

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОЦЕССЕ РЕПАРАЦИИ

ДНК является информационно активным химическим компонентом генетического материала клеток. В связи с этим кажется, что она должна обладать высокой степенью стабильности для эффективного сохранения генетической информации. Удивительно, что в действительности первичная структура ДНК является высокодинамичной и подвергается постоянным изменениям, которые инициируются эндогенными (метаболические процессы) и экзогенными (агенты окружающей среды) факторами. Источники эндогенных повреждений ДНК включают реакции гидролиза, окисления, алкилирования азотистых оснований и другие химические модификации; к источникам экзогенных повреждений можно отнести ионизирующее и УФ-излучения, различные химически активные вещества. На клеточном уровне неэффективная репарация поврежденной ДНК может приводить к дестабилизации генома, апоптозу, старению, возникновению мутаций и раковому перерождению. В последние годы достигнут большой прогресс в понимании деталей механизмов, обеспечивающих эффективность упомянутых систем репарации. В этой статье я остановлюсь на некоторых достижениях в понимании тонких механизмов репарационных процессов, связанных с удалением повреждений ДНК, индуцированных физическими факторами, полученными в последние годы.

Ключевые слова: репарация, эндогенные и экзогенные факторы, эффективность и механизмы репарации.

ДНК є інформаційно активним хімічним компонентом генетичного матеріалу клітин. У зв'язку з цим вважається, що вона повинна мати високу ступінь стабільності для ефективного збереження генетичної інформації. Дивно, що у дійсності первинна структура ДНК є високодинамічною і піддається постійним змінам, котрі ініціюються ендогенними (метаболічні процеси) та екзогенними (агенти довкілля) факторами. Джерела ендогенних уражень ДНК включають реакції гідролізу, окислення, алкілювання азотистих основ та інші хімічні модифікації; до джерел екзогенних ушкоджень можна віднести іонізуюче і УФ-опромінення, різні хімічно активні речовини. На клітинному рівні неефективна репарація ураженої ДНК може призводити до дестабілізації геному, апоптозу, старіння, виникнення мутацій та ракового переродження. В останні роки досягнуто великого прогресу в розумінні деталей механізмів, що забезпечують ефективність згаданих систем репарації. У цій статті будуть обговорені деякі досягнення у розумінні тонких механізмів репараційних процесів, пов'язаних з видаленням ушкоджень ДНК, індукованих фізичними факторами, що отримані в останні роки.

Ключові слова: репарація, ендогенні та екзогенні фактори, ефективність та механізми репарації.

DNA is the information-active chemical component of the genetic stuff of living cells. With this respect, it seems to possess the highest level of stability in order to effectively preserve the genetic information. In reality, however, the primary structure of DNA is the highly dynamic structure. It is subjected to permanent alterations initiated by endogenous metabolic factors as well as exogenous environmental factors. The endogenous factors of damage of DNA comprise the reactions of hydrolysis, oxidation, alkylation of nitrogen bases, and other chemical modifications. Among the exogenous damages, there are ionizing and UV irradiation and various active chemicals. At the level of cells, insufficient repair of DNA damages may result in destabilization of genome, apoptosis, aging, mutations and cancer. In recent years, the great progress has been achieved in understanding the detail mechanisms that provide efficiency and reliability of the above mentioned repair systems. In this communications, the progress in the understanding of detailed mechanisms of such repair processes as the excision repair of damages in DNA induced by physical factors, the progress that has been achieved in the last few years, will be discussed.

Key words: reparation, endogenous and exogenous factors, radiation, efficiency and mechanisms of reparation.

Процесс репарации поврежденных ДНК условно подразделяют на шесть обособленных часто перекрывающихся систем: 1) прямая репарация, которая восстанавливает исходную структуру ДНК путем обратной химической реакции, приведшей к повреждению; 2) эксцизионная репарация оснований (ЭРО) является доминирующей в репарации модифицированных оснований ДНК и осуществляется путем выщепления поврежденного нуклеотида из ДНК и заполнения возникшей брешы ДНК-полимеразой; 3) эксцизионная репарация нуклеотидов происходит путем выщепления фрагментов ДНК вместе с поврежденными нуклеотидами и застройки брешы ДНК-полимеразами; 4) система коррекции ошибочно спаренных оснований удаляет ошибочно спаренные основания, возникающие при различных видах синтеза ДНК; 5) рекомбинационная репарация удаляет наиболее цитотоксические повреждения, такие как двунитевые разрывы ДНК и различного рода сшивки нитей ДНК; 6) пострепликативная репарация разрешает проблемы синтеза ДНК при встрече репликативных вилок с повреждениями матрицы.

Нуклеотид эксцизионная репарация

Эффективность элиминации поврежденных ДНК эукариотических клеток усложняется тем, что эти повреждения должны детектироваться и репарироваться в контексте высоко конденсированного хроматина. Хорошо известно, что эти компактные структуры в значительной степени усложняют репарационный процесс. В результате возникает необходимость модификации и ремодулирования нуклеосом и их согласования с биохимическими стадиями поиска и удаления поврежденных ДНК.

Информация, основанная на записи в ДНК, которая образует фундамент всей клеточной биологии, критически зависит от способности клеток к постоянной и точной репарации их ДНК. Нуклеотид эксцизионная репарация (НЭР) является одним из классических путей репарации различных повреждений ДНК. НЭР детектирует повреждения, нарушающие спиральную структуру, открывает ДНК, фланкирующую повреждение, удаляет олигонуклеотид, содержащий повреждение, и застраивает образовавшуюся брешь по информации комплементарной нити.

