

УДК 577.24

ИНТЕРАКТОМ СИСТЕМ РЕПАРАЦИИ ОСНОВАНИЙ И НУКЛЕОТИДОВ

© 2021 г. Н. И. Речкунова^{a, *}, Ю. С. Красикова^a, О. И. Лаврик^{a, b}

^aИнститут химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения
Российской академии наук, Новосибирск, 630090 Россия

^bНовосибирский государственный университет, Новосибирск, 630090 Россия

*e-mail: nadyarec@niboch.nsc.ru

Поступила в редакцию 12.08.2020 г.

После доработки 12.08.2020 г.

Принята к публикации 24.08.2020 г.

Системы эксцизионной репарации оснований и нуклеотидов (BER и NER) специфично удаляют повреждения ДНК определенного типа. BER удаляет модифицированные основания (окисленные, алкилированные, дезаминированные), а NER – объемные повреждения, вызванные УФ-облучением или химическими канцерогенами. Однако в ряде случаев процесс исправления проходит по более сложному сценарию, при котором пути репарации обмениваются белками и взаимодействуют друг с другом, формируя общий интерактом. В настоящем обзоре представлены основные сведения о механизмах BER и NER, рассмотрены данные, показывающие участие белков NER в восстановлении повреждений ДНК, вызванных окислительным стрессом, и белков BER в удалении объемных аддуктов ДНК. Обсуждается также роль поли(ADP-рибоза)полимеразы 1 в регуляции процессов BER и NER и их координации при исправлении сложных повреждений.

Ключевые слова: репарация ДНК, белок-белковые взаимодействия, регуляция процессов репарации

DOI: 10.31857/S0026898421020129

ВВЕДЕНИЕ

В геномной ДНК постоянно возникают повреждения, обусловленные как внутренней неустойчивостью, так и воздействием эндогенных факторов и экзогенных генотоксических агентов. Повреждения могут вызывать нарушения основных процессов метаболизма ДНК, таких как репликация и транскрипция, что приводит к возникновению мутаций, хромосомных aberrаций, а также к остановке клеточного цикла и гибели клеток. Последствия повреждений ДНК могут быть причиной различных патологий человека, включая рак и нейродегенеративные заболевания. Для противостояния этим неблагоприятным последствиям в ходе эволюции возникло несколько механизмов репарации ДНК [1].

Эксцизионная репарация оснований (BER – base excision repair) – одна из основных систем репарации ДНК, действие которой направлено на исправление наиболее многочисленных повреждений ДНК – модифицированных оснований. Такие повреждения возникают в результате спонтанных реакций (дезаминирование, метилирова-

ние, окисление) или под действием продуктов метаболизма клетки (активные формы кислорода), а также таких экзогенных источников, как алкилирующие агенты (метилметансульфонат) и ионизирующее излучение [2].

Эксцизионная репарация нуклеотидов (NER – nucleotide excision repair) наиболее универсальный путь репарации, с помощью которого происходит удаление широкого спектра повреждений, дестабилизирующих дуплексную структуру ДНК. Субстратами NER служат индуцированные ультрафиолетовым (УФ) излучением фотопродукты – циклобутанпиримидиновые димеры (CPD) и пиримидинпиримидон-(6-4)-фотопродукты (6-4PP), а также внутрицепочечные сшивки и объемные аддукты оснований ДНК с реакционноспособными метаболитами некоторых химических канцерогенов или химиотерапевтическими агентами [3].

В ходе многолетних исследований процессов BER и NER накопилось достаточно данных, показывающих, что эти системы репарации работают не как изолированные пути, а динамически взаимодействуют друг с другом, формируя общий

Сокращения: BER – эксцизионная репарация оснований; OGG1 – 8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза; XRCC1 – фактор устойчивости к рентгеновскому излучению; NER – эксцизионная репарация нуклеотидов; XP – пигментная ксеродерма (xeroderma pigmentosum); CPD – циклобутанпиримидиновые димеры; CS – синдром Кокейна (Cockayne syndrome); TFIIH – фактор транскрипции IIH; PARP – поли(ADP-рибоза)полимераза; PAR – полимер ADP-рибозы.

интерактом, что позволяет осуществлять модуляцию и координацию функций этих процессов [4, 5]. С одной стороны, показано влияние белков NER на активность ключевых ферментов BER, ДНК-гликозилаз и апуриновой/апирииминовой эндонуклеазы 1 (APE1) [6–9], а также взаимодействиями белков NER с окислительными повреждениями ДНК *in vivo* [10, 11]. С другой стороны, ключевой фермент BER – APE1, регулирует удаление аддуктов ДНК с производными платины в процессе NER [12, 13].

Некоторые генотоксические факторы вызывают образование в ДНК повреждений нескольких типов. Так, УФ-излучение приводит к образованию не только пиримидиновых димеров, но и окисленных оснований, а также к разрывам цепи ДНК. В результате интенсивного воздействия одного или нескольких факторов в ДНК могут возникать кластерные повреждения, включающие модифицированные основания, разрывы цепи и объемные аддукты, расположенные в пределах одного–двух витков спирали в одной или обеих цепях дуплекса. При репарации таких повреждений особенно необходимы согласованные действия разных систем репарации, их взаимодействие и взаимная регуляция активности, чтобы предотвратить образование наиболее токсичных для клетки двухцепочечных разрывов ДНК. Взаимное влияние белков-участников разных систем может осуществляться путем белок-белковых взаимодействий, в том числе опосредованных посттрансляционными модификациями белков одной или обеих систем репарации [4]. В настоящем обзоре представлены основные сведения о механизмах BER и NER, рассмотрены известные к настоящему времени данные, показывающие участие белков NER в восстановлении поврежденной ДНК, вызванных окислительным стрессом, и белков BER в удалении объемных аддуктов ДНК. Обсуждается также роль поли(ADP-рибоза)полимеразы 1 (PARP1) в регуляции процессов BER и NER и их координации при исправлении сложных повреждений ДНК.

ЭКСЦИЗИОННАЯ РЕПАРАЦИЯ ОСНОВАНИЙ

Процесс BER инициируется ДНК-гликозилазами, узнающими поврежденное основание и катализирующими гидролиз N-гликозидной связи. ДНК-гликозилазы специфичны к определенным повреждениям оснований, в зависимости от выполняемых функций они делятся на две группы – моно- и бифункциональные. В результате действия монофункциональных ДНК-гликозилаз, из которых наиболее известна урацил-ДНК-гликозилаза, удаляющая из ДНК урацил, образовавшийся в результате спонтанного дезаминирования цитозина, в ДНК образуются апуриновые/апири-

иминовые (AP) сайты. Бифункциональные ДНК-гликозилазы, действие которых направлено на окисленные основания, не только удаляют поврежденные основания, но и способны внести разрыв с 3'-стороны от образовавшегося AP-сайта. В результате реакции в ДНК возникают разрывы, фланкированные 3'- α,β -4-гидроксипентен-2-алем (3'-PUA) и 5'-концевым фосфатом (β -элиминирование) или с 3'- и 5'-фосфатными группами (β,δ -элиминирование) [14]. Эффективность расщепления сахарофосфатного остова бифункциональными ДНК-гликозилазами значительно отличается, так, например, OGG1, удаляющая наиболее распространенное окисленное основание – 8-оксогуанин (8-oxoG), функционирует преимущественно как монофункциональный фермент [15].

AP-сайты могут возникать также за счет спонтанного гидролиза N-гликозидной связи в нуклеотидах, в основном пуриновых [16]. Основным ферментом, гидролизующим AP-сайты в клетках высших эукариот, – апуриновая/апирииминовая эндонуклеаза 1 (APE1) [17]. В результате гидролиза AP-сайта образуется одноцепочечный разрыв, фланкированный гидроксильной группой на 3'-конце и остатком 2'-дезоксирибозо-5'-фосфата (dRP) на 5'-конце. APE1 необходима не только для гидролиза AP-сайтов, но и для удаления остатка 3'-PUA в разрыве, возникающем под действием бифункциональных ДНК-гликозилаз, катализирующих β -элиминирование, а также при спонтанном расщеплении AP-сайтов, при котором также образуется разрыв, содержащий 3'-PUA-группу [18].

При расщеплении AP-сайта бифункциональными ДНК-гликозилазами, функционирующими по механизму β,δ -элиминирования, продукт расщепления содержит 3'-фосфатную группу, которую также необходимо удалить с помощью фосфатазы. Основным ферментом, осуществляющим эту реакцию в клетках млекопитающих, является бифункциональная полинуклеотидкиназа-фосфатаза (PNKP), которая, кроме фосфорилирования 5'-концевой гидроксильной группы цепи ДНК, обладает способностью выщеплять 3'-концевую фосфатную группу, генерируя 3'-гидроксильную группу [19]. Недавно мы показали, что расщепление AP-сайта способен катализировать еще один фермент – тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (TDP1) [20], в результате действия которого также образуется разрыв с 3'-фосфатной группой [21], удаление которой осуществляет PNKP. Таким образом, последовательное действие бифункциональных ДНК-гликозилаз, расщепляющих AP-сайт по механизму β,δ -элиминирования, либо TDP1 и PNKP приводит концы цепи ДНК на месте расщепленного AP-сайта в состояние, пригодное для включения нуклеотидных звеньев ДНК-полимеразы и последующего лигирования разрыва. Та-

кую последовательность событий можно рассматривать как APE1-независимый путь BER [19, 21].

