

ОСНОВНЫЕ ПУТИ РЕПАРАЦИИ ДВОЙНЫХ РАЗРЫВОВ ГЕНОМНОЙ ДНК И ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ НИМИ

Двойные разрывы ДНК, возникающие в результате метаболических клеточных процессов и под воздействием внешних факторов, представляют серьезную опасность для стабильности генома, но в клетках имеются молекулярные механизмы для эффективной репарации повреждений такого типа. В обзоре рассматриваются два главных биохимических пути репарации двухцепочечных разрывов ДНК в эукариотических клетках — с участием негомологичного соединения концов цепей ДНК и гомологической рекомбинации между сестринскими хроматидами или хроматидами гомологичных хромосом. Многочисленные данные, полученные в последнее время на клетках различных эукариот, позволяют предположить сложное взаимодействие основных репарационных путей, что в норме облегчает эффективную репарацию и поддержание структурно-функциональной целостности генома, но в условиях воздействия генотоксических факторов может индуцировать повышенную геномную нестабильность.

Ключевые слова: двойные разрывы ДНК, репарация, нестабильность генома, взаимодействие путей репарации ДНК, негомологичное соединение концов ДНК, гомологическая рекомбинация, альтернативный путь репарации двойных разрывов ДНК.

Введение. Повреждения ДНК постоянно возникают в клетках под влиянием экзогенных и эндогенных поражающих факторов. Двойные разрывы (ДР) ДНК, которые могут появляться в ходе нормального процесса репликации и как следствие воздействия ДНК-повреждающих агентов, считаются одной из наиболее тяжелых форм генотоксических повреждений. Способность клетки точно и адекватно репарировать эти повреждения существенна для правильного воспроизведения генетической информации. Различные варианты ошибок репарации ДР могут приводить к разным типам мутаций и хромосомным перестройкам, которые способны индуцировать нестабильность генома и канцерогенез [1–7]. Кроме того, нерепарированные разрывы хроматид значительно повышают вероятность хромосомных aberrаций при смене фаз клеточного цикла [8, 9]. Репарация ДР имеет большое значение для выживания терминально дифференцированных клеток высокоспециализированных тканей млекопитающих, имеющих

значительную продолжительность жизни, например нейронов [10]. Поэтому в ходе эволюции развились эффективные механизмы для оптимальной репарации двойных разрывов ДНК.

В клетках эукариот в репарации ДР задействованы два основных пути: негомологичное соединение концов (Non-homologous end joining, NHEJ) и гомологическая рекомбинация (Homologous recombination, HR) [11–14]. Считается, что NHEJ — это путь, функционирующий на протяжении всего клеточного цикла и предполагающий лигирование концов ДНК с минимальной ферментной обработкой в сайте соединения концов, в то время как HR, активная в поздней S и G2 фазах клеточного цикла, использует в качестве репарационной матрицы неповрежденную гомологичную последовательность предпочтительно сестринской хроматиды. HR является более точным методом репарации двойных разрывов ДНК [12, 15–18].

Активация путей клеточного ответа на ДР ДНК. Известно, что ключевым звеном, определяющим судьбу клетки млекопитающих с поврежденной ДНК, является белок p53 [19, 20], который иногда называют «стражем генома». Этот белок контролирует важнейшие биохимические пути клетки, взаимодействуя с регулятором клеточного цикла p21, факторами апоптоза PUMA, NOXA, BAX, а также с компонентами систем эксцизионной репарации нуклеотидов (белки CSB, DDB2 и XPC), оснований (белки APE1 и OGG1), ковалентных сшивок между нитями ДНК (белок FANCC) и мисметч-репарации (белки MSH2, MLH1, PMS2) [12, 18]. Кроме того, p53 напрямую распознает мисметчи и структуры Холлидея, ингибируя HR- и NHEJ-пути репарации [21]. В одной из работ показано, что транскрипционная активация многих важных генов систем репарации двунитевых разрывов, в частности таких как *BRCA2*, *Rad51* и *Mre11*, осуществляется белками p53-семейства p63 и p73 [22].

Фосфорилирование и активация p53 в ответ на повреждение ДНК в клетке осуществляется чекпойнтовыми киназами ATM и ATR. В свою очередь ATM в качестве сенсора двунитевых разрывов ДНК присоединяется к сайту ДР MRN-комплексом, где автофосфорилируется (фактор 53BP1, участвующий в детекции ДР вместе с ATM, фосфорилируется независимо) и активирует белки — медиаторы и амплификаторы сигнала повреждения [23]. Белок ATM является ключевым регулятором как Mre11-

зависимого процессинга концов нитей ДНК в ДР-сайте, так и ММЕJ-репарации (Microhomology mediated end joining) [24]. АТМ препятствует хромосомным транслокациям, индуцированным двунитевыми разрывами ДНК, посредством активации G1 чекпойнта клеточного цикла, а также взаимодействия с ферментами канонической ДНК-протеинкиназа-зависимой NHEJ репарации ДР [25].

АТР протеинкиназа активируется в ответ на повреждения, индуцированные ультрафиолетовым облучением (в большинстве случаев это модификации оснований и тиминовые димеры) или в результате коллапса репликационной вилки [18, 20]. В то время как протеины системы АТМ/АТР эволюционно консервативны как у животных, так и у растений, считается, что гомолог p53-протеина у растительных организмов отсутствует [26, 27]. Поэтому регуляция апоптоза и остановки клеточного цикла в ответ на генотоксические воздействия, а также выбор между апоптозом и репарацией повреждений ДНК осуществляется в растительных клетках не так, как в животных. Некоторые исследователи считают, что у растений вместо гомолога p53 действует его функциональный аналог SOG1 [26, 27]. Упомянутый протеин – это специфический транскрипционный фактор, который активируется как АТМ-, так и АТР-фосфорилированными протеинкиназами и регулирует экспрессию важных репарационных белков – DDB2, XPC (эксцизионная репарация) и MSH2 (репарация мисмэтчей) [26].