НЭР является одним из наиболее полно изученных путей репарационного процесса. Она способна удалять широкий спектр повреждений ДНК, индуцированных как эндогенными, так и экзогенными факторами. При исследовании НЭР наиболее часто используют УФ-излучение, которое индуцирует в ДНК в основном цикlobутановые димеры и пиримидин (6-4) пиримидиновые фотопродукты. Детальное исследование НЭР в специфических сайтах с мононуклеосомой *in vitro* показало, что удаление УФ-индуцированных повреждений из нуклеосомной ДНК сильно ингибировано [1-5]. Например, эксцизионная активность в центре нуклеосомного кора снижена по сравнению со свободной ДНК почти в семь раз.

Белки, которые ответственны за обнаружение УФ-индуцированных повреждений в ДНК, способны узнавать и связываться с этими повреждениями даже, когда они расположены в коровой части нуклеосомы [6-7]. С другой стороны, эти белки способны также связываться с комплексами модифицирующими и

ремодулирующими хроматин. Таким образом, в клетках эукариот происходит одновременно опознавание повреждений ДНК и доставка к сайту повреждения белковых комплексов, необходимых для подготовки хроматина к процессу репарации.

В живой клетке ускорение репарационного процесса может иметь важное значение для выживания организма, поэтому модификации гистонов в ответ на повреждения ДНК эффективно происходят во всех клетках. Некоторые комплексы, модифицирующие гистоны, содержат специализированные субъединицы, способные прямо связываться с УФ-индуцированными повреждениями ДНК. Например, у человека в состав гистонацетилтрансферазного (НАТ) комплекса TFIIIC входит белок SAP130, который гомологичен белку DDB1, связывающемуся *in vivo* с УФ-индуцированными повреждениями [8-9]. Существуют и другие белки нацеливающие различные ацетилтрансферазы на УФ-повреждения ДНК [10-12]. В результате эти взаимодействия могут служить средством доставки НАТ к поврежденной ДНК, включая место остановки репликативной машины на повреждении.

После действия НАТ несколько АТФ-зависимых ремодулирующих комплексов (РМК) принимают участие в НЭР. Ацетилирование хроматина может регулировать связывание бромодомен-содержащих АТФ-зависимых РМК на нуклеосомном субстрате и стимулировать НЭР [13, 14].

В клетках человека белки DDB, XPA, XPC и RPA участвуют в опознавании повреждений ДНК и ответственны за первые стадии НЭР. Комплекс DDB физически связывается с белком XPA через субъединицу DDB2 и это связывание увеличивает эффективность репарации [15]. После связывания с поврежденной ДНК белки XPA, XPC и RPA стимулируют ремодулирующую активность комплекса SWI/SNF [14], что, в свою очередь, увеличивает доступность повреждений ДНК для репарационных ферментов.

Долгое время тонкие детали механизма опознавания и верификации повреждений ДНК оставались неизвестными. Лишь в последнее десятилетие этот вопрос был разрешен на молекулярном уровне. В бактериальных клетках опознавание повреждений ДНК осуществляет белковый комплекс UvrA₂B₂ [16]. При сканировании ДНК субъединица А этого комплекса проверяет ДНК на присутствие повреждений. При обнаружении потенциально поврежденного сайта UvrA передает «эстафету» белку UvrB, который осуществляет верификацию повреждения. При этом белок UvrA индуцирует локальное раскрытие биспираль ДНК, которое облегчает инсерцию β-шпильчатого мотива белка UvrB между нитями ДНК [17]. Белок UvrB обладает ограниченной геликазной активностью, которая активируется белком UvrA [18]. Транслокация UvrB по нити ДНК будет заставлять нуклеотиды проходить в узкую полость за β-шпильку, в которую не всякое поврежденное основание может пройти (рис. 1А). При остановке транслокации на повреждении субъединицы UvrA диссоциируют из комплекса. Возникший прединцизионный комплекс ДНК- UvrB связывается с белком UvrC, который индуцирует инцизии с 5'- и 3'-сторон от повреждения.

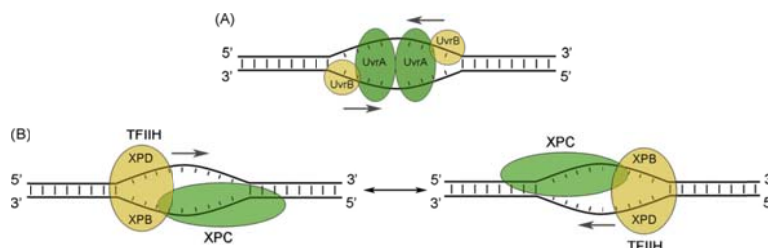


Рис. 1 Сканирование двух нитей ДНК в районе повреждения. (А) связывание UvrA2B2 комплекса с неспаренной областью позволяет сканировать обе нити ДНК двумя субъединицами UvrB. (В) связывание комплекса XPC с неспаренной областью позволяет сканировать только одну нить ДНК комплексом TFIIH. Для сканирования другой нити XPC необходимо диссоциировать и связаться с нитью противоположной ориентации