Следующая стадия процесса BER – включение нуклеотида в 3'-конец цепи ДНК. На этой стадии происходит разделение процесса BER на пути, называемые “короткозаплаточной” и “длиннозаплаточной” BER, которые осуществляются с участием разных ферментов. В короткозаплаточной BER ДНК-полимераза β (Pol β) включает один dNMP на место поврежденного звена. Остаток dRP удаляется из ДНК под действием 2'-дезоксирибозо-5'-фосфатлиаз (dRP-лиаз), которые выщепляют dRP по механизму β -элиминирования. В клетках высших эукариот эта функция осуществляется преимущественно за счет лиазной активности Pol β , от эффективности удаления 5'-dRP зависит выбор пути BER [22, 23]. Затем происходит лигирование, катализируемое в клетках высших эукариот ДНК-лигазой III в комплексе с белком XRCC1 [24].

Если по какой-то причине (например, модификации остатка сахара) Pol β не может удалить dRP-остаток, то происходит переключение BER на длиннозаплаточный путь, в котором после включения первого dNMP продолжается репаративный синтез с заменой 2–20 нуклеотидных звеньев и вытеснением цепи ДНК. В клетках высших эукариот этот синтез осуществляется “репликативными” ДНК-полимеразами δ и/или ϵ с привлечением вспомогательных факторов (PCNA, RFC). Вытесненный участок ДНК удаляется флэп-эндонуклеазой (FEN1), и одноцепочечный разрыв лигируется ДНК-лигазой I [25]. Потенциально репаративный синтез с вытеснением цепи может осуществляться по механизму трансляции бреши с помощью FEN1 и Pol β [26]. Кроме того, в нашей лаборатории показано, что Pol β в сочетании с APE1 способна осуществлять синтез с вытеснением цепи с одновременной “коррекцией ошибок” с помощью 3' \rightarrow 5'-экзонуклеазной активности APE1 [27]. Дальнейшие исследования показали, что Pol β физически взаимодействует с APE1 [28, 29].

Очевидно, что для эффективного восстановления поврежденной ДНК и предотвращения накопления токсичных для клетки разрывов ДНК требуется координация действий отдельных ферментов, катализирующих последовательные стадии процесса BER. Перенос ДНК-интермедиата от фермента, связанного с продуктом катализируемой им реакции, к следующему ферменту, аналогично передаче эстафетной палочки (passing the baton), рассматривается как основной механизм координации BER [30–32]. В то же время количественный анализ взаимодействий белков BER, выполненный в нашей лаборатории [29], показал, что многие белки образуют прочные комплексы друг с другом как в отсутствие, так и в

присутствии ДНК-интермедиатов BER, и эти взаимодействия могут вносить вклад в координацию процесса BER (см. обзор [33]). Наиболее прочный комплекс образуют Pol β и XRCC1 [29], что согласуется с данными о ключевой роли взаимодействия этих белков в процессе BER [32, 34]. Интересно отметить, что взаимодействие с XRCC1 защищает Pol β от убиквитинирования и последующей протеасомной деградации [35].

ЭКСЦИЗИОННАЯ РЕПАРАЦИЯ НУКЛЕОТИДОВ

Процесс NER был открыт в клетках бактерий еще в начале 60-х годов прошлого столетия как способность к вырезанию поврежденных УФ-светом участков ДНК с последующим ресинтезом ДНК в образовавшихся брешах [36]. В клетках эукариот существуют два пути NER: общегеномная репарация (global genome repair, GG-NER), удаляющая повреждения во всей геномной ДНК, и репарация, связанная с транскрипцией (transcription coupled repair, TC-NER), с помощью которой происходит удаление повреждений в транскрибируемой цепи ДНК. Эти пути отличаются способом узнавания повреждения и набором белков, участвующих на начальных этапах процесса. В TC-NER узнавание повреждения сопряжено с остановкой на нем РНК-полимеразы II (RNAP II) [37], что служит сигналом к сборке иницирующего репарацию комплекса, в состав которого входят белки CSA и CSB [38]. Мутации в генах этих белков вызывают синдром Кокейна (Cockayne syndrome, CS).

В случае GG-NER повреждение узнает фактор пигментной ксеродермы C (XPC) в комплексе с белками RAD23B и центрин-2 (Cen2). Комплекс XPC-RAD23B-Cen2 (далее комплекс XPC) определяет нарушение комплементарности в парах оснований и/или дестабилизацию ДНК-дуплекса, вызванную повреждением, а не конкретное повреждение [39, 40], и взаимодействует с неповрежденным участком противоположной цепи [41–44]. Этот механизм обеспечивает широкую субстратную специфичность процесса GG-NER, однако не позволяет узнавать УФ-индуцированные фотопродукты, особенно CPD, которые практически не дестабилизируют ДНК-дуплекс. Узнавание таких повреждений осуществляет специализированный белок – гетеродимер UV-DDB (UV-damaged DNA-binding protein), который специфически взаимодействует с CPD и 6-4PP и привлекает к ним XPC [45, 46]. Далее комплекс XPC (либо комплекс факторов TC-NER) взаимодействует с мультифункциональным 10-субъединичным белком – фактором транскрипции III (transcription factor III, TFIII), который осуществляет частичное раскручивание ДНК-дуплекса за счет геликазной активности субъединицы XPD и

одновременно проверку повреждения ДНК, оставаясь на нем [47, 48]. На частично открытом дуплексе формируется так называемый “предрасщепляющий” комплекс, в состав которого входят репликативный белок А (RPA), фактор пигментной ксеродермы А (ХРА), а также структурспецифичные эндонуклеазы XPF-ERCC1 и XPG, расщепляющие поврежденную цепь ДНК с 5'- и 3'-стороны от повреждения соответственно [48–50]. Ресинтез удаленного участка осуществляет репликативный комплекс, лигирование нитки – ДНК-лигаза I или комплекс ДНК-лигазы III с XRCC1 [51].

Таким образом, исправление повреждений системой NER – сложный многостадийный процесс, протекающий с образованием множества промежуточных комплексов, сборка и функционирование которых осуществляются за счет ДНК-белковых и белок-белковых взаимодействий, требующих четкой координации и регуляции. Как оказалось, помимо факторов NER в этот процесс вовлечены белки других процессов репарации, в том числе BER, а также регуляторные белки, в частности PARP1.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПУТЕЙ BER И NER УВЕЛИЧИВАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕПАРАЦИИ ДНК

Предположение о возможном участии белков NER в восстановлении окислительных повреждений ДНК впервые было высказано в работе, выполненной в лаборатории будущего нобелевского лауреата Aziz Sancar [52]. Оказалось, что в экстрактах линий клеток человека, дефектных по белкам NER (ХР-А, ХР-В, ХР-С, ХР-Д, ХР-Е и ХР-Г), заметно снижена способность к репарации окисленных оснований, 8-охоГ и тимингликоля [52]. В реконструированной из очищенных белков (ХРА, RPA, TFIIH (в состав которого входят ХРВ и ХРД), ХРС-RAD23В, ХРГ и ERCC1-XPF) системе NER наблюдалось выщепление фрагментов поврежденной ДНК, характерных для этой системы репарации, поэтому предположили, что NER может участвовать в исправлении повреждений, репарируемых по механизму BER, в качестве резервной системы, либо белки NER вовлечены в процесс BER.

Прямые доказательства участия факторов NER в исправлении окисленных оснований получены группой исследователей под руководством Eugenia Dogliotti. В экспериментах на клетках человека они обнаружили, что линии клеток с мутациями в гене, кодирующем ХРС, чрезвычайно чувствительны к окислительным агентам, что свидетельствует о важной роли ХРС в защите от окислительного стресса [53]. Кроме того, с использованием очищенных белков показана стимуляция активности ДНК-гликозилазы OGG1 белком ХРС-RAD23В, а также непосредственное взаимодействие этих

белков. В отличие от ХРС, ХРА в исследованных концентрациях не стимулировал OGG1. Таким образом показано, что ХРС-RAD23В стимулирует OGG1-зависимый процесс BER. Роль ХРС в процессинге 8-охоГ подтверждена в [54]. Следует заметить, что несколько ранее способность ХРС-RAD23В стимулировать активность тимин-ДНК-гликозилазы, субстратом которой является дезаминированный 5-метилцитозин, была показана группой японских авторов [6]. В более позднем исследовании этой группы установлено, что ХРС стимулирует не только активность TDG, но и гликозилазу SMUG1, удаляющую урацил в паре G/U, а также в оцДНК. Кроме того, стимулирующий эффект ХРС обеспечивается за счет белок-белковых взаимодействий и сохраняется при суоилировании гликозилаз [55].