Важное место в каскаде реакций, необходимых для репарации двухцепочечных разрывов ДНК, занимают процессы модификации хроматина, необходимые для облегчения доступа белков репарации к сайтам ДР, рекрутирования и фосфорилирования компонентов репарационных комплексов [28, 29]. Наиболее очевидный пример модификации белков хроматина – фосфорилирование гистона H2AX в ДР-сайте и вблизи него, используемое для детекции двухнитевых разрывов на клеточном уровне и их хромосомной локализации [28].

Репарация с помощью негомологичного соединения концов. Белки NHEJ первоначально обнаружены в ходе изучения двух явлений: устойчивости клеток к ионизирующему излучению и V(D)J рекомбинации в иммунной системе. Иницирующий протеин этого пути, связывающийся с концами ДНК в области ДР, это гетеродимер Ku70/80 (Ku), или ДНК-зависимая протеинкиназа (DNA-PK). В клетках млекопитающих Ku взаимодействует с каталитической субъединицей ДНК-зависимой протеинкиназы (DNA-PKcs), и совместно они способны образовать синапс в области разрыва двойной спирали ДНК. Обработку концов цепи ДНК в сайте разрыва осуществляет рекрутируемая и фосфорилируемая с участием DNA-PKcs эндонуклеаза Artemis, фермент суперсемейства металло-β-лактамаз [42]. Однако установлено, что

фосфорилированный комплекс Ku и сам способен удалять поврежденные нуклеотиды в сайте ДР [30]. Обработанные и пригодные для лигирования концы ДНК ковалентно соединяются комплексом ДНК-лигаза IV/XRCC4 [16, 31, 32]. Считается, что XRCC4 не обладает ферментативной активностью, но действует как скаффолд, образуя взаимосвязи как с Ku, так и с ДНК, и таким образом обеспечивает ферментативную активность ДНК-лигазы IV [33–35]. Репарация NHEJ восстанавливает целостность ДНК с рядом различных неканонических структур в сайте ДР. Этот путь предполагает несколько последовательных подготовительных шагов, предшествующих лигированию концов ДНК, которые могут включать фрагментацию и заполнение пробелов (гэпов). Нуклеаза Artemis (гомолог у арабидопсиса – белок SNM1/PSO1) рекрутируется к ДР-сайту при помощи взаимодействий с DNA-PKcs, и в таком состоянии комплекс Artemis/DNA-PKcs способен отщеплять множество видов так называемых неканонических структур (петель, шпилек, перекрестов на цепях молекулы ДНК) в области ДР [17, 36, 37]. Artemis также способен удалять поврежденные нуклеотиды и 3'-фосфогликолатные группы, делающие концы ДР не пригодными для лигирования. Эти свойства комплекса Artemis/DNA-PKcs обусловлены присущей ему двойственной функцией – 5'-3' экзонуклеазы и одновременно эндонуклеазы [18]. Данных о регуляции активности белка Artemis пока недостаточно, но известно, что он фосфорилируется как по АТМ-зависимому, так и DNA-PKcs-зависимому пути, причем ингибирование АТМ-зависимого фосфорилирования Artemis никак не сказывается на его эндонуклеазной активности [18]. Несмотря на то что инактивация Artemis приводит к повышенной радиочувствительности клеток, а у человека – к тяжелому комбинированному радиационно-индуцированному иммунодефициту (RS-SCID), его роль в репарации ДР не является критической. Это связано с тем, что фермент удаляет с концов ДНК неканонические структуры, которые образуются только в специфических условиях под действием ионизирующих облучений или в ходе V(D)J рекомбинации в клетках иммунной системы. С другими типами повреждений концов ДНК в сайте ДР справляются ферменты, способные дополнять или заменять Artemis: полинуклеотид киназа (PNK), Aprataxin PNK-подобный фактор (APLF), хеликаза WRN [11, 12, 14, 18].

Отщепление концов ДНК может вести к появлению гэпов в ДНК, которые должны быть заполнены полимеразми, вовлеченными в NHEJ. Члены семейства PolX – полимеразы μ и λ – взаимодействуют с комплексом Ku/DNA посредством доменов BRCT [17, 37, 38], хотя данные по дрожжам показывают, что их могут заменять другие семейства полимераз [38–40]. Модификация концов ДНК перед их соеди-

нением с помощью указанных процессивных шагов может приводить к делециям и инсерциям, возникающим в большом количестве из-за менее точной природы NHEJ в сравнении с HR [12, 41, 42].

Описанный путь считается «каноническим» путем NHEJ репарации. Однако почти с самого начала изучения мутантов по каноническим факторам NHEJ признано, что они при определенных условиях могут эффективно репарировать двухцепочечные разрывы, которые, например, были внесены эндонуклеазами в плазмиду или хромосомную ДНК [34, 43–47], а также ДР, эндогенно генерируемые в клетках иммунной системы мышей [48]. Путь NHEJ в отсутствие канонических факторов называют альтернативным NHEJ (alt-NHEJ) [49, 50], но неясно, является ли он отличным от основного пути NHEJ, хотя некоторые авторы предполагают участие в alt-NHEJ ряда других белков, таких как XRCC1, CtIP, PARG-1 и др. [8, 51–57]. Похоже, что канонический и альтернативный NHEJ отличаются по длине участка гомологичности в сайте соединения. Путь alt-NHEJ в отличие от C-NHEJ требует большей длины гомологичных участков на концах ДНК в ДР-сайте [49, 58], хотя существуют работы, в которых обосновывается противоположный взгляд [54].