Два субпути НЭР приводят к эксцизии повреждений, и они различаются по способу их узнавания. НЭР, сопряженная с транскрипцией (ТС-НЭР), активно функционирует на транскрибируемой нити, определяя повреждение по остановке РНК-полимеразы. Второй путь – глобальная геномная НЭР (ГГ-НЭР) удаляет повреждение по всему геному и лучше понята на механическом уровне. У человека ГГ-НЭР инициируется комплексом XPC-RAD23D, который узнает термодинамически дестабилизированные участки ДНК, индуцированные повреждениями. При этом XPC-RAD23D, как правило, связывается не с поврежденной, а с комплементарной неповрежденной нитью ДНК (рис. 2). XPC затем привлекает десяти-субъединичный комплекс TFIIH, который содержит две геликазные субъединицы, и загружает его на поврежденную нить. Это позволяет сканировать нить ДНК и верифицировать повреждение (рис. 1В). В случае ошибочного связывания XPC с поврежденной нитью сканирование не приведет к обнаружению повреждения и, как следствие, комплекс TFIIH должен диссоциировать из района неспаренности ДНК, чтобы позволить XPC связаться с противоположной нитью (рис 1В). Результатом работы TFIIH является открытие структуры ДНК, что приводит к привлечению следующих трех факторов ХРА, RPA и XPG и образованию стабильного прединцизионного комплекса. Ранее предполагалось, что ХРА является повреждение опознающим фактором. Однако позднее было показано, что этот белок имеет высокое сродство к сайтам

изгиба ДНК и взаимодействует с интермедиатными структурами этой молекулы, возникающими при связывании фактора TFIIH. ХРА взаимодействует также с RPA, TFIIH и ERCC1. Предполагается, что ХРА осуществляет позиционирование различных факторов в комплексе, позволяя произвести точную инцизию. RPA имеет высокое сродство к однонитевой ДНК и способен покрывать 30 нуклеотидов, что соответствует длине вырезаемого олигонуклеотида. При этом RPA помогает позиционировать две эндонуклеазы в образуемом комплексе и защищает неповрежденную нить от их действия. Эндонуклеаза ERCC1/XPF, как отмечено выше, входит в инцизирующий комплекс вместе с ХРА. Вторая эндонуклеаза XPG взаимодействует с фактором TFIIH. Дуальная инцизия поврежденной нити ДНК происходит последовательно. Первой выполняет свою функцию эндонуклеаза ERCC1/XPF, образуя свободный 3'-конец, который праймирует репаративный синтез даже в отсутствие второй инцизии. Репаративный синтез могут осуществить ДНК полимеразы δ , ϵ и κ [19]. При этом Pol δ и Pol κ вовлечены в один и тот же синтетический путь, в то время как Pol ϵ обслуживает другой независимый путь застраивания бреши. Предполагается, что Pol ϵ наиболее активна в делящихся клетках с высоким уровнем пула дезокси-нуклеотидов. В то же время Pol δ и Pol κ способны осуществлять репарационный синтез в неделящихся клетках с низким уровнем пула дезоксинуклеотидов.

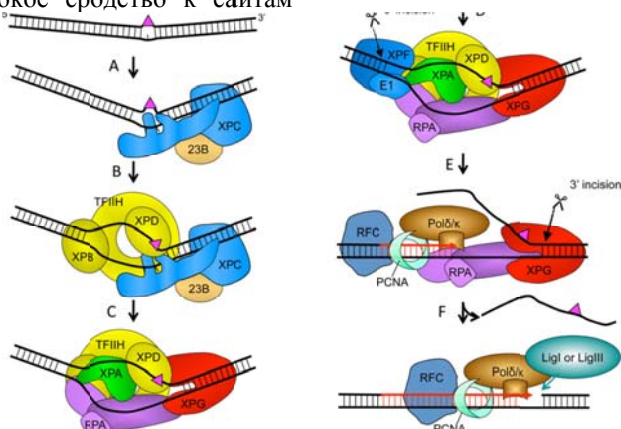


Рис. 2. Модель пути одел НЭР. (А) Повреждение ДНК узнается XPC-RAD23B, который связывается с неповрежденной нитью ДНК, позволяя привлечь TFIIH (В). Повреждение верифицируется XPDс последующим связыванием ХРА, RPA, и XPG, что приводит к образованию прединцизионного комплекса. (С). ERCC1–XPF связываются с прединцизионным комплексом через взаимодействие с ХРА и происходит инцизия нити ДНК с 5'-стороны от повреждения (D), которая создает свободную 3'-ОН группу доступную для инцициации репаративного синтеза репликативной машины и, в свою очередь управляет 3'-инцизией нити ДНК белком XPG (E). Репарационный синтез завершается и ДНК лигаза III или лигаза I сшивают ник, завершая процесс репарации (F)

После того как эндонуклеаза XPG проводит вторую инцизию, возникает 5'-конец на репарируемой нити ДНК, который служит субстратом для действия экзонуклеазы Exo1. В результате происходит конкуренция между репаративным синтезом и деградацией ДНК. В большинстве случаев репарационный синтез более эффективен, что приводит к заполнению бреши и встраиванию примерно 30 нуклеотидов (рис. 3, левая колонка). Однако в случаях, когда из-за недостаточной концентрации дезоксирибонуклеотидов или повреждения матричной нити репарационный синтез значительно замедляется или блокируется, инициируется экзонуклеазой Exo1

нуклеотическая деградация. В результате в нити ДНК образуются длинные бреши, застраивание которых требует большого количества дезоксирибонуклеотидов (рис. 3, средняя и правая колонки). Как следствие, количество материала, требуемого для застройки коротких и длинных брешей, оказывается приблизительно одинаковым.