Дальнейшие исследования роли факторов NER в репарации окисленных оснований были проведены в лаборатории Dogliotti с использованием эмбриональных фибробластов мыши с дефицитом белков NER (Csb^{m/m}, Csa^{-/-}, Хра^{-/-}, Хрс^{-/-} и их комбинации) и/или OGG1 (Ogg1^{-/-}) [56]. Анализ содержания 8-охоГ в клетках, обработанных окислительным агентом (бромат калия), выявил снижение скорости удаления 8-охоГ из ДНК в клетках с дефицитом белков NER по сравнению с клетками дикого типа, хотя и в меньшей степени, чем в клетках Ogg1^{-/-}. Кроме того, в клетках с двойными мутациями Csb^{-/-} Хра^{-/-} и Csb^{-/-} Хрс^{-/-} удаление 8-охоГ происходило медленнее, чем с одиночными мутациями, а снижение скорости было сопоставимо с клетками Ogg1^{-/-}. В то же время эффективность репарации 8-охоГ в клетках с двойными мутациями Хра^{-/-} Хрс^{-/-} практически не отличалась от эффективности в клетках с одиночными мутациями. На основании полученных результатов предположили, что повышенный уровень окислительных повреждений ДНК в клетках с комбинацией мутаций в CSB и ХРА/ХРС свидетельствует об участии этих белков в разных путях репарации. Данные, полученные на клетках мыши, подтверждены на первичных фибробластах человека ХР-А, которые оказались более чувствительными к бромату калия по сравнению с нормальными фибробластами. Проблемы с исправлением окислительных повреждений в клетках с дефицитом факторов NER ХРА и ХРС [57], а также в клетках ХР-Г/CS [58] обнаружены и другими исследователями. Участие ХРА и CSB в удалении 8-охоГ связано преимущественно с TC-NER [59].

Привлечение факторов NER к местам окислительных повреждений показано также в живых клетках, экспрессирующих химерные флуоресцентные белки ХРС-GFP и CSB-GFP [60]. После локального лазерного облучения клеточного ядра наблюдалось накопление флуоресцентных белков в определенных местах: CSB рекрутировался в

ядрышко, а ХРС накапливался в области гетерохроматина, что соответствует роли этих белков в TC-NER и GG-NER соответственно. Участие CSB в репарации 8-охоG получило дальнейшее подтверждение в более позднем исследовании, проведенном той же группой [61]. Используя, как и в предыдущей работе, метод визуализации флуоресцентных белков в живых клетках, показано, что рекрутирование OGG1 к повреждению не зависит от CSB, тогда как привлечение XRCC1, белка-платформы BER, стимулируется CSB транскрипционно-зависимым способом. Предполагается, что в качестве белка, ремоделирующего хроматин, CSB помогает загрузке XRCC1 в труднодоступные участки транскрибируемых генов, тем самым обеспечивая доступ для последующих белков BER.

Недавно показали, что UV-DDB, один из ключевых факторов GG-NER, функционирующий как сенсор УФ-индуцированных повреждений и ремоделирующий хроматин фактор, увеличивает эффективность OGG1 и APE1, а также значительно стимулирует активность Pol β в заполнении бреши [62]. Визуализация на уровне одной молекулы в режиме реального времени показала, что UV-DDB образует временные комплексы с OGG1 или APE1, облегчая их диссоциацию из комплекса с ДНК. Кроме того, UV-DDB перемещается в клетке к местам репарации 8-охоG, а истощение UV-DDB повышает чувствительность клеток к окислительному повреждению ДНК. Предполагается, что UV-DDB служит основным сенсором повреждений ДНК не только в NER, но и в BER, способствуя распознаванию повреждений в контексте хроматина.

Поврежденное основание 8-охоG может подвергаться дальнейшему окислению, что приводит к образованию спироиминодигидантоина (Sp) и 5-гуанидинодигидантоина (Gh), которые узнаются ДНК-гликозилазой NEIL1 [63–67], а также служат субстратами системы NER [68]. Недавно группа исследователей из университета Нью-Йорка, возглавляемая N.E. Geacintov, проанализировала репарацию ДНК, содержащих эти повреждения, в клетках человека (интактных и дефектных по BER (NEIL1^{-/-}) и NER (XPA^{-/-})) и оценили относительный вклад BER и NER в их удаление [69]. Клетки трансфицировали ДНК, содержащими радиоактивную метку вблизи Gh или Sp, инкубировали в течение определенных промежутков времени, затем лизировали, выделяли низкомолекулярную ДНК и оценивали присутствие продуктов процессинга повреждений по пути BER и NER. Показано, что оба повреждения удаляются как по пути BER, так и с помощью NER, при этом количество образующихся продуктов прямо коррелировало с активностью системы. В клетках NEIL1^{-/-} репарация проходила

преимущественно по механизму NER, тогда как дефект в системе NER приводил к повышению количества продуктов BER. Полученные данные свидетельствуют о конкуренции между двумя путями репарации, которые узнают и связывают одни и те же повреждения, при этом вклад каждого из путей зависит от концентрации белков-участников процесса. Влияние факторов NER на различные стадии процесса BER схематично представлено на рис. 1.

Система NER вносит основной вклад в репарацию аддуктов ДНК с платиной, возникающих под действием препаратов, используемых в химиотерапии (цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин). В результате ковалентного связывания Pt с двумя нуклеотидными остатками в одной или в противоположных цепях ДНК-дуплекса образуются внутри- или межцепочечные сшивки (ICL) соответственно. Хотя эти повреждения удаляются главным образом в процессе NER, обнаружено, что удаление 1,2-(GpG)-аддуктов из ДНК зависит от уровня экспрессии ключевого фермента BER — APE1 [12, 13]. Подавление экспрессии APE1 с помощью РНК-интерференции приводило к ингибированию репарации аддуктов ДНК-Pt, а инфицирование клеток лентивирусом, несущим ген APE1, восстанавливало эффективность репарации [13]. Кроме того, изменение экспрессии APE1 влияло на уровни экспрессии белков NER, RPA и XPA, что свидетельствует о взаимодействии между двумя путями репарации.

Дальнейшее изучение репарации ICL, индуцированных воздействием цисплатина и оксиплатина, с применением технологии CRISPR/Cas9 подтвердило, что в исправление этих повреждений вовлечены белки не только NER, но и BER [70]. Аналогичные данные получены при изучении репарации повреждений, индуцированных производными псоралена, которые при облучении УФ-светом образуют моноаддукты как с ДНК, так и с ICL. Показано, что в репарацию таких повреждений вовлечена гликозилаза NEIL1, хотя данные, касающиеся вклада этого фермента в удаление каждого из повреждений, противоречивы. Сначала получили результаты, свидетельствующие об участии NEIL1 в репарации моноаддуктов [71], но не ICL, а позднее обнаружили способность NEIL1 удалять оба вида аддуктов [72, 73], тогда как другими исследователями показано, что в обработанных триоксаленом клетках NEIL1 привлекается только к ICL и не обнаруживается в местах образования моноаддуктов [74]. Таким образом, полученные результаты, несмотря на некоторую их противоречивость, показывают, что системы NER и BER взаимодействуют и дополняют друг друга, что обеспечивает более эффективную защиту ДНК при генотоксическом стрессе.