Механизмы гомологической рекомбинации. В случае HR-пути восстановления целостности хроматиды инициируется процесс отщепления нуклеотидов в направлении 5'–3' в ДР-сайте с образованием свободных концов одонитевой ДНК (ssDNA), с последующей инвазией в данный сайт одной из нитей ДНК-дуплекса, содержащего гомологичную последовательность; ssDNA поврежденной хроматиды мигрирует и спаривается с комплементарной цепью интактного дуплекса. Таким образом, оба дуплекса оказываются переплетенными – формируется структура Холлидея. Исследования на *Saccharomyces cerevisiae* показывают, что комплекс MRX (комплекс MRN в клетках млекопитающих), в состав которого входят MRE11, RAD50 и XRS2 (ортолог Nbs1 в клетках млекопитающих), вместе с белком SAE2 необходимы для начальной стадии обработки концов ДР в процессе репарации HR [59–61]. Основной MRX-зависимый механизм репарации ДР путем гомологической рекомбинации называют синтез-зависимым отжигом цепи (synthesis-dependent strand annealing, SDSA) [59, 62, 63]. Альтернативный путь включает деградацию концов ДНК в направлении 5'–3' экзонуклеазой Exo1 или хеликазно/нуклеазным комплексом Sgs1/Dna2 [59, 64]. Функциональный аналог SAE2 в клетках позвоночных – белок CtIP [59, 65]. Белковый продукт гена предрасположенности к раку груди BRCA1 взаимодействует с обоими ферментами, комплексом MRN и CtIP. Генетические и биофизические данные свидетельствуют о том, что BRCA1 может быть вовлечен в резекцию концов [66, 67], хотя его точная роль остается невыясненной.

Имеющаяся информация подтверждает значение аналогов Exo1 и SAE2 в резекции концов ДНК у млекопитающих: человеческий EXO1 способен обрезать 5'-концы ДНК *in vitro*. Его активность стимулируется белком BLM, ортологом Sgs1 [61, 68]. Мутации в гене *BLM* человека приводят к развитию синдрома Блума, наследственного аутосомно-рецессивного симптоматического комплекса, характеризующегося телеангиэктатической эритемой и измененными чертами лица, низким ростом, повышенной фоточувствительностью и нарушенным иммунным статусом с предрасположенностью к злокачественным заболеваниям. Резектированные с помощью EXO1 и BLM концы ДНК используются на следующих этапах обмена нитей. С 3'-свободным концом ДНК, который образуется во время резекции концов, связывается репликационный протеин А (RPA), необходимый для последующего рекрутирования чекпойнт и HR белков, таких как RAD51. Известно, что RAD51, гомолог бактериального белка RecA, является ДНК-зависимой АТФазой, образующей с ДНК нуклеопротеиновые филаменты [64, 69]. В клетках млекопитающих Rad51 рекрутируется к ДР-сайтам белковым продуктом гена предрасположенности к раку груди *BRCA2* [64]. *BRCA2* – протеин, связывающийся с Rad51 путем взаимодействий с серией из восьми коротких консервативных повторов, называемых BRC-повторами [69]. Биохимический анализ показал, что один или несколько BRC-повторов стимулируют формирование Rad51-нуклеопротеиновых филаментов на одонитевой ДНК в присутствии АТФ. Более того, структурные исследования продемонстрировали, что сам *BRCA2* связывается с одонитевой ДНК (single strand DNA, ssDNA) [64].

Показано, что как *BRCA1*-, так и *BRCA2*-мутантные клетки дефектны по репарации HR [11, 19, 59]. По всей видимости *BRCA2* взаимодействует с *BRCA1* посредством «партнера» *BRCA2* – белка PALB2 [59, 66]. Мутации в гене *PALB2*, нарушающие связывание с одним из белков – *BRCA1* или *BRCA2*, так же как и мутации в *BRCA1*, которые делают невозможным связывание с PALB2, проявляются в снижении уровня активности HR [59, 66]. Кроме того, *BRCA2* образует комплекс с DSS1, консервативным 70-аминокислотным протеином, который необходим для формирования индуцированных повреждениями ДНК Rad51-нуклеопротеиновых филаментов и, по-видимому, задействован в клетках млекопитающих в пути HR [64]. У дрожжей отсутствует *BRCA2*, так же как *BRCA1* и PALB2, поэтому в «загрузке» RAD51 на ssDNA участвуют другие белки, такие как RAD52, RAD54, RAD55, RAD57 [64, 69].

Будучи рекрутирован к месту двойного разрыва, RAD51 катализирует обмен нитей ДНК, в ходе которого происходит инвазия одонитевой ДНК (ssDNA) в гомологичный дуплекс и комплементар-

ное спаривание с интактной нитью, что ведет к образованию D-петли. Недавно выясненная кристаллическая структура RecA-ssDNA комплекса *Escherichia coli* пролила свет на то, как RAD51 может облегчать перекрещивание нитей [69]. Оказалось, что ssDNA, связанная с RecA, локально имеет B-ДНК-подобную конформацию. Эта необычная структура способствует спариванию оснований по Уотсон-Криковскому механизму во время поиска гомологии с комплементарной цепью. После образования D-петли ее может ожидать различная судьба. Так, в рамках «магистрального» пути HR-синтез зависимого отжига цепей (synthesis-dependent strand annealing, SDSA) 3'-конец в D-петле продолжается с помощью репаративного синтеза, и затем заново синтезированная цепь ДНК диссоциирует для отжига к другому концу ДНК, чтобы завершить репарацию. Если второй конец ДНК захвачен D-петлей, формируется двойная структура Холлидея, которая потенциально может быть разрезана несколькими разными белками, включая GEN1 и SLX1/SLX4 [59]. Поскольку разрезание двойной структуры Холлидея может происходить различными способами, возможны кроссоверные и некрсоверные продукты такого разрезания. В то время как перекресты играют важную роль в облегчении размежевания хромосом в процессе мейотической рекомбинации, перекресты, возникающие в ходе митотической рекомбинации, могут иметь серьезные разрушительные последствия для клеток, включая потерю гетерозиготности генома. Поэтому белки, которые разрушают D-петли или «растворяют» структуры Холлидея и подавляют митотические перекресты, такие как BLM, снижают риск геномной нестабильности клеток [59, 64].