Финальной стадией НЭР является объединение репарационной вставки и предсуществующей нити ДНК. На этой стадии главную роль играет лигаза III [20].

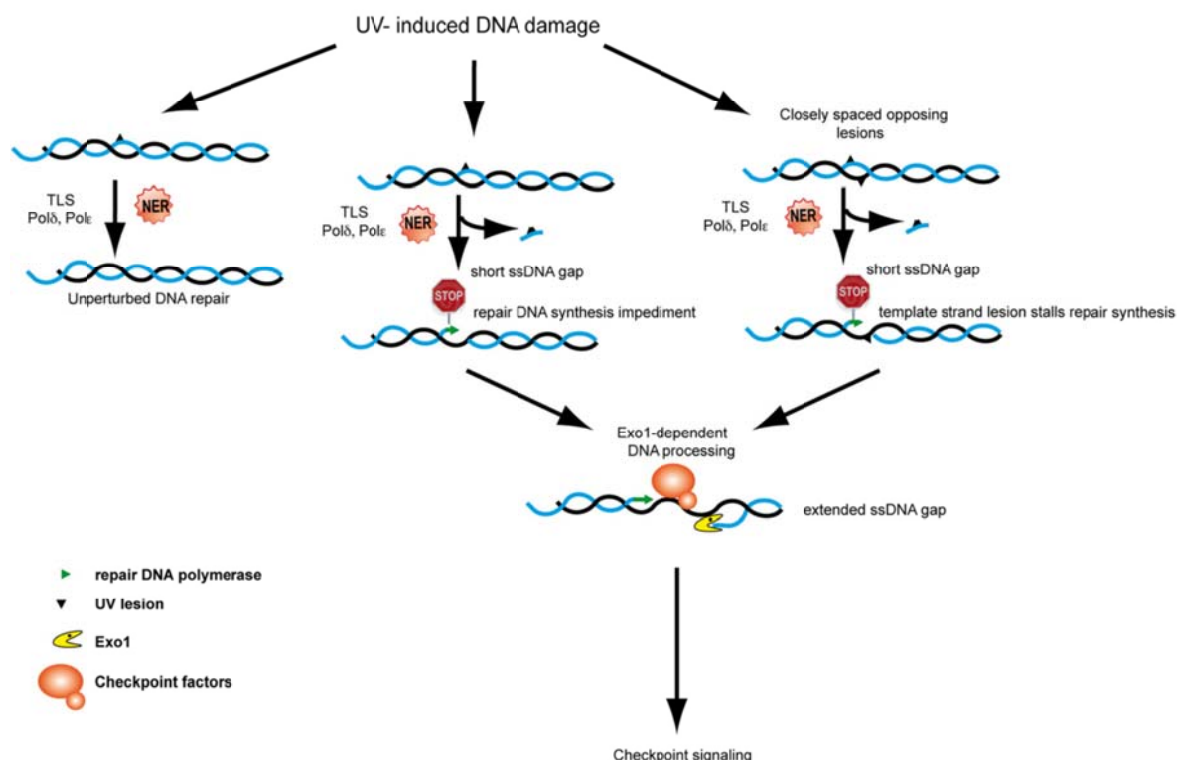


Рис. 3. Конкуренция между репаративным синтезом и деградацией ДНК после 5'-инцизии поврежденной ДНК.

Репарация двунитевых разрывов ДНК и выключение чекпойнта.

Двунитевые разрывы (ДНР) ДНК эффективно инициируют рекомбинационные процессы. В норме ДНР возникают с невысокой частотой в период репликации генома, однако при действии ионизирующей радиации, а также ряда химических агентов в ДНК клетки может возникать множество ДНР. Ряд метаболических процессов в клетках сопровождаются появлением ДНР, индуцированных ферментами. Таким образом, как ферментативные, так и прямо индуцированные экзогенными факторами ДНР ДНК инициируют процесс рекомбинации, приводящей к их репарации. При этом репарационные и рекомбинационные события сливаются в один процесс, начинающийся с появления разрывов и заканчивающийся восстановлением непрерывной структуры ДНК.

В клетках эукариот ответом на ДНР ДНК является классический сигнал-передающий каскад, в котором повреждения (сигналы) узнаются сенсорными белками, которые активируют киназные каскады, приводящие

к амплификации сигнала через ряд эффекторных молекул. В клетках млекопитающих к сигнальным киназам относятся ATM, ATR и DNA-PK. Они фосфорилируют ряд эффекторов, которые регулируют клеточный цикл, репарацию и апоптоз. ДНР репарируются различными путями, гомологичной рекомбинацией (ГР) и негомологичным объединением концов разрыва (NHEJ).

Эффективность элиминации повреждений ДНК эукариотических клеток усложняется тем, что эти повреждения должны детектироваться и репарироваться в контексте высоко конденсированного хроматина. Повторяющейся единицей хроматина является нуклеосома. Внутри каждой нуклеосомы заключено 147 пар оснований ДНК закрученных 1.7 раза вокруг центрального кора из 8 гистоновых белков (октамер состоящий из 2 копий каждого H2A, H2B, H3 и H4 гистонов). Линейная структура нуклеосом компактизуется в 30-нм хроматиновые спирали, которые стабилизируются гистонем H1. Эти спирали далее собираются в структуры высшего порядка.