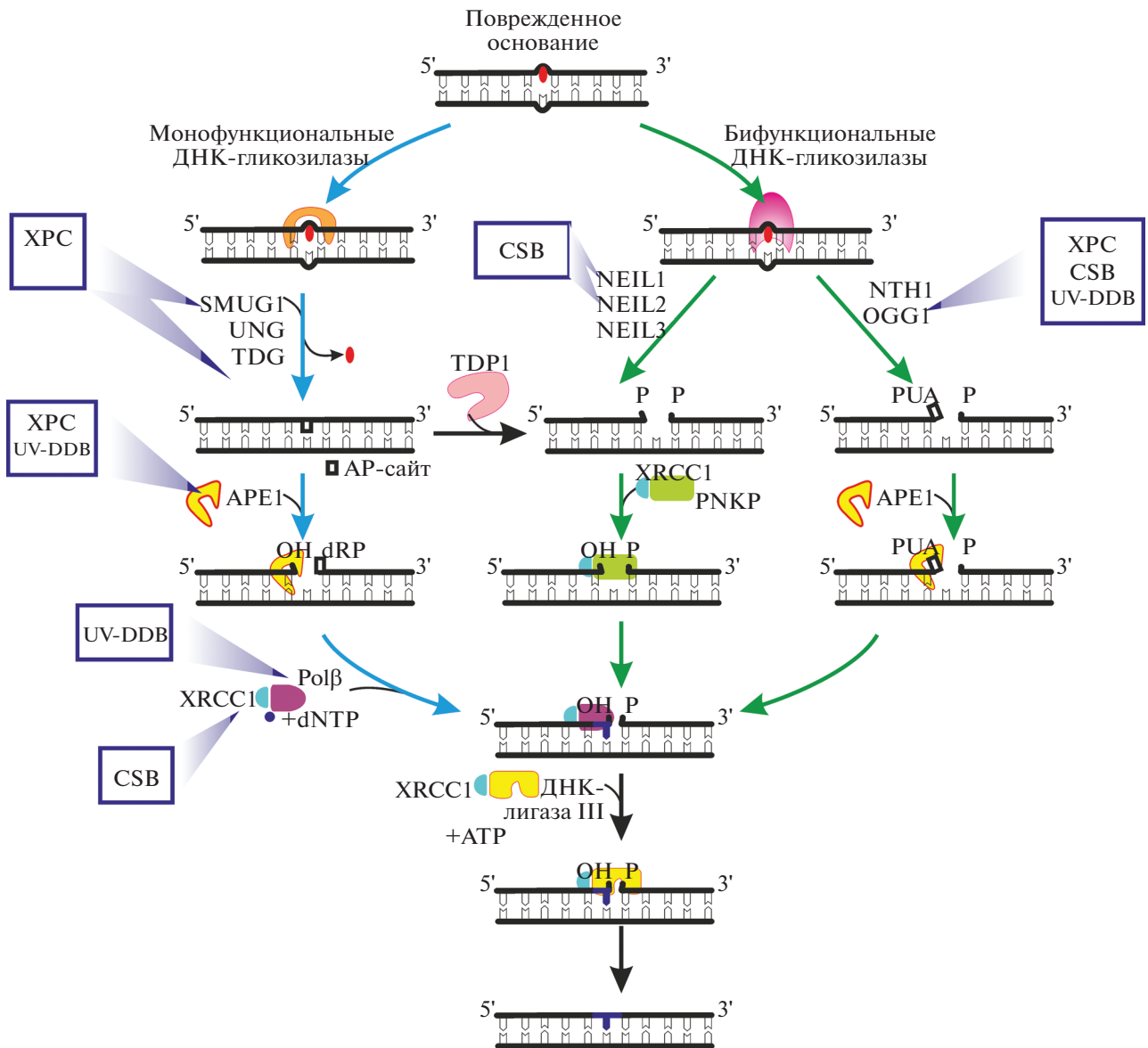


Рис. 1. Схема короткозаплаточного пути BER, инициируемого моно- и бифункциональными ДНК-гликозилазами. Белки NER, влияющие на активность ферментов BER, и катализируемые ими стадии процесса, приведены в рамках со стрелками.

Значительный прогресс в понимании физических и функциональных взаимодействий путей NER и BER может обеспечить применение биоинформатических методов. База данных STRING содержит информацию о белок-белковых взаимодействиях, объединяющую известные данные о межбелковых ассоциациях у большого числа организмов [75]. В опубликованном недавно обзоре [76] представлены результаты анализа на основе STRING взаимодействий 32 белков, относящихся к NER, и 23 белков, ассоциированных с BER. Построенная сеть взаимодействий (интерактом) белков NER и BER выявляет значительную связь между этими путями репарации. Даль-

нейшие исследования могут выявить новые функции, общие для этих путей репарации, и их взаимодействия в поддержании стабильности генома.

ПОЛИ(АДР-РИБОЗА)ПОЛИМЕРАЗА 1 – РЕГУЛЯТОР ПРОЦЕССОВ BER И NER

В ответ на повреждение ДНК в клетках высших эукариот происходит модификация ядерных белков с помощью полимера АДР-рибозы (PAR). Поли(АДР-рибозил)ирование (PAR-илирование) белков катализируется несколькими PARP, которые постоянно и в значительном количестве присут-

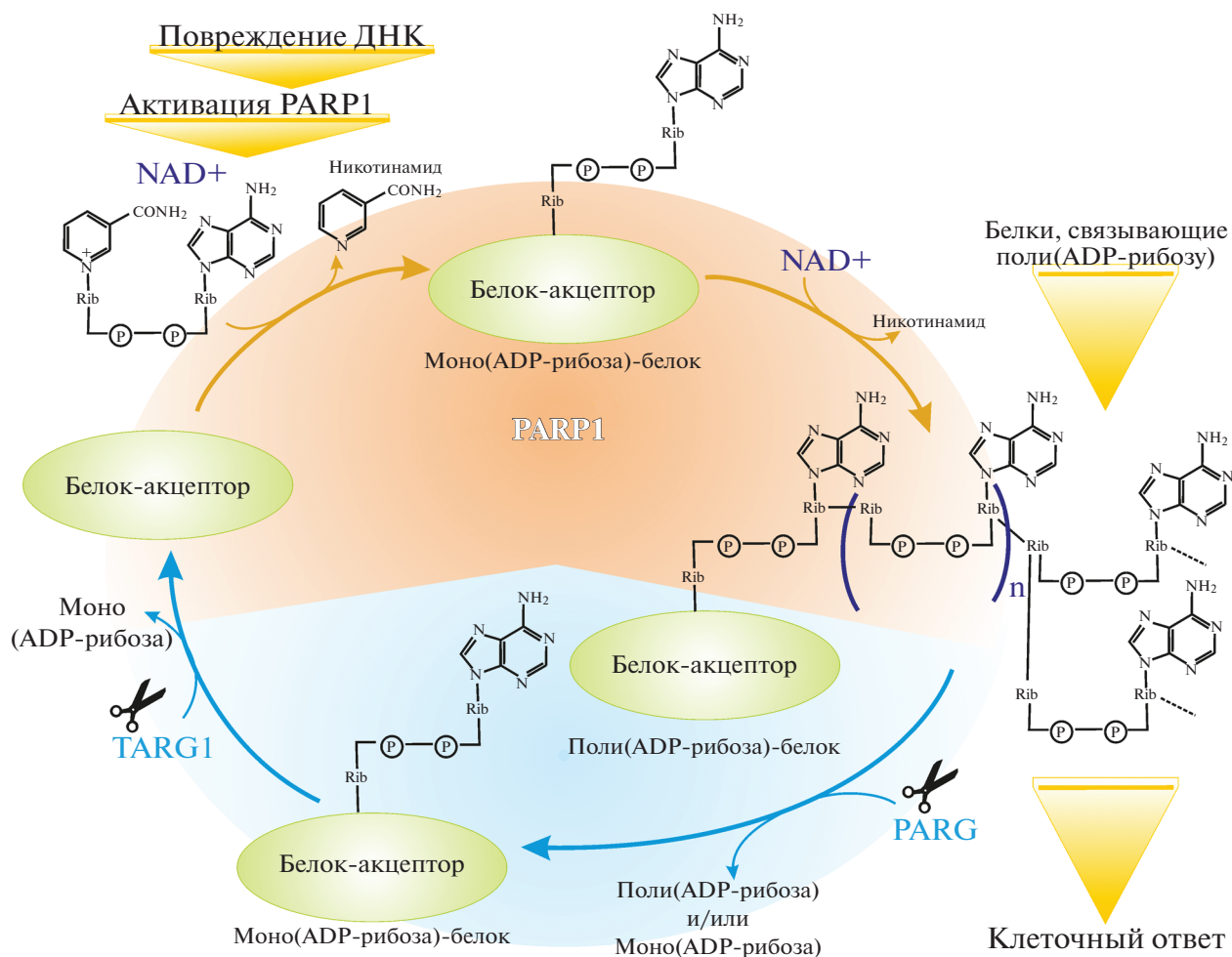


Рис. 2. Регуляция синтеза поли(ADP-рибозы). В ответ на повреждение ДНК PARP1 катализирует поли(ADP-рибозилирование) белков (включая аутомодификацию), используя в качестве субстрата NAD⁺. PAR-связывающие белки участвуют в клеточном ответе на повреждение ДНК. Поли(ADP-рибоза)гликогидролаза (PARG) расщепляет PAR, регулируя уровень PAR-илирования белков и синтеза PAR в клетке. Остаток ADP-рибозы, присоединенный к белку, удаляется с помощью терминальной (ADP-рибоза)гликогидролазы 1 (TARG1).

ствуют в клетке. Белки PARP образуют суперсемейство, включающее 17 представителей, объединенных по характерному признаку — наличию консервативного домена, содержащего мотив “PARP signature” — высококонсервативную последовательность, которая участвует в формировании активного центра [77]. В качестве источника ADP-рибозы PARP использует NAD⁺ и переносит эту группу на белок-акцептор.