Помимо точной гомологической репарации, в клетках осуществляется и потенциально мутагенный вариант HR, в ходе которого матрицей служит хроматида негомологичной хромосомы. Этот путь инициируется хеликазами в ходе нарушения нормального процесса репликации и принимает участие в поддержании длины теломер [45].

Неканонические пути репарации двойных разрывов ДНК. Представление о наличии в клетках эукариот путей, альтернативных каноническим NHEJ и HR, утвердилось в молекулярной биологии сравнительно недавно. Этому способствовало изучение фенотипа широкого спектра мутантов по генам ключевых белков репарации ДР наряду с применением ингибиторного анализа. Оказалось, что клетки, в которых генетически или биохимически блокированы канонические пути гомологической рекомбинации и негомологичного соединения концов ДНК, тем не менее способны к репарации ДР, хотя и с замедленной кинетикой и низкой точностью [12, 18, 42]. Этот факт прямо указывает на наличие у эукариот альтернативных механизмов репарации. Большинство исследователей считают эти пути «запасными»,

активирующимися в том случае, если HR и NHEJ не в состоянии обеспечить эффективную репарацию ДР ДНК [14]. Однако не всякая неканоническая репарация является результатом активации «аварийных» молекулярных механизмов. Во-первых, у многоклеточных эукариот в ответ на нерепарированные ДР ДНК часто включается механизм апоптоза, и репарация ДНК в этом случае, конечно, не может рассматриваться как «запасная». Во-вторых, вполне вероятно существование тканеспецифических механизмов неканонической репарации ДР ДНК, а также влияние на активацию этих механизмов геномного контекста и дополнительных повреждений в сайте ДР. Так, было показано участие неканонических путей репарации в V(D)J рекомбинации и в поддержании структуры теломер [18, 42].

Альтернативные пути репарации, так же как и канонические механизмы HR и NHEJ, различаются по чувствительности к наличию в сайте ДР ДНК гомологичных последовательностей. Субстратом однонитевого отжига цепи (single strand annealing, SSA) являются концы ДНК с протяженной гомологией (> 30 bp). Таким образом, с точки зрения модели «аварийной» репарации такой путь следует рассматривать как «запасной» по отношению к гомологической рекомбинации. SSA может следовать за резекцией концов ДНК в сайте ДР, если повторы в последовательности существуют на обеих сторонах двунитевого разрыва [12, 18]. В области повторов формируются комплементарные одонитевые концы, которые затем отжигаются. Некомплементарные одонитевые концы ДНК, формирующиеся в результате реакции отжига, отрезаются, что приводит к потере последовательности между повторами. Поэтому по сравнению с HR-путем репарация SSA является более мутагенной по причине того, что она приводит к потере генетической информации [66, 70]. К белкам клеток млекопитающих и дрожжей, у которых установлена SSA-иницирующая активность, принадлежит Rad52, участвующий в отжиге концов ДНК; протеины ERCC1, FEN1 (белок RAD27 *Saccharomyces cerevisiae*) и комплекс Rad1/Rad10 играют роль флэп-эндонуклеаз [11, 16, 70, 71].

Другая группа неканонических механизмов репарации, как и NHEJ, не требует для своей работы наличия протяженных гомологических участков в области ДР. В литературе этот тип репарации называют альтернативным NHEJ (alt-NHEJ) или «запасным» NHEJ (backup-NHEJ). Не существует единого мнения по поводу того, один это путь или же несколько разных. Некоторые авторы считают alt-NHEJ и backup-NHEJ синонимами, другие рассматривают их как функционально различающиеся варианты неканонического NHEJ [12, 18, 42, 49]. Высказывается также предположение о том, что это разные пути репарации ДР ДНК, отличающиеся на уровне ферментативных комплексов, т.е. по белкам, задействован-

ным в этих путях (таблица, <http://cytgen.com/articles/4830064s.pdf>). Кроме того, многие авторы по умолчанию считают синонимом alt-NHEJ или backup-NHEJ термин «ММЕJ» – microhomology mediated end joining, соединение концов ДНК, опосредованное микрогомологией [12, 18]. ММЕJ, тем не менее, некорректно считать «запасным» путем репарации ДР ДНК, поскольку показано, что для клеток многих эукариот такой путь является облигатным механизмом репарации [42]. Стоит отметить, что как терминологические, так и концептуальные трудности, связанные с изучением неканонической репарации ДНК, обусловлены недостатком информации о конкретных молекулярных процессах, белковых взаимодействиях и регуляторных сигналах, вовлеченных в неклассическую репарацию ДР ДНК в клетках эукариот. На сегодняшний день достоверно известно, что неканонические пути не зависят от ключевых белков HR и NHEJ. Регуляция выбора между каноническими и неканоническими путями часто осуществляется по типу взаимного конкурентного ингибирования. Так, alt-NHEJ, backup-NHEJ и ММЕJ являются Ku-независимыми, DNA-РК-независимыми и XRCC4/ДНК-лигаза IV-независимыми путями [12, 35, 63]. Показана роль в них ферментов эксцизионной и SSB-репарации PARP-1 и комплекса XRCC1/ДНК-лигаза III [52, 54, 57]. Имеются также данные, позволяющие предполагать участие компонентов гетеродимера Ku70/Ku80 в ММЕJ: Ku80 влияет на кинетику ММЕJ как стимулятор, а Ku70 как ингибитор (возможно, за счет связывания с концами ДНК в сайте ДР) [18].