Идентификация и передача сигнала о ДНК повреждениях внутри генома является точным и сложным процессом. На рис. 4 приведена схема релаксации хроматина после возникновения ДНР. Этот процесс открывает доступ к концам разрыва

белкам, инициирующим репарацию ДНР, а также модифицирующим и ремодулирующим хроматин. Модификация гистонов приводит к дальнейшей декомпактизации спиральной структуры хроматина и облегчает работу репарационным системам.

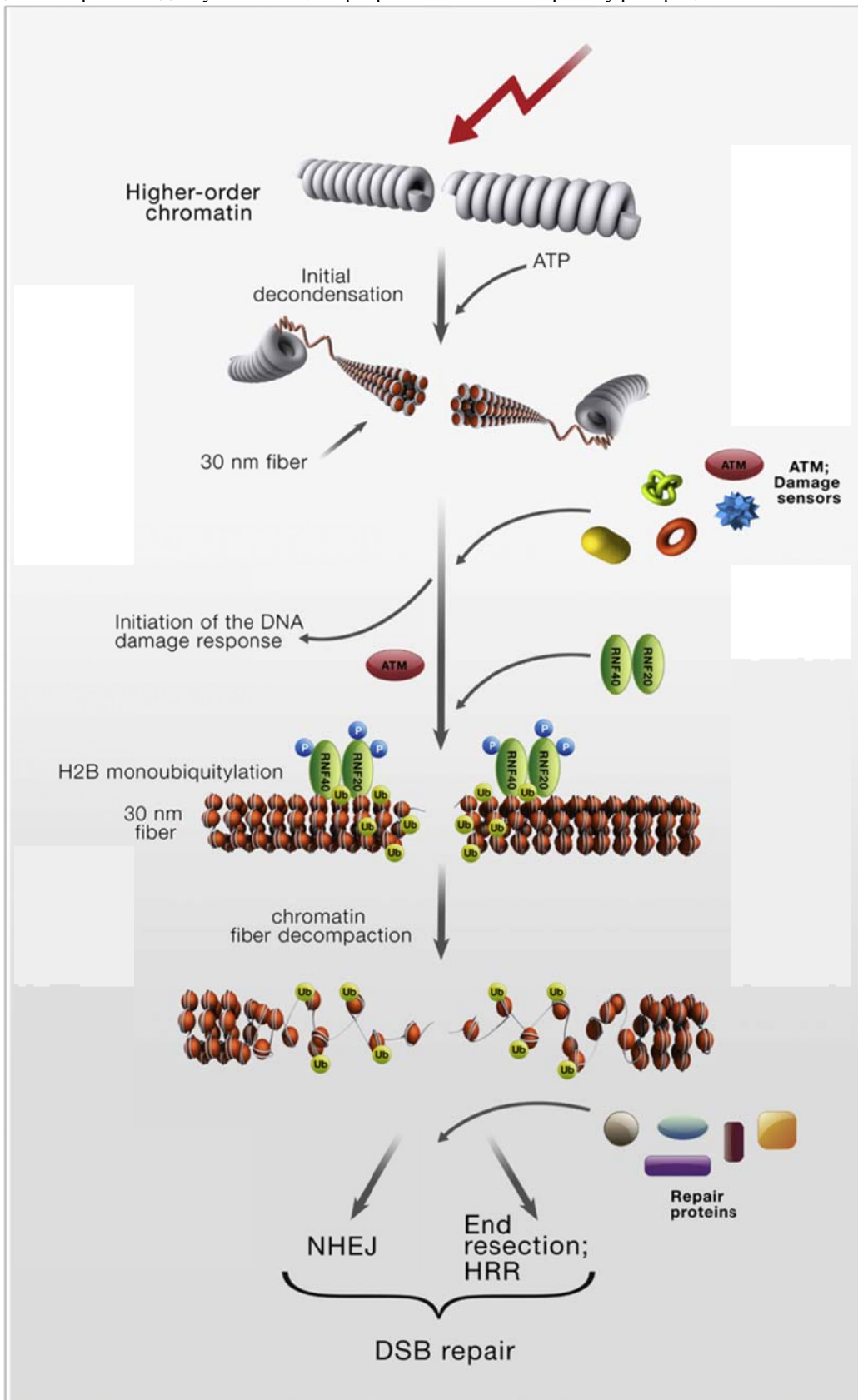


Рис. 4. Схема, описывающая двух стадию модель релаксации хроматина, индуцированную ДНР ДНК

Освобожденные от нуклеосом концы ДНР являются субстратами для белковых комплексов Ku и MRN. Первый из этих комплексов обеспечивает инициацию незаконной рекомбинации (NHEJ), второй принимает участие в инициации как NHEJ, так и гомологичной рекомбинационной репарации (ГРР). Оба комплекса имеют сродство к концам ДНР и быстро с ними связываются. Затем NBS1 (субъединица комплекса MRN) связывается с киназой ATM, которая при этом активируется через взаимодействие с одно нитевой ДНК. Кооперативное

взаимодействие NBS1 и ATM обеспечивает привлечение к сайту ДНР других белков, таких как 53BP1, MDC1 и BRAC1, которые, в свою очередь, действуют как адапторные белки для связывания дополнительных белков, необходимых для репарационного процесса и включения чекпойнта. Активированные ATM, ATR и DNA-PK быстро фосфорилируют гистоновый вариант H2AX по серину 139 на протяжении 1-2 миллионов пар оснований вокруг ДНР. Фосфорилированный H2AX участвует в NHEJ и ГРР, а также в чекпойнте [21].