Из 17 белков семейства PARP в клеточном ответе на повреждение ДНК участвуют три — PARP1, PARP2 и PARP3 [78, 79]. Их мишенями преимущественно служат белки, участвующие в укладке хроматина и метаболизме ДНК, включая гистоны, белки репарации ДНК и транскрипционные факторы, а также сами PARP. Из трех ферментов PARP, активируемых поврежденной ДНК, наиболее хорошо изучен PARP1, на долю которого приходится до 90% синтезируемой в клетке PAR [79].

Реакция PAR-илирования обратима: PAR подвергается расщеплению с помощью фермента поли(ADP-рибоза)гликогидролазы, что обеспечивает дополнительную регуляцию уровня PAR-илирования белков и синтеза PAR в клетке. Остаток ADP-рибозы, присоединенный к акцепторному аминокислотному остатку белка, удаляется с помощью специальных ферментов, в частности терминальной (ADP-рибоза)гликогидролазы 1 [80], в результате чего PARP1 и другие белки-акцепторы могут участвовать в следующем раунде PAR-илирования (рис. 2).

PARP1 считается одним из ключевых регуляторов репарации ДНК и других клеточных процессов [81–84]. Участие PARP1 в процессе BER изучено достаточно подробно (полученные результаты систематизированы в обзорах [85, 86]). Показано, что PARP1 взаимодействует с белками BER и модулирует их активность [27, 87], ряд бел-

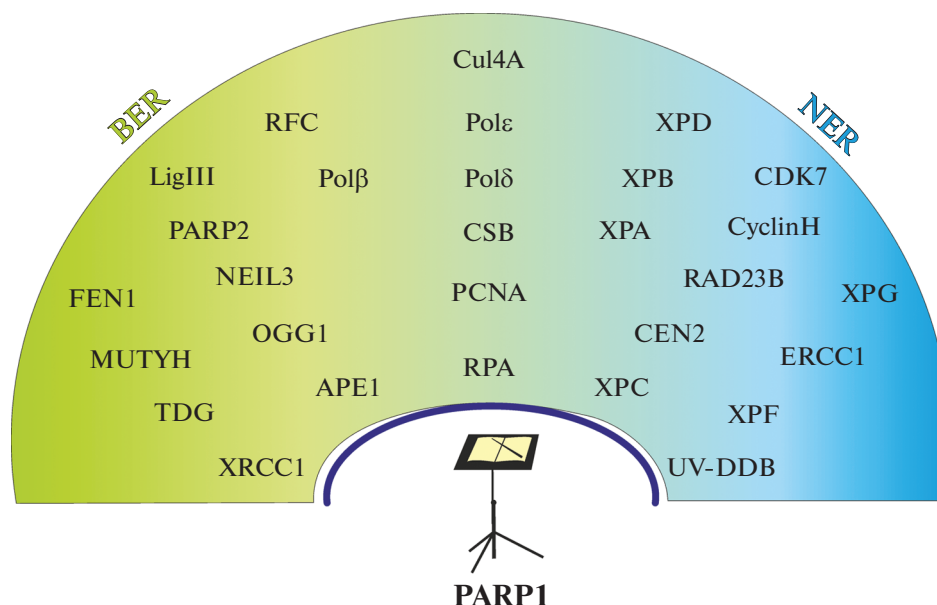


Рис. 3. PARP1 регулирует интерактом процессов BER и NER, взаимодействуя с белками-участниками.

ков BER подвергается PAR-илированию [88, 89]. В последнее время роль PARP1 и катализируемого им PAR-илирования в процессе NER активно изучается. Известные к настоящему времени данные обсуждены нами в обзорной статье [90]. Некоторые белки репарации способны связывать как свободный PAR, так и присоединенный к PARP1 и/или другим белкам-акцепторам (рис. 2), что рассматривается как один из механизмов вовлечения этих белков в соответствующие процессы и их регуляцию [78]. Взаимодействие осуществляется через PAR-связывающие домены, либо в нем участвуют РНК- или ДНК-связывающие домены белков. В этом случае возможна конкуренция между нуклеиновыми кислотами (PAR – полимер нуклеотидной природы, “третья нуклеиновая кислота”) за связывание с белком.

Развитие протеомных методов привело к обнаружению большого массива белков, подвергающихся PAR-илированию в ответ на генотоксический стресс и/или взаимодействующих с PAR, среди которых белки BER и NER [91, 92]. Известные к настоящему времени взаимодействия PARP1 с белками этих процессов репарации ДНК представлены на рис. 3.

И PARP1, и катализируемый этим ферментом синтез PAR могут участвовать в пространственно-временной регуляции процессов репарации при возникновении в ДНК множественных повреждений различной природы. Недавно опубликовали результаты масштабного исследования кинетики рекрутирования и диссоциации 70 белков репарации на индуцированные лазером сайты повреждения ДНК в клетках HeLa [93]. Эти

белки в зависимости от времени их появления на поврежденном участке сгруппировали в семь групп. Белки-сенсоры повреждений NER (XPC, DDB2) и BER (NEIL3), а также PARP1, некоторые PAR-связывающие белки, в том числе PARG и XRCC1, факторы деконденсации хроматина вошли в первые две группы (полупериод рекрутирования 1.8–3.7 и 4.2–9.4 с соответственно). Анализ кинетики диссоциации выявил четыре группы белков, причем в первую группу (полупериод диссоциации с ДНК 24.7–110.5 с) вошли PARP1, PAR-связывающие и PAR-гидролизующие белки, что согласуется с предполагаемой ролью диссоциации PARP1 и гидролиза PAR в высвобождении белков репарации из комплексов с ДНК после исправления повреждения [94]. Изучено также изменение динамики ассоциации/диссоциации белков репарации при ингибировании PARP. Полученные данные свидетельствуют, что присутствие ингибитора PARP приводит к значительной перестройке порядка рекрутирования белков, что может изменить механизм и результат процесса репарации ДНК. Таким образом, исследование динамики белков репарации при множественных повреждениях ДНК выявляет многогранность взаимодействий и координацию путей репарации и может быть использовано для изучения нестабильности генома и влияния на эти процессы противоопухолевых препаратов – ингибиторов PARP.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что исследование интерактома репарации, взаимного влияния белков разных систем, выявление перекрывающихся или дополняющих функций этих белков имеет не только фундаментальное значение для понимания механизмов поддержания

стабильности генома, но и актуальны для развития новых подходов к терапии онкологических заболеваний. Такие исследования необходимы в связи с известным фактом существования и формирования дополнительных путей репарации повреждений ДНК в раковых клетках, обеспечивающих лекарственную устойчивость. Особый интерес представляют взаимодействия белков BER и NER при исправлении множественных (кластерных) повреждений ДНК, возникающих при интенсивном генотоксическом стрессе, а также при радиотерапии. Регуляция активности процессов репарации при исправлении таких повреждений необходима для предотвращения образования двухцепочечных разрывов ДНК, возникновения мутаций и генетической нестабильности. С другой стороны, понимание механизмов регуляции процессов репарации ДНК может быть полезным для направленной дисрегуляции этих процессов в раковых клетках с целью усиления действия ДНК-повреждающих агентов.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-14-00107) и Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 гг. (№ АААА-А17-117020210022-4).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Friedberg E.C. (2003) DNA damage and repair. *Nature*. **421**, 436–440. <https://doi.org/10.1038/nature01408>
- Krokan H.E., Bjørås M. (2013) Base excision repair. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **5**, a012583. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012583>
- Gillet L.C., Scharer O.D. (2006) Molecular mechanisms of mammalian global genome nucleotide excision repair. *Chem. Rev.* **106**, 253–276. <https://doi.org/10.1021/cr040483f.1>
- Limpose K.L., Corbett A.H., Doetsch P.W. (2017) BERing the burden of damage: pathway crosstalk and posttranslational modification of base excision repair proteins regulate DNA damage management. *DNA Repair*. **56**, 51–64. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2017.06.007>
- Kumar N., Moreno N.C., Feltes B.C., Menck C.F., Van Houten B. (2020) Cooperation and interplay between base and nucleotide excision repair pathways: from DNA lesions to proteins. *Genet. Mol. Biol.* **43**(1 suppl. 1), e20190104. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2019-0104>
- Shimizu Y., Iwai S., Hanaoka F., Sugawara K. (2003) Xeroderma pigmentosum group C protein interacts physically and functionally with thymine DNA glycosylase. *EMBO J.* **22**, 164–173. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg016>
- Muftuoglu M., de Souza-Pinto N.C., Dogan A., Aamann M., Stevnsner T., Rybanska I., Kirkali G., Dizdaroglu M., Bohr V.A. (2009) Cockayne syndrome group B protein stimulates repair of formamidopyrimidines by NEIL1 DNA glycosylase. *J. Biol. Chem.* **284**, 9270–9279. <https://doi.org/10.1074/jbc.M807006200>
- Aamann M.D., Hvitby C., Popuri V., Muftuoglu M., Lemminger L., Skeby C.K., Keijzers G., Ahn B., Bjørås M., Bohr V.A., Stevnsner T. (2014) Cockayne syndrome group B protein stimulates NEIL2 DNA glycosylase activity. *Mech. Ageing Dev.* **135**, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2013.12.008>
- Старостенко Л.В., Мальцева Е.А., Лебедева Н.А., Пестряков П.Е., Лаврик О.И., Речкунова Н.И. (2016) Взаимодействие фактора эксцизионной репарации нуклеотидов ХРС–RAD23В с ДНК, содержащей кластерное повреждение – производное бенз[а]пирена и апуриновый/апиримининовый сайт. *Биохимия*. **81**, 350–360.
- Menoni H., Hoeijmakers J.H., Vermeulen W. (2012) Nucleotide excision repair-initiating proteins bind to oxidative DNA lesions *in vivo*. *J. Cell. Biol.* **199**, 1037–1046. <https://doi.org/10.1083/jcb.201205149>
- Menoni H., Wienholz F., Theil A.F., Janssens R.C., Lans H., Campalans A., Radicella J.P., Marteijn J.A., Vermeulen W. (2018) The transcription-coupled DNA repair-initiating protein CSB promotes XRCC1 recruitment to oxidative DNA damage. *Nucl. Acids Res.* **46**, 7747–7756. <https://doi.org/10.1093/nar/gky579>
- Kelley M.R., Jiang Y., Guo C., Reed A., Meng H., Vasko M.R. (2014) Role of the DNA base excision repair protein, APE1 in cisplatin, oxaliplatin, or carboplatin induced sensory neuropathy. *PLoS One*. **9**, e106485. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106485>
- Kim H.-S., Guo C., Thompson E.L., Jiang Y., Kelley M.R., Vasko M.R., Lee S.-H. (2015) APE1, the DNA base excision repair protein, regulates the removal of platinum adducts in sensory neuronal cultures by NER. *Mutat. Res.* **779**, 96–104. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2015.06.010>
- Fromme J.C., Verdine G.L. (2004) Base excision repair. *Adv. Protein Chem.* **69**, 1–41. [https://doi.org/10.1016/S0065-3233\(04\)69001-2](https://doi.org/10.1016/S0065-3233(04)69001-2)
- Boiteux S., Coste F., Castaing B. (2017) Repair of 8-oxo-7,8-dihydroguanine in prokaryotic and eukaryotic cells: properties and biological roles of the Fpg and OGG1 DNA N-glycosylases. *Free Radic. Biol. Med.* **107**, 179–201. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.042>
- Lindahl T. (1993) Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature*. **362**, 709–715. <https://doi.org/10.1038/362709a0>
- Wilson 3rd D.M., Barsky D. (2001) The major human abasic endonuclease: formation, consequences and repair of abasic lesions in DNA. *Mutat. Res.* **485**, 283–307. [https://doi.org/10.1016/s0921-8777\(01\)00063-5](https://doi.org/10.1016/s0921-8777(01)00063-5)