Неканоническая репарации ДР ДНК связана с CtIP-зависимой резекцией концов ДНК в сайте ДР. Показано, что ММЕJ и alt-NHEJ включают резекцию как необходимый этап на стадии инициации репарации [18]. Фосфорилирование CtIP по остатку Ser327, критическое для HR, в случае alt-NHEJ не является необходимым. Выводы ряда авторов свидетельствуют в пользу наличия CtIP-независимого механизма alt-NHEJ [18]. Видимо, именно этот путь, не предполагающий, как и канонический, NHEJ резекцию концов ДНК, наиболее логично называть backup-NHEJ. Образующиеся в ходе CtIP-зависимой репарации ДР ДНК гэпы заполняют полимеразы, ответственные за экспансию повторяющихся нуклеотидных последовательностей [39].

Все неканонические пути репарации по своей природе являются мутагенными. Доказана их роль в индукции хромосомной нестабильности. В последнее время активно изучается роль неканонических путей репарации ДР ДНК в этиологии онкологических заболеваний, наследственных и радиационно-индуцированных иммунодефицитов человека, системных нарушений развития плода, нейродегенеративных расстройств, а также значение упомянутых

путей в эволюции эукариот как постоянного эндогенного источника наследственной изменчивости.

Регуляция выбора пути репарации. Выбор пути репарации двойного разрыва регулируется несколькими факторами, включая характер повреждения и фазу клеточного цикла. В зависимости от природы ДР в клетке эукариот иницируются специфически модифицированные «классические» репарационные пути. Например ДР, генерируемые белками семейства RAG в ходе рекомбинации V(D)J, репарируются NHEJ [72], в то время как ДР, индуцированные в процессе мейоза протеином Spo11, удаляются с помощью HR [11, 59]. Известны несколько факторов, которые могут определять выбор пути репарации «запрограммированных» ДР. Так, Spo11 образует ковалентную связь с ДНК и отщепляется от ДНК MRX/SAE2 белками [73]. У мышей снижается концентрация Ku в ранней профазе мейоза, что, по-видимому, должно проявляться в ингибировании NHEJ.

Наконец ДР, возникающие во время репликации ДНК, как правило, имеют выступающие однонитевые концы, требующие HR для репарации [74]. Репарация alt-NHEJ и ММЕJ таких ДР в разных локусах одной или двух разных хромосом приводит к хромосомным транслокациям [75, 76]. Кроме того, в пути HR требуется активный синтез ДНК и, следовательно, нуклеотидов. Этот процесс критически зависит от активности фермента рибонуклеотидредуктазы, низкой в фазе G0/G1 и повышенной в фазе S [77].

В более широком смысле фаза клеточного цикла – главный ограничитель HR. Как известно, указанный путь активен только в поздней S и G2 фазах, тогда как репарация NHEJ активна на протяжении всего клеточного цикла [78]. Ограничение HR фазами S/G2 имеет смысл с точки зрения того, что основная репаративная матрица в клетках млекопитающих – это сестринская хроматида, которая отсутствует в фазе G1 [72]. Однако диплоидные клетки дрожжей способны эффективно использовать для репарации ДР хроматиду гомологичной хромосомы [70]. Почему гомолог может эффективно использоваться для репарации у дрожжей, но не в клетках млекопитающих? Простым объяснением может быть то, что вероятность случайного скрещивания между гомологичными хроматидами выше в быстро делящихся и имеющих значительно меньшие размеры ядра дрожжевых клеток, чем в ядрах клеток млекопитающих [73]. Эта гипотеза частично подтверждается эффективной интергомологичной рекомбинацией у *Drosophila*: в ядрах клеток мух гомологичные хроматиды действительно соединены [21].

Кроме того, фаза клеточного цикла также играет более активную роль в регулировании HR [84]. Так, резекции концов ДР ДНК способствуют циклин-зависимые протеинкиназы CDK. У дрожжей дейст-

вие CDK необходимо для эффективной резекции ДР и, следовательно, для репарации HR в фазах S/G2 [85], где ключевая мишень CDK — белок SAE2 — фосфорилируется по серину 267 [67]. Ограниченная гомология между SAE2 дрожжей и CtIP млекопитающих включает аминокислотный остаток SAE2 Ser267 и его CtIP эквивалент Thr847, а блокирование фосфорилирования CtIP по Thr847 уменьшает резекцию концов в клетках млекопитающих [59].

CDK также фосфорилирует другой сайт CtIP, Ser327, о котором известно, что он стимулирует взаимодействия CtIP/BRCA1 на протяжении фаз S/G2 [67]. CDK-зависимое фосфорилирование BRCA2 по Ser3291 препятствует способности Rad51 взаимодействовать с С-концом BRCA2 [73, 86]. Максимумы фосфорилирования BRCA2 по Ser3291 непосредственно перед началом митотической фазы предполагают наличие связи между демонтажом филаментов Rad51 и вступлением в митоз [85].

Кооперация между NHEJ и HR в процессе репарации двухнитевых разрывов ДНК. Существует много данных, свидетельствующих в пользу того, что HR и NHEJ работают совместно. Это обуславливает эффективность репарации ДНК и защиты целостности генома. HR и NHEJ являются основными путями репарации повреждений ДНК у мышей, поэтому единичные нокауты нескольких компонентов любого из них смертельны на этапе эмбриогенеза (мутации генов белков HR: *Rad51*–, *BRCA2*– и *XRCC2*–; мутации генов белков NHEJ: *LIG4*– и *XRCC4*–) [19, 59]. Яркий пример необходимости обоих путей для поддержания целостности генома — развивающийся мозг, в котором в связи с утратой любого из путей наблюдается либо массовый апоптоз делящихся клеток из-за сбоя HR (вероятно, по причине нерепарированных повреждений ДНК, появляющихся во время репликации), либо гибель постмитотических клеток из-за сбоя NHEJ [87–89].