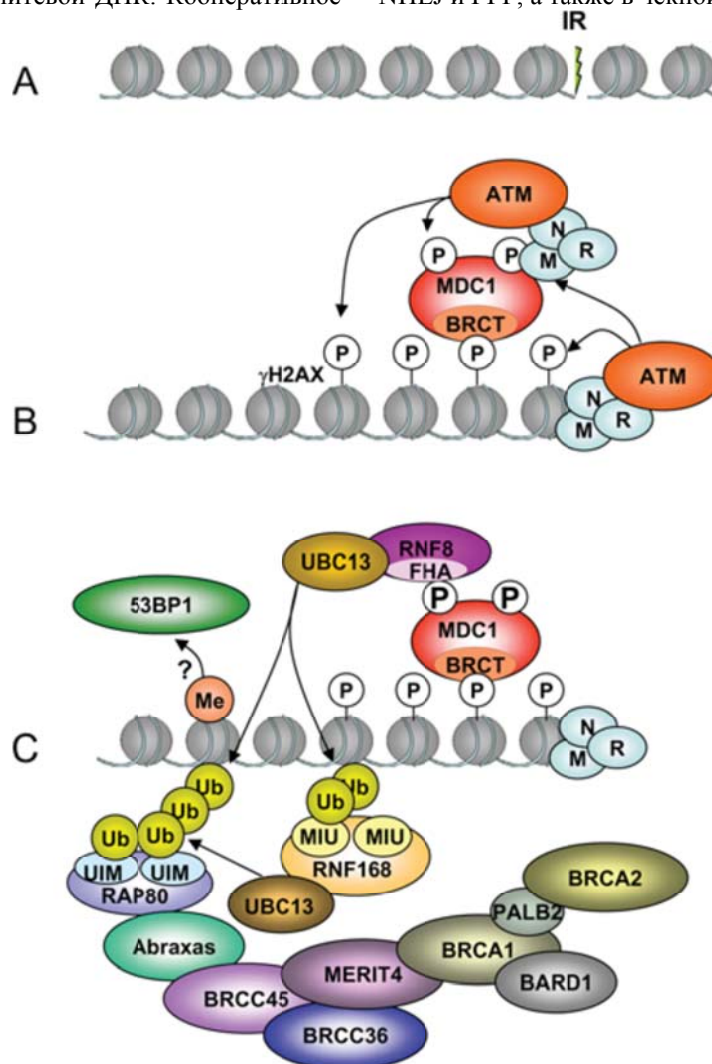


Рис. 5. Привлечение репарационных и чекпойнтных белков к сайту ДНР требует высоко согласованных реакций убиквитинирования и фосфорилирования. (А) индукция ДНР. (В) связывание комплекса MRN и привлечение ATM, который фосфорилирует гистон H2AX (γ H2AX). Эти гистоны узнаются MDC1, который привлекает RNF8. (С) RNF8–Ubc13 катализирует диубиквитинирование Lys63 гистонов H2AX, H2A и H2B. Эти модификации служат для связывания ряда дополнительных белков, обеспечивающих инициацию репарационного процесса

В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании инициации и протекания чекпойнтного процесса, но очень мало известно о механизмах, его выключающих. Так как центральную роль в инициации чекпойнтного ответа играют Ser/Thr киназы, кажется вероятным, что Ser/Thr фосфатазы должны участвовать в его выключении. Процесс выключения чекпойнта важен для реинициации репликации ДНК и выживаемости клетки. Этот процесс требует дефосфорилирования Rad53 и γ H2A.

Данные литературы показывают, что ряд фосфатаз специфически организуют различные формы модификаций Rad53, которые требуются для адекватного ответа на определенные типы повреждений ДНК. Показано, что фосфатаза Pph3 принимает участие в дефосфорилировании ключевой чекпойнтной киназы Rad53 в клетках дрожжей [22]. Pph3 образует комплекс с субъединицей Psy2, который связывается с киназой Rad53 и дефосфорилирует ее без участия третьей субъединицы. Другой комплекс, состоящий

из трех субъединиц Pph3- Psy2- Psy4, дефосфорилирует γ H2A [23].

Белок Psy4 входит в состав фосфатазного комплекса Pph3-Psy2-Psy4, биохимическая функция которого состоит в дефосфорилировании гистона γ H2A [23]. Фосфатаза Pph3-Psy2-Psy4 образует стабильный комплекс с γ H2A, т.е. реакция дефосфорилирования гистона является медленным процессом [24]. Гистон γ H2A элиминируется из хроматина независимо от этого комплекса, показывая, что фосфатаза дефосфорилирует γ H2A после его удаления из нуклеосомы.

Чекпойнтный дрожжевой белок Rad9 и его человеческий ортолог 53BP1 связываются с γ H2A и, таким образом, происходит активация белка Rad9, который затем связывается с неактивным белком Rad53. [25]. После этого происходит Mec1-зависимое фосфорилирование Rad53 с последующим автофосфорилированием последнего. Таким образом, для активации Rad9 и Rad53 необходимо присутствие в

хроматине γ H2A. При завершении репарации гистон γ H2A полностью удаляется из хроматина, что ведет к прекращению активации Rad9 и Rad53.