18. Lhomme J., Constant J.F., Demeunynck M. (1999) Abasic DNA structure, reactivity, and recognition. *Bio-polymers*. **52**, 65–83.
<https://doi.org/10.1002/1097-0282>
19. Wiederhold L., Leppard J.B., Kedar P., Karimi-Busheri F., Rasouli-Nia A., Weinfeld M., Tomkinson A.E., Izumi T., Prasad R., Wilson S.H., Mitra S., Hazra T.K. (2004) AP endonuclease-independent DNA base excision repair in human cells. *Mol. Cell*. **15**, 209–220.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.06.003>
20. Lebedeva N.A., Rechkunova N.I., Lavrik O.I. (2011) AP-site cleavage activity of tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1. *FEBS Lett*. **585**, 683–686.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.01.032>
21. Lebedeva N.A., Rechkunova N.I., Ishchenko A.A., Sarpabaev M., Lavrik O.I. (2013) The mechanism of human tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 in the cleavage of AP site and its synthetic analogs. *DNA Repair (Amst.)*. **12**, 1037–1042.
<https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2013.09.008>
22. Srivastava D.K., Berg B.J., Prasad R., Molina J.T., Beard W.A., Tomkinson A.E., Wilson S.H. (1998) Mammalian abasic site base excision repair. identification of the reaction sequence and rate-determining steps. *J. Biol. Chem*. **273**, 21203–21209.
<https://doi.org/10.1074/jbc.273.33.21203>
23. Horton J.K., Prasad R., Hou E., Wilson S.H. (2000) Protection against methylation-induced cytotoxicity by DNA polymerase beta-dependent long patch base excision repair. *J. Biol. Chem*. **275**, 2211–2218.
<https://doi.org/10.1074/jbc.275.3.2211>
24. Hoeijmakers J.H. (2001) Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. **411**, 366–374.
<https://doi.org/10.1038/35077232>
25. Fortini P., Dogliotti E. (2007) Base damage and single-strand break repair: mechanisms and functional significance of short- and long-patch repair subpathways. *DNA Repair (Amst.)*. **6**, 398–409.
<https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2006.10.008>
26. Liu Y., Beard W.A., Shock D.D., Prasad R., Hou E.W., Wilson S.H. (2005) DNA polymerase beta and flap endonuclease 1 enzymatic specificities sustain DNA synthesis for long patch base excision repair. *J. Biol. Chem*. **280**, 3665–3674.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M412922200>
27. Sukhanova M.V., Khodyreva S.N., Lebedeva N.A., Prasad R., Wilson S.H., Lavrik O.I. (2005) Human base excision repair enzymes apurinic/aprimidinic endonuclease 1 (APE1), DNA polymerase beta and poly(ADP-ribose) polymerase 1: interplay between strand-displacement DNA synthesis and proofreading exonuclease activity. *Nucl. Acids Res*. **33**, 1222–1229.
<https://doi.org/10.1093/nar/gki266>
28. Prasad R., Williams J.G., Hou E.W., Wilson S.H. (2012) Polβ associated complex and base excision repair factors in mouse fibroblasts. *Nucl. Acids Res*. **40**, 11571–11582.
<https://doi.org/10.1093/nar/gks898>
29. Moor N.A., Vasil'eva I.A., Anarbaev R.O., Antson A.A., Lavrik O.I. (2015) Quantitative characterization of protein-protein complexes involved in base excision DNA repair. *Nucl. Acids Res*. **43**, 6009–6022.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkv569>
30. Prasad R., Shock D.D., Beard W.A., Wilson S.H. (2010) Substrate channeling in mammalian base excision repair pathways: passing the baton. *J. Biol. Chem*. **285**, 40479–40488.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M110.155267>
31. Caldecott K.W. (2020) Mammalian DNA base excision repair: dancing in the moonlight. *DNA Repair (Amst.)*. **93**, 102921.
<https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2020.102921>
32. Saville K.M., Clark J., Wilk A., Rogers G.D., Andrews J.F., Koczor C.A., Sobol R.W. (2020) NAD⁺-mediated regulation of mammalian base excision repair. *DNA Repair (Amst.)*. **93**, 102930.
<https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2020.102930>
33. Moor N.A., Lavrik O.I. (2019) Coordination of DNA base excision repair by protein-protein interactions. In: *DNA Repair. An Update*. Ed. Mognato M. p., 184–217.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.82642>
34. London R.E. (2015) The structural basis of XRCC1-mediated DNA repair. *DNA Repair (Amst.)*. **30**, 90–103.
<https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2015.02.005>
35. Fang Q., Inanc B., Schamus S., Wang X.H., Wei L., Brown A.R., Svilar D., Sugrue K.F., Goellner E.M., Zeng X., Yates N.A., Lan L., Vens C., Sobol R.W. (2014) HSP90 regulates DNA repair via the interaction between XRCC1 and DNA polymerase beta. *Nat. Commun*. **5**, 5513.
<https://doi.org/10.1038/ncomms6513>
36. Pettijohn D., Hanawalt P. (1964) Evidence for repair-replication of ultraviolet damaged DNA in bacteria. *J. Mol. Biol*. **9**, 395–410.
[https://doi.org/10.1016/s0022-2836\(64\)80216-3](https://doi.org/10.1016/s0022-2836(64)80216-3)
37. Tornaletti S., Hanawalt P.C. (1999) Effect of DNA lesions on transcription elongation. *Biochimie*. **81**, 139–146.
[https://doi.org/10.1016/s0300-9084\(99\)80046-7](https://doi.org/10.1016/s0300-9084(99)80046-7)
38. Fousteri M., Mullenders L.H. (2008) Transcription-coupled nucleotide excision repair in mammalian cells: molecular mechanisms and biological effects. *Cell Res*. **18**, 73–84.
<https://doi.org/10.1038/cr.2008.6>
39. Sugasawa K., Shimizu Y., Iwai S., Hanaoka F. (2002) A molecular mechanism for DNA damage recognition by the xeroderma pigmentosum group C protein complex. *DNA Repair (Amst.)*. **1**, 95–107.
40. Maillard O., Camenisch U., Clement F.C., Blagoev K.B., Naegeli H. (2007) DNA repair triggered by sensors of helical dynamics. *Trends Biochem. Sci*. **32**, 494–499.
<https://doi.org/10.1016/j.tibs.2007.08.008>
41. Min J.H., Pavletich N.P. (2007) Recognition of DNA damage by the Rad4 nucleotide excision repair protein. *Nature*. **449**, 570–575.
<https://doi.org/10.1038/nature06155>
42. Maltseva E.A., Rechkunova N.I., Petrusheva I.O., Vermeulen W., Scharer O.D., Lavrik, O.I. (2008) Cross-linking of nucleotide excision repair proteins with DNA containing photoreactive damages. *Bioorg. Chem*. **36**, 77–84.
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2007.11.004>