Еще одно свидетельство взаимодействия между путями репарации ДР следует из анализа развития мышей — двойных мутантов по компонентам HR и NHEJ. Эти исследования показывают, что совместная потеря фермента, вовлеченного в HR, и фермента, вовлеченного в NHEJ, приводит к более тяжелому фенотипу, чем можно было ожидать, исходя из инактивации того или иного отдельно взятого пути. Мыши с двойными мутациями как по компоненту HR *Rad54*, так и по гену белка NHEJ *Ku80*, каждая из которых совместима с жизнью в случае единичной мутации, показывают сниженную выживаемость, повышенную чувствительность даже к низким дозам ионизирующего излучения и повышенное накопление нерепарированных ДР на клеточном уровне [19, 90]. Аналогичным образом эмбриональные фибробласты мышей, дефицитных по *Rad54* и ДНК-лигазе IV, демонстрируют высокий уровень спонтанных

повреждений ДНК и накапливают значительное количество хроматидных разрывов [72, 90]. Мутантные по *Rad54* и *Ku70* или *PRKDC* (ген, кодирующий DNA-PKcs) куриные клетки также демонстрируют повышенную радиочувствительность [83]. Существенно повышенный уровень повреждений ДНК у этих комбинированных двойных мутантов подразумевает кооперацию между HR и NHEJ даже во время одной и той же фазы клеточного цикла. Одним из предположений является то, что когда в результате HR происходит отщепление нуклеотидов цепей ДНК в сайте ДР в направлении 5'–3' с образованием выступающих 3'-концов (one-end DSBs), из-за конвергенции репликативной вилки создаются условия для репарации ДР по пути NHEJ на пострепликативной стадии. Последний тип повреждений служит субстратом для гетеродимера *Ku70/Ku80* [21].

Существуют предположения касательно важной роли эволюционно консервативного белка SMC1 в координации путей HR и NHEJ [91]. Эти предположения основаны на данных по индуцированному гамма-облучением и эндонуклеазами рестрикции ДР ДНК у мутантов *Saccharomyces cerevisiae*. Протеин SMC1 вместе с SMC3, SCC1, SCC3 образует когезиновое кольцо, удерживающее вместе сестринские хроматиды во время репарации ДР.

Конкуренция между HR, SSA и NHEJ при репарации ДР. В то время как кооперация между HR и NHEJ нужна для поддержания целостности генома, в свете последних данных становится очевидной конкуренция между этими репарационными путями. Весьма показательны примеры мутантных штаммов дрожжей и линий мышей, у которых редуцирована либо резекция концов, либо способность резектированных концов быть вовлеченными в HR. Мутанты NHEJ, у которых усилена резекция концов (например *Ku*-мутанты), имеют повышенный уровень HR и SSA, тогда как мутанты с ослабленной резекцией концов (*SAE2*–/*CtIP*–) характеризуются повышенным уровнем NHEJ [92] (см. рис. 2 и 4, на которых схематически показано взаимодействие между различными путями репарации ДР ДНК).

На примере многих организмов продемонстрировано ингибирующее влияние *Ku80*, одного из компонентов гетеродимера *Ku*, на инициацию как репарации HR, так и пути MMEJ в фазе G2 [34, 75, 93]. Поскольку *Ku* связывает концы ДНК, он предположительно физически блокирует доступ к концам ДНК белков, ответственных за резекцию концов. В последнее время установлено, что аналог ДНК-лигазы IV/*XRCC4* у дрожжей, *DNL4-Lif1*, обладает ингибирующим влиянием на резекцию концов, возможно, благодаря стабилизации *Ku* на концах ДНК, хотя упомянутый эффект является менее выраженным, чем для *Ku* [47, 80].

Вследствие увеличения концентрации промежуточных продуктов резекции концов мутации по *Ku70/Ku80* или *Lig4* (ген ДНК-лигазы IV)/*XRCC4* в клетках млекопитающих приводят к повышению активности HR [81, 94]. Потеря DNA-РКс, которая у дрожжей не имеет ортолога, также повышает уровень HR [94], хотя до настоящего времени роль DNA-РКс в ингибировании резекции концов не была установлена. Как и в случае с клетками дрожжей и млекопитающих, клетки куриных эмбрионов, мутантные по *Ku70/Ku80* или *PRKDC*, тоже демонстрируют повышение частоты HR по сравнению с клетками дикого типа [90]. Особенно заметно увеличение активности гомологической рекомбинации у NHEJ-мутантов мышей, проявляющееся тогда, когда ДР вносятся эндонуклеазой I-SceI, которая образует 3'-свободные концы, или рекомбиназой RAG, создающей шпильки на концах ДНК [11]. Путь SSA, в ходе которого, как и в случае HR, образуются промежуточные продукты резекции концов, также более активен в случае утраты *Ku* или *LIG4/XRCC4* [21].

