. Масленникова А.Б. Новосибирск: Академиздат. 48–62.
 178. Babushkina N., Postrikan A., Kucher A. (2018) Association rs189037 in the *ATM* gene with bronchial asthma taking into account environmental factors. *BGRS\SB-2018: systems biology and biomedicine (SBioMed-2018) Symp.* (2018) Novosibirsk, Russia, Abstracts book, P. 16.
 179. Бабушкина Н.П., Постригань А.Е., Кучер А.Н. (2018) Вовлеченность гена *MLH1* в формирование клинических особенностей ИБС. *Российский национальный конгресс кардиологов. “Новые технологии – в практику здравоохранения”*. Москва, Россия, сборник тезисов. С. 1003.
 180. Бабушкина Н.П., Постригань А.Е., Хитринская Е.Ю., Кучер А.Н. (2019) Средовые эффекты на ассоциации генов белков систем репарации ДНК с бронхиальной астмой. *VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров (VOГuC)*. (2019) Санкт-Петербург, Россия. Сборник тезисов. С. 788
 181. Zhou W., Nielsen J.B., Fritsche L.G., Dey R., Gabrielsen M.E., Wolford B.N., LeFaive J., VandeHaar P., Gagliano S.A., Gifford A., Bastarache L.A., Wei W.Q., Denny J.C., Lin M., Hveem K., Kang H.M., Abecasis G.R., Willer C.J., Lee S. (2018) Efficiently controlling for case-control imbalance and sample relatedness in large-scale genetic association studies. *Nat. Genet.* **50**, 1335–1341.
<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0184-y>
 182. PheWeb v. 1.1.17. <http://pheweb.sph.umich.edu/SAIGE-UKB>

INVOLVEMENT OF THE VARIANTS IN THE GENES ENCODING BRCA1-ASSOCIATED GENOME SURVEILLANCE COMPLEX (BASC) IN THE DEVELOPMENT OF COMMON HUMAN DISEASES

N. P. Babushkina¹*, A. E. Postrikan¹, and A. N. Kucher¹

¹Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634050 Russia

*e-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru

“Mendelian code” hypothesis postulates the relationship between Mendelian (monogenic) and common pathologies. In frame of this hypothesis, polymorphic variants in the genes of Mendelian diseases may provide significant contribution to predisposition for common diseases exploiting the vulnerability in the same biochemical pathway. This review utilizes the “Mendelian code” hypothesis as a prism for a dissection of a role for a group of genes encoding various proteins participating in the DNA repair, with a particular focus on the BRCA1-associated genome surveillance complex (BASC). Here we discuss 1) their main functions in the repair of double-stranded DNA breaks (ATM, MRE11, NBN, RAD50, BRCA1, BLM) and mismatch repair (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, RF-C, PCNA); 2) the mitochondrial involvement of these proteins; 3) involvement of BASC proteins in the development of an adaptive immune response. For 13 out of 16 BASC proteins encoding genes the mutations leading to monogenic diseases are described already; for 11 – there are associations with common diseases or individual biological processes. Patients with *BASC* gene and patients with severe combined immunodeficiency share similar symptoms. Polymorphic variants within DNA repair genes may play a role in the development of common diseases through undermining the processes of immune response. Pleiotropic effects of these genes suggest their participation in the development of various body conditions, both in normal state of health and in pathology.

Keywords: “Mendelian code”, genes of DNA repair proteins, BASC, SNP, common diseases