43. Rechkunova N.I., Lavrik O.I. (2010) Nucleotide excision repair in higher eukaryotes: mechanism of primary damage recognition in global genome repair. *Subcell. Biochem.* **50**, 251–277.
https://doi.org/10.1007/978-90-481-3471-7_13
44. Krasikova Y.S., Rechkunova N.I., Maltseva E.A., Pestryakov P.E., Petrusseva I.O., Sugawara K., Chen X., Min J.H., Lavrik O.I. (2013) Comparative analysis of interaction of human and yeast DNA damage recognition complexes with damaged DNA in nucleotide excision repair. *J. Biol. Chem.* **288**, 10936–10947.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M112.444026>
45. Fitch M.E., Nakajima S., Yasui A., Ford J.M. (2003) *In vivo* recruitment of XPC to UV-induced cyclobutane pyrimidine dimers by the DDB2 gene product. *J. Biol. Chem.* **278**, 46906–46910.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M307254200>
46. Moser J., Volker M., Kool H., Alekseev S., Vrieling H., Yasui A., van Zeeland A.A., Mullenders L.H. (2005) The UV-damaged DNA binding protein mediates efficient targeting of the nucleotide excision repair complex to UV-induced photo lesions. *DNA Repair (Amst.)*. **4**, 571–582.
<https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2005.01.001>
47. Houten B.V., Kuper J., Kisker C. (2016) Role of XPD in cellular functions: to TFIIH and beyond. *DNA Repair (Amst.)*. **44**, 136–142.
<https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2016.05.019>
48. Evans E., Moggs J.G., Hwang J.R., Egly J.M., Wood R.D. (1997) Mechanism of open complex and dual incision formation by human nucleotide excision repair factors. *EMBO J.* **16**, 6559–6573.
<https://doi.org/10.1093/emboj/16.21.6559>
49. Staresincic L., Fagbemi A.F., Enzlin J.H., Gourdin A.M., Wijgers N., Dunand-Sauthier I., Giglia-Mari G., Clarkson S.G., Vermeulen W., Scharer O.D. (2009) Coordination of dual incision and repair synthesis in human nucleotide excision repair. *EMBO J.* **28**, 1111–1120.
<https://doi.org/10.1038/emboj.2009.49>
50. Krasikova Y.S., Rechkunova N.I., Maltseva E.A., Petrusseva I.O., Lavrik O.I. (2010) Localization of xeroderma pigmentosum group A protein and replication protein A on damaged DNA in nucleotide excision repair. *Nucl. Acids Res.* **38**, 8083–8094.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkq649>
51. Kemp M.G., Gaddameedhi S., Choi J.H., Hu J., Sancar A. (2014) DNA repair synthesis and ligation affect the processing of excised oligonucleotides generated by human nucleotide excision repair. *J. Biol. Chem.* **289**, 26574–26583.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M114.597088>
52. Reardon J.T., Bessho T., Kung H.C., Bolton P.H., Sancar A. (1997) *In vitro* repair of oxidative DNA damage by human nucleotide excision repair system: possible explanation for neurodegeneration in xeroderma pigmentosum patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **94**, 9463–9468.
<https://doi.org/10.1073/pnas.94.17.9463>
53. D'Errico M., Parlani E., Teson M., Jesus B.M.B., Degan P., Calcagnile A., Jaruga P., Bjoras M., Crescenzi B., Pedrini A.M., Egly J.-M., Zambruno G., Stefanini M., Dizdaroglu M., Dogliotti E. (2006) New functions of XPC in the protection of human skin cells from oxidative damage. *EMBO J.* **25**, 4305–4315.
54. Kassam S.N., Rainbow A.J. (2007) Deficient base excision repair of oxidative DNA damage induced by methylene blue plus visible light in xeroderma pigmentosum group C fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **359**, 1004–1009.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.06.005>
55. Shimizu Y., Uchimura Y., Dohmae N., Saitoh H., Hanaoka F., Sugawara K. (2010) Stimulation of DNA glycosylase activities by XPC protein complex: roles of protein-protein interactions. *J. Nucl. Acids.* **2010**, 805698.
<https://doi.org/10.4061/2010/805698>
56. Parlanti E., D'Errico M., Degan P., Calcagnile A., Zizno A., van der Pluijm I., van der Horst G.T., Biard D.S., Dogliotti E. (2012) The cross talk between pathways in the repair of 8-oxo-7,8-dihydroguanine in mouse and human cells. *Free Radic. Biol. Med.* **53**, 2171–2177.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.593>
57. Berra C.M., Oliveira C.S., Garcia C.C.M., Rocha C.R., Lerner L.K., Lima L.C., Baptista M.S., Menck C.F.M. (2013) Nucleotide excision repair activity on DNA damage induced by photoactivated methylene blue. *Free Radic. Biol. Med.* **61**, 343–356.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.03.026>
58. Soltys D.T., Rocha C.R., Lerner L.K., Souza T.A., Munford V., Cabral F., Nardo T., Stefanini M., Sarasin A., Cabral-Neto J.B., Menck C.F. (2013) Novel XPG (ERCC5) mutations affect DNA repair and cell survival after ultraviolet but not oxidative stress. *Hum. Mutat.* **34**, 481–489.
<https://doi.org/10.1002/humu.22259>
59. Guo J., Hanawalt P.C., Spivak G. (2013) Comet-FISH with strand-specific probes reveals transcription-coupled repair of 8-oxoGuanine in human cells. *Nucl. Acids Res.* **41**, 7700–7712.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkt524>
60. Menoni H., Hoeijmakers J.H., Vermeulen W. (2012) Nucleotide excision repair-initiating proteins bind to oxidative DNA lesions *in vivo*. *J. Cell. Biol.* **199**, 1037–1046.
<https://doi.org/10.1083/jcb.201205149>
61. Menoni H., Wienholz F., Theil A.F., Janssens R.C., Lans H., Campalans A., Radicella J.P., Marteijn J.A., Vermeulen W. (2018) The transcription-coupled DNA repair-initiating protein CSB promotes XRCC1 recruitment to oxidative DNA damage. *Nucl. Acids Res.* **46**, 7747–7756.
<https://doi.org/10.1093/nar/gky579>
62. Jang S., Kumar N., Beckwitt E.C., Kong M., Fouquerel E., Rapić-Otrin V., Prasad R., Watkins S.C., Khuu C., Majumdar C., David S.S., Wilson S.H., Bruchez M.P., Opreks P.L., van Houten B. (2019) Damage sensor role of UV-DDB during base excision repair. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **26**, 695–703.
<https://doi.org/10.1038/s41594-019-0261-7>
63. Hailer M.K., Slade P.G., Martin B.D., Rosenquist T.A., Sugden K.D. (2005) Recognition of the oxidized base damage spiroiminodihydroantoin and guanidinohydroantoin in DNA by the mammalian base excision repair glycosylases NEIL1 and NEIL2. *DNA Repair.* **4**, 41–50.
<https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2004.07.006>