Предположение, что *Ku* может подавлять DNA-РК-независимые механизмы репарации ДР ДНК, имеет значение и для мутантов по ряду других генов NHEJ. Мутанты по *Ku70/Ku80* или *Lig4* имеют много аномальных фенотипов, но они, тем не менее, жизнеспособны. Однако мыши, дефектные только по *Lig4*, нежизнеспособны, тогда как *Ku*-мутантные мыши жизнеспособны, хоть и имеют уменьшенный размер [19]. Интересно, что эмбриональная смертность мышей, дефектных по ДНК-лигазе IV, может быть предотвращена делецией *Ku70/Ku80*. Все эти факты указывают на блокирование доступа белков альтернативных путей репарации к сайту ДР благодаря образованию комплекса *Ku70/Ku80* со свободными концами ДНК [19]. Более того, в куриных клетках мутации по *Ku* фактически обуславливают повышенную устойчивость к ионизирующему излучению в поздней S/G2-фазе; тот же эффект имеют мутации по *PRKDC* [12, 18]. Это интерпретировано как конкурентное вмешательство *Ku* в HR на протяжении указанных фаз клеточного цикла. Важно отметить и тот факт, что в клетках млекопитающих, мутантных по *Ku*, значительно возрастает частота alt-NHEJ и MMEJ [81].

В дополнение к каноническим факторам NHEJ в негомологичном соединении концов существенную роль играет фактор ответа на повреждение ДНК — протеин 53BP1 [25, 95]. Полученные данные позволяют связать инактивацию 53BP1 с повышенным уровнем HR [59]. Тем не менее потеря 53BP1 восстанавливает способность клеток *BRCA1* куриных эмбрионов и мышей-мутантов по *BRCA1* исправлять повреждения. Исследования молекулярных механизмов репарации ДР у этих мутантов показали, что потеря гена *TP53BP1* восстанавливает уровень HR в *BRCA1*-

дефектных клетках, вероятно, путем предотвращения ингибирования резекции концов белком 53BP1. Интересно, что утрата 53BP1 не восстанавливает жизнеспособность клеток, дефектных по *BRCA2* [59]. Эти результаты подчеркивают важные следствия взаимодействия HR и NHEJ, которые могут иметь значение для канцерогенеза у человека. Когда в клетке по тем или иным причинам ингибирован путь HR, ДР ДНК репарируются системой NHEJ, которая приводит к накоплению генных мутаций и хромосомных перестроек.

У дрожжей резектированные концы ДНК также менее пригодны для репарации NHEJ. Известно, что мутанты HR, такие как *BRCA2*, имеющие промежуточные формы резектированных концов, не демонстрируют заметного увеличения частоты NHEJ. Таким образом, можно ожидать, что предотвращение резекции концов будет приводить к увеличению уровня активности пути репарации NHEJ. В согласии с этим предположением мутанты *SAE2* нуль и *SAE2*— демонстрируют повышенные частоты NHEJ в дополнение к замедленной HR [18]. Сообщается также, что клетки птиц и млекопитающих, дефектные по CtIP, т.е. не способные к резекции цепей ДНК в сайте ДР, характеризуются повышенным уровнем негомологичного соединения концов [18, 67].

После образования резектированных концов ДНК они становятся субстратом для формирования Rad51-филаментов. Получено несколько мутантных линий мышей, включая *BRCA2*—, *Rad54*—, *Rad51*—, у которых нарушено формирование Rad51-филаментов. У каждого из этих мутантов повышена частота SSA на модельных субстратах. Например, в случае мутанта *Rad51-K133A* отношение частоты HR к SSA различается в 93 раза (снижение уровня HR в 22 раза и увеличение уровня SSA в 4,2 раза) [21]. Несмотря на то, что в эндогенных геномных последовательностях гомологичные повторы чаще всего не находятся рядом с идентичными или почти идентичными последовательностями, огромный сдвиг в сторону мутагенного пути SSA, вероятно, вносит вклад в мутационный груз разнообразных мутантов HR.

В последние годы интенсивно изучался вопрос возможного участия белков других, специфических систем репарации в исправлении ДР (таблица). В частности, была показана роль белка MSH6, образующего гетеродимер с MSH2 при репарации неспаренных нуклеотидов, в пути NHEJ в клетках человека [96, 97]. Подобные данные получены и в отношении генов *XPA*, *MLH1* и *RPA* [97, 98]. У *Drosophila melanogaster* установлено, что в DNA-РКс-независимую репарацию ДР по типу MMEJ вовлечены ДНК-полимеразы семейства POLQ [99].

Иерархическая система репарации двойных разрывов ДНК у *Arabidopsis thaliana*. Имеющиеся на сегодняшний день многочисленные данные свидетельствуют о важной роли, которую играет репарация

двунитевых разрывов у растений [26, 62, 69, 100–103]. Эта роль реализуется как в вегетативной фазе на ранних этапах формирования и развития растительного организма, так и в генеративной фазе в процессах образования гаметофита и оплодотворения. Показано, что мутанты *Arabidopsis thaliana* по *Ku70* на стадии прорастания семян гиперчувствительны к индуцированному гамма-облучением ДР ДНК и действию метилметансульфоната (ММС – алкилирующий пуриновые основания агент; приводит к транзициям нуклеотидов). Однако мутанты не демонстрируют отличий от нормы в случае отсутствия воздействий экзогенных повреждающих факторов. В процессе роста и развития проростки теряют гиперчувствительность к ММС и гамма-облучению. На поздних стадиях онтогенеза растений арабидопсиса пропорция разрывов, репарируемых HR, стабильно снижается [104]. Этот факт хорошо согласуется с данными об экспрессии генов ключевых белков NHEJ и HR пути: в ходе индивидуального развития в клетках *Arabidopsis thaliana* увеличивается экспрессия *Ku70* (репарация NHEJ) и уменьшается экспрессия *Rad51* (репарация HR) [104]. В то же время повышение уровня гомологической рекомбинации регистрируется у растений, подвергшихся хроническому облучению малыми дозами гамма-радиации, а при остром облучении значительно большими экспозиционными дозами повышение частоты HR не наблюдается.