В дрожжах открыта еще одна фосфатаза Glc7, которая способна дефосфорилировать гистон γ H2A [26]. Наличие в клетке одновременно двух фосфатаз, способных дефосфорилировать гистон γ H2A, должно приводить к их конкуренции за субстрат.

В свое время мы получили коллекцию мутантов дрожжей, которые показывали повышенный уровень спонтанного мутагенеза. Изучение генетических свойств одного из них *hsm6*, выявило влияние мутации *hsm6-1* на эффективность выхода клеток из чекпойнта, индуцированного повреждениями ДНК. Мы показали, что мутация *hsm6-1* является аллелем гена *PSY4*. Сравнительное изучение свойств этой мутации и полной делеции гена *PSY4* позволило нам построить модель выключения чекпойнта при завершении репарационного процесса (рис. 6).

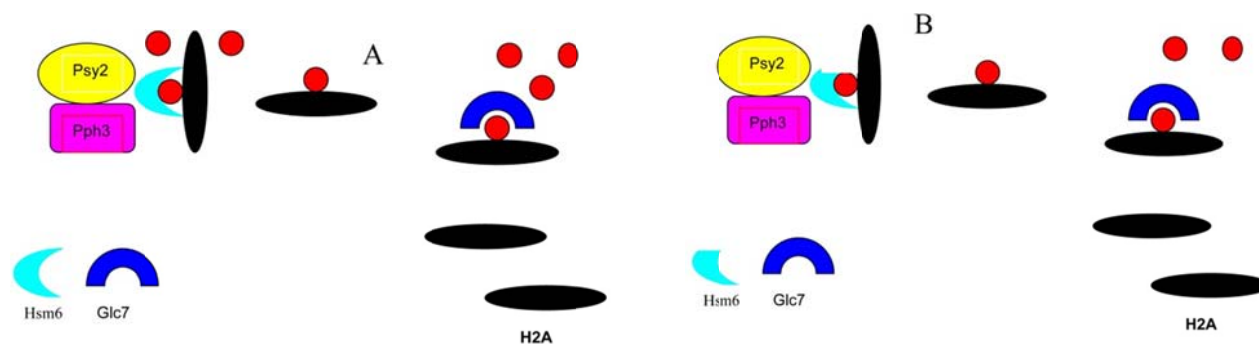


Рис. 6. Дефосфорилирование γ H2A фосфатазами PPH3 и Glc7 (A) и образование нефункционального комплекса PPH3 (B).

Мутация *hsm6-1* относится к типу сдвиг рамки считывания. В результате образуется укороченный белок, который сохранил консервативную последовательность на N-конце. Такой укороченный белок способен формировать тройной комплекс PPH3, но не способен выполнять в полном объеме свою ферментативную функцию. Когда в клетке присутствуют обе фосфатазы, количество свободного γ H2A будет быстро уменьшаться и освобождать комплекс Pph3-Psy2-Psy4 от связывания с гистоном. Это, в свою очередь, сместит равновесие между комплексами Pph3-Psy2-Psy4 и Pph3-Psy2 в сторону последнего. Освобожденный комплекс Pph3-Psy2 дефосфорилирует активный Rad53, что инициирует быстрый выход клеток из чекпойнта. В отсутствие Glc7 (мутант *glc7*) дефосфорилирование гистона γ H2A значительно замедлится, что приведет к его повторному включению в хроматин и, как следствие, поддержке чекпойнта через дополнительную активацию

белка Rad9. К такому же эффекту приведет смещение равновесия между двойным и тройным комплексами фосфатазы Pph3 в сторону тройного. Делеция гена *PSY4* так же замедлит дефосфорилирование гистона γ H2A, что приведет к дополнительной активации Rad53, но с другой стороны увеличит эффективность дефосфорилирования Rad53, так как все комплексы Pph3 будут состоять из двух субъединиц. В результате, полная делеция гена *PSY4* значительно скажется на скорости исчезновения гистона γ H2A, но в меньшей степени на эффективности выхода из чекпойнта. Мутантный белок Hsm6 образует нефункциональный тройной комплекс PPH3. Это приведет к замедлению дефосфорилирования гистона γ H2A, значительному увеличению времени существования нефункционального тройного комплекса, связанного с γ H2A, и, как следствие, снижению эффективности дефосфорилирования Rad53. Эти свойства аллеля *hsm6-1* будут отличать его от делеционного мутанта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thoma F. Light and dark in chromatin repair: repair of UV-induced DNA lesions by photolyase and nucleotide excision repair// EMBO J. 1999. V. 18. P. 6585-6598.
2. Hara R., Mo J., Sancar A. DNA damage in the nucleosome core is refractory to repair by human excision nuclease// Mol. Cell. Biol. 2000. V. 20. P. 9173-9181.
3. Ura K., Araki M., Saeki H. et al. ATP-dependent chromatin remodeling facilitates nucleotide excision repair of UV-induced DNA lesions in synthetic dinucleosomes// EMBO J. 2001. V. 20. P. 2004-2014.