64. Krishnamurthy N., Zhao X., Burrows C.J., David S.S. (2008) Superior removal of hydantoin lesions relative to other oxidized bases by the human DNA glycosylase hNEIL1. *Biochemistry*. **47**, 7137–7146. <https://doi.org/10.1021/bi800160s>
65. Luo W., Muller J.G., Rachlin E.M., Burrows C.J. (2000) Characterization of spiroiminodihydantoin as a product of one electron oxidation of 8-Oxo-7,8-dihydroguanosine. *Org. Lett.* **2**, 613–616. <https://doi.org/10.1021/ol9913643>
66. Niles J.C., Wishnok J.S., Tannenbaum S.R. (2001) Spiroiminodihydantoin is the major product of the 8-oxo-7,8-dihydroguanosine reaction with peroxynitrite in the presence of thiols and guanosine photooxidation by methylene blue. *Org. Lett.* **3**, 963–966.
67. Zhao X., Krishnamurthy N., Burrows C.J., David S.S. (2010) Mutation versus repair: NEIL1 removal of hydantoin lesions in single-stranded, bulge, bubble, and duplex DNA contexts. *Biochemistry*. **49**, 1658–1666. <https://doi.org/10.1021/bi901852q>
68. Shafirovich V., Kropachev K., Anderson T., Liu Z., Kolbanovskiy M., Martin B.D., Sugden K., Shim Y., Chen X., Min J.H., Geacintov N.E. (2016) Base and nucleotide excision repair of oxidatively generated guanine lesions in DNA. *J. Biol. Chem.* **291**, 5309–5319. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.693218>
69. Shafirovich V., Kropachev K., Kolbanovskiy M., Geacintov N.E. (2019) Excision of oxidatively generated guanine lesions by competing base and nucleotide excision repair mechanisms in human cells. *Chem. Res. Toxicol.* **32**, 753–761. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00411>
70. Slyskova J., Sabatella M., Ribeiro-Silva C., Stok C., Theil A.F., Vermeulen W., Lans H. (2018) Base and nucleotide excision repair facilitate resolution of platinum drugs-induced transcription blockage. *Nucl. Acids Res.* **46**, 9537–9549. <https://doi.org/10.1093/nar/gky764>
71. Couve-Privat S., Mace G., Rosselli F., Saparbaev M.K. (2007) Psoralen-induced DNA adducts are substrates for the base excision repair pathway in human cells. *Nucl. Acids Res.* **35**, 5672–5682. <https://doi.org/10.1093/nar/gkm592>
72. Couve S., Mace-Aim G., Rosselli F., Saparbaev M.K. (2009) The human oxidative DNA glycosylase NEIL1 excises psoralen-induced interstrand DNA cross-links in a three-stranded DNA structure. *J. Biol. Chem.* **284**, 11963–11970. <https://doi.org/10.1074/jbc.M900746200>
73. Martin P.R., Couve S., Zutterling C., Albelazi M.S., Groisman R., Matkarimov B.T., Parsons J.L., Elder R.H., Saparbaev M.K. (2017) The human DNA glycosylases NEIL1 and NEIL3 excise psoralen-induced DNA-DNA cross-links in a four stranded DNA structure. *Sci. Rep.* **7**, 17438. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17693-4>
74. McNeill D.R., Paramasivam M., Baldwin J., Huan J., Vyjayanti V.N., Seidman M.M., Wilson D.M. 3rd (2013) NEIL1 responds and binds to psoralen-induced DNA interstrand crosslinks. *J. Biol. Chem.* **288**, 12426–12436. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.456087>
75. Szklarczyk D., Morris J.H., Cook H., Kuhn M., Wyder S., Simonovic M., Santos A., Doncheva N.T., Roth A., Bork P., Jensen L.J., von Mering C. (2017) The STRING database in 2017: Quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible. *Nucl. Acids Res.* **45**, D362–D368. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw937>
76. Kumar N., Moreno N.C., Feltes B.C., Menck C.F.M., Van Houten B. (2020) Cooperation and interplay between base and nucleotide excision repair pathways: from DNA lesions to proteins. *Genet. Mol. Biol.* **43**(1 suppl. 1), e20190104. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2019-0104>
77. Ame J.C., Spenlehauer C., de Murcia G. (2004) The PARP superfamily. *Bioessays*. **26**, 882–893. <https://doi.org/10.1002/bies.20085>
78. Schreiber V., Dantzer F., Ame J.C., de Murcia G. (2006) Poly(ADP-ribose): novel functions for an old molecule. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **7**, 517–528. <https://doi.org/10.1038/nrm1963>
79. Shieh W.M., Ame J.C., Wilson M.V., Wang Z.Q., Koh D.W., Jacobson M.K., Jacobson E.L. (1998) Poly(ADP-ribose) polymerase null mouse cells synthesize ADP-ribose polymers. *J. Biol. Chem.* **273**, 30069–30072. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.46.30069>
80. Sharifi R., Morra R., Appel C.D., Tallis M., Chioza B., Jankevicius G., Simpson M.A., Matic I., Ozkan E., Golia B., et al. (2013) Deficiency of terminal ADP-ribose protein glycohydrolase TARG1/C6orf130 in neurodegenerative disease. *EMBO J.* **32**, 1225–1237. <https://doi.org/10.1038/emboj.2013.51>
81. Burkle A., Virag L. (2013) Poly(ADP-ribose): PARadigms and PARadoxes. *Mol. Aspects Med.* **34**, 1046–1065. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.12.010>
82. Kraus W.L., Hottiger M.O. (2013) PARP-1 and gene regulation: progress and puzzles, *Mol. Aspects Med.* **34**, 1109–1123. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2013.01.005>
83. Bock F.J., Todorova T.T., Chang P. (2015) RNA regulation by poly(ADP-ribose) polymerases. *Mol. Cell.* **58**, 959–969. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.01.037>
84. Liu C., Vyas A., Kassab M.A., Singh A.K., Yu X. (2017) The role of poly ADP-ribosylation in the first wave of DNA damage response. *Nucl. Acids Res.* **45**, 8129–8141. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx565>
85. Ходырева С.Н., Лаврик О.И. (2016) Поли(ADP-рибоза)полимераза 1 – ключевой регулятор репарации ДНК. *Молекуляр. биология.* **50**, 655–673.
86. Lavrik O.I. (2020) PARPs' impact on base excision DNA repair. *DNA Repair (Amst.)*. **93**, 102911. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2020.102911>
87. Суханова М.В., Ходырева С.Н., Лаврик О.И. (2004) Поли(ADP-рибоза)полимераза 1 ингибирует синтез ДНК с вытеснением цепи, катализируемый ДНК-полимеразой β. *Биохимия.* **69**, 686–698.
88. Schreiber V., Ame J.C., Dolle P., Schultz I., Rinaldi B., Fraulob V., Menissier-de Murcia J., de Murcia G. (2002) Poly(ADP-ribose) polymerase-2 (PARP-2) is

- required for efficient base excision DNA repair in association with PARP-1 and XRCC1. *J. Biol. Chem.* **277**, 23028–23036.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M202390200>
89. Moor N.A., Vasil'eva I.A., Kuznetsov N.A., Lavrik O.I. (2020) Human apurinic/apurimidinic endonuclease 1 is modified *in vitro* by poly(ADP-ribose) polymerase 1 under control of the structure of damaged DNA. *Biochimie*. **168**, 144–155.
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.10.011>
90. Речкунова Н.И., Мальцева Е.А., Лаврик О.И. (2019) Посттрансляционные модификации белков эксцизионной репарации нуклеотидов и их роль в регуляции процесса. *Биохимия*. **84**, 1244–1258.
91. Gagne J.P., Isabell M., Lo K.S., Bourassa S., Hendzel M.J., Dawson V.L., Dawson T.M., Poirier G.G. (2008) Proteome-wide identification of poly(ADP-ribose) binding proteins and poly(ADP-ribose)-associated protein complexes. *Nucl. Acids Res.* **36**, 6959–6976,
<https://doi.org/10.1093/nar/gkn771>
92. Jungmichel S., Rosenthal F., Altmeyer M., Lukas J., Hottiger M.O., Nielsen M.L. (2013) Proteome-wide identification of poly(ADP-ribosyl)ation targets in different genotoxic stress responses. *Mol. Cell.* **52**, 272–285.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.08.026>
93. Aleksandrov R., Dotchev A., Poser I., Krastev D., Georgiev G., Panova G., Babukov Y., Danovski G., Dyankova T., Hubatsch L., Ivanova A., Ategin A., Nedelcheva-Velva M.N., Hasse S., Sarov M., Buchholz F., Hyman A.A., Grill S.W., Stoynov S.S. (2018) Protein dynamics in complex DNA lesions. *Mol. Cell.* **69**, 1046–1061.e5.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.02.016>
94. Gibson B.A., Kraus W.L. (2012) New insights into the molecular and cellular functions of poly(ADP-ribose) and PARPs. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **13**, 411–424.
<https://doi.org/10.1038/nrm3376>

INTERACTOME OF BASE AND NUCLEOTIDE EXCISION DNA REPAIR SYSTEMS

N. I. Rechkunova^{1, *}, Yu. S. Krasikova¹, and O. I. Lavrik^{1, 2}

¹*Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia*

²*Novosibirsk State University, Novosibirsk, 630090 Russia*

*e-mail: nadyarec@niboch.nsc.ru

Base and nucleotide excision DNA repair (BER and NER) systems are aimed at removing specific types of damaged DNA, namely, oxidized, alkylated or deaminated bases in case of BER and bulky damages caused by UV radiation or chemical carcinogens in case of NER. However, in some cases the repair process follows a more complex scenario, in which the repair pathways exchange proteins and interact with each other, forming a common interactome. This review describes the mechanisms of BER and NER and discusses the current state of knowledge concerning involvement of NER proteins in the repair of DNA damage caused by oxidative stress and BER proteins in the removal of bulky DNA adducts. We also discuss a role of poly (ADP-ribose)polymerase 1 in the regulation of BER and NER processes and their coordination in the repair of complex (cluster) lesions.

Keywords: DNA repair, protein-protein interactions, regulation of DNA repair processes