4. Wang D., Hara R., Singh G. et al. Nucleotide excision repair from site-specifically platinum-modified nucleosomes// *Biochemistry*. 2003. V. 42. P. 6747-6753.
5. Kosmoski J. V., Ackerman E. J., Smerdon M. J. DNA repair of a single UV photoproduct in a designed Nucleosome// *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2001. V. 98. P. 10113-10118.
6. Gong F., Fahy D., Smerdon M. Rad4-Rad23 interaction with SWI/SNF links ATP-dependent chromatin remodeling with nucleotide excision repair// *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2006. V. 13. P. 902-907.
7. Ura K., Hayes J. J. Nucleotide excision repair and chromatin remodeling// *Eur. J. Biochem.* 2002. V. 269. P. 2288-2293.
8. Brand M., Moggs J. G., Ouland- Abdelghani M. et al. UV-damage DNA-binding protein in the TFIIIC complex links DNA recognition to nucleosome acetylation// *EMBO J.* 2001. V. 20. P. 3187-3196.
9. Green C. M., Almouzni G. Local action of the chromatin assembly factor CAF-1 at sites of nucleotide excision repair in vivo// *EMBO J.* 2003. V. 22. P. 5163-5174.
10. Martinez E., Palhan V. B., Tjernberg A. et al. Human STAGA complex is a chromatin-acetylating transcription coactivator that interacts with pre-mRNA splicing and DNA damage-binding factors in vivo// *Mol. Cell. Biol.* 2001. V. 21. P. 6782-6795.
11. Cazzalini O., Perucca P., Savio M. et al. Interaction of p21(CDKN1A) with PCNA regulates the histone acetyltransferase activity of p300 in nucleotide excision repair// *Nucleic Acids Res.* 2008. V. 36. P. 1713-1722.
12. Datta A., Bagchi S., Nag A. et al. The p48 subunit of the damaged-DNA binding protein DDB associates with the CBP/p300 family of histone acetyltransferase// *Mutat. Res.* 2001. V. 486. P. 89-97.
13. Hara R., Sancar A. The SWI/SNF chromatin-remodeling factor stimulates repair by human excision nuclease in the mononucleosome core particle// *Mol. Cell. Biol.* 2002. V. 22. P. 6779-6787.
14. Hara R., Sancar A. Effect of damage type on stimulation of human excision nuclease by SWI/SNF chromatin remodeling factor// *Mol. Cell. Biol.* 2003. V. 23. P. 4121-4125.
15. Wakasugi M., Kasashima H., Fukase Y. et al. Physical and functional interaction between DDB and XPA in nucleotide excision repair// *Nucleic Acids Res.* 2009. V. 37. P. 516-525.
16. Malta E., Moolenaar G. F., Goosen N. Dynamics of the UvrABC nucleotide excision repair proteins analyzed by fluorescence resonance energy transfer// *Biochemistry*. 2007. V. 46. P. 9080-9088.
17. Truglio J.J., Croteau D.L., Van Hauten B., Kisker C. Prokaryotic nucleotide excision repair: the UvrABC system// *Chem. Rev.* 2006. V. 106. P. 233-252.
18. Goosen N. Scanning the DNA for damage by the nucleotide excision repair machinery// *DNA Repair*. 2010. V. 9. P. 593-596.
19. Fagbemi A.F., Orelli B., Scharer O.D. Regulation of endonuclease activity in human nucleotide excision repair// *DNA Repair*. 2011. V.10. P. 722-729.
20. Lehmann A.R. DNA polymerases and repair synthesis in NER in human cells// *DNA Repair*. 2011. V, 10. P. 730-733.
21. Huertas D., Sendra R., Munoz P. Chromatin dynamics coupled to DNA repair// *Epigenetics*. 2009. V. 4. P. 31-42.
22. O'Neill B.M., Szyka S.J., Lis E. T. et al. Pph3-Psy2 is a phosphatase complex required for Rad53 dephosphorylation and replication fork restart during recovery from DNA damage// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. V. 104. P. 9290-9295.
23. Keogh M.-C., Kim J.-A., Downey M. et al. A phosphatase complex that dephosphorylates γ H2AX regulates DNA damage checkpoint recovery// *Nature*. 2006. V. 439. P. 497-501.
24. Vazquez-Martin C., Rouse J., Cohen P.T.W. Characterization of the role of a trimeric protein phosphatase complex in recovery from cisplatin-induced versus noncrosslinking DNA damage// *FEBS J.* 2008. V. 275. P. 4211-4221.
25. Javaheri A., Wysocki R., Jobin-Robitaille O. et al. Yeast G1 DNA damage checkpoint regulation by H2A phosphorylation is independent of chromatin remodeling// *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2006. V. 103. P. 13771-13776.
26. Bazzi M., Mantiero D., Trovesi C. et al. Dephosphorylation of γ H2A by Glc7/protein phosphatase 1 promotes recovery from inhibition of DNA replication// *Mol. Cell. Biol.* 2010. V. 30. P. 131-145.

Рецензенти: **Хворостенко М. І.**, д. мед.н., професор;
Іванкова В. С., д. мед.н., професор.

© Корольов В. Г., 2012

Дата надходження статті до редколегії: 15.04.2012 р.

КОРОЛЬОВ Володимир Геннадійович – д.б.н., проф., директор відділення молекулярної та радіаційної біофізики Петербурзького інституту ядерної фізики, Гатчина, Ленінградська область, Росія.

Коло наукових інтересів: молекулярна та радіаційна біофізика і радіобіологія, молекулярна та радіаційна генетика, репарація клітин від УФ- і гамма-радіаційного ураження.