Активность гена *Ku70* необходима для поддержания длины теломер арабидопсиса, но, видимо, не является критическим фактором поддержания стабильности хромосом, так же как и у млекопитающих [105–111]. Изучение кинетики репарации радиационно-индуцированных ДР ДНК в клетках арабидопсиса показывает наличие трех основных вариантов нехомологической рекомбинации в дополнение к прямому пути HR: канонического NHEJ (C-NHEJ), альтернативного alt-NHEJ и микрогомологически опосредованного соединения концов MMEJ. Белками-маркерами путей репарации являются XRCC2 для репарации HR, *Ku80* для C-NHEJ, XRCC1 для alt-NHEJ и XPF для MMEJ [101] соответственно. Но в работе [79] авторы утверждают, что XRCC1 не является ключевым фактором alt-NHEJ. Видимо, существует также и пятый, «аварийный» путь репарации ДР, который включается в том случае, когда другие репарационные пути ингибированы или блокированы по той или иной причине. Возможно, это один из вариантов «запасного» NHEJ, backup-NHEJ или MMEJ [62, 70]. Высказанное предположение основывается на наличии репарации ДР ДНК у квадрупольных мутантов *Arabidopsis thaliana* (*xrcc2- / ku80- / xrcc1- / xpf-*). Предполагаемый «аварийный» путь приводит к гипермутабильности в сайтах ДР, так как генерирует значительно больше инсерций и делеций, чем NHEJ [4, 99].

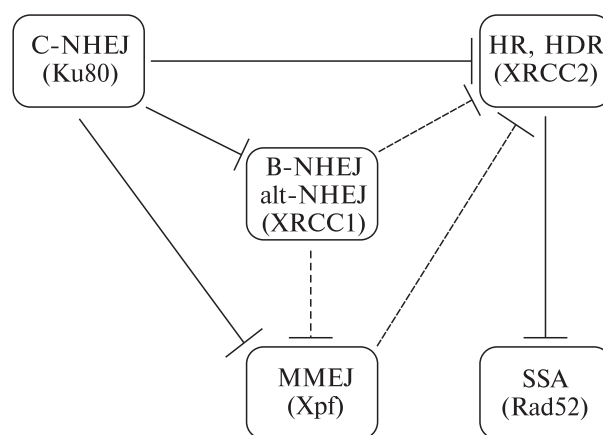


Рис. 3. Система репарации ДР в соматических клетках *Arabidopsis thaliana*: иерархия и взаимодействие между основными и «запасными» биохимическими путями. По Charbonnel et al. [101]. Сплошные линии обозначают экспериментально доказанные пути ингибирования, прерывистые – предполагаемые на основе косвенных данных. В скобках указаны «маркерные» для каждого пути белки/гены

Интересно, что гамма-облучение клеток дрожжей и млекопитающих индуцирует именно путь MMEJ, а не путь NHEJ восстановления целостности поврежденных хромосом [70, 112]. В работе [76] продемонстрировано, что репарация ДР по пути alt-NHEJ при участии ДНК-лигазы III сопровождается повышенной частотой хромосомных транслокаций. Вероятно, ДНК-лигаза III является ферментом репарации backup-NHEJ [113]. Механизм нехомологического соединения концов ДНК также задействован в ретротранспозиции LINE-элементов, что может в ряде случаев служить одним из источников повышения нестабильности генома в результате нарушения регуляции NHEJ [114]. Авторами работы [115] высказано интересное предположение о «зеркальной» иерархии путей репарации ДР в хлоропластах растений и, возможно, в митохондриях, где основными путями являются MMEJ и SSA (в геномах хлоропластов, богатых тандемными повторами >30 bp), а «запасным» путем – NHEJ-подобный механизм репарации. Как известно, в ядре эукариотической клетки основной путь репарации ДР – это NHEJ, а MMEJ и SSA активируются в случае ингибирования пути NHEJ.

Что касается гомологической рекомбинации, то она играет минимальную роль в репарации индуцированных двунитевых разрывов в соматических растительных клетках [103], большинство из которых находятся в фазах G0 или G1 клеточного цикла. Однако в клетках, дефицитных по *Ku*, значение HR компенсаторно повышается. Исходя из этого сделано предположение, что относительно низкая репа-

ративная эффективность HR в фазе G1 связана с ингибированием этого пути белками C-NHEJ, прежде всего Ku [21, 26].

Как обобщение имеющейся информации о DSBs-репарации у арабидопсиса предложена модель многоступенчатой иерархии путей репарации ДР [101], которая отражена на рис. 3 (в общих чертах упомянутая модель применима также к «сети» биохимических путей репарации ДР ДНК в клетках других эукариот [47, 49, 59, 68, 73, 90]). В верхней части блок-схемы на рис. 3 обозначены основные пути репарации ДР – C-NHEJ и HR, в нижней – блокированные на протяжении большей части клеточного цикла неканонические пути репарации ДР. Если путь C-NHEJ ингибирован или неактивен, то основным путем репарации ДР является HR (Direct HR); если и этот путь неактивен, то репарация осуществляется одним из путей V-NHEJ, alt-NHEJ, MMEJ или SSA. В зависимости от особенностей повреждения ДНК и фазы клеточного цикла превалирует один из них. Чаще всего это V-NHEJ или alt-NHEJ, которые репарируют ДР наиболее быстро и не нуждаются в протяженных участках гомологии последовательностей в сайте разрыва в отличие от MMEJ (необходимы гомологичные участки длиной 5–25 bp в области ДР) и тем более от SSA (необходимы гомологичные участки >30 bp в области ДР).

Кроме того, и V-NHEJ, и alt-NHEJ, вероятно, ингибируют путь MMEJ, а путь SSA, как и HR, активен только во второй половине фазы S и фазе G2. Таким образом, в случае инактивации двух основных путей репарации C-NHEJ и HR (HDR) репарация ДР идет с помощью генерирующих множественные ошибки «запасных» путей. То же касается и репарации ДР в первой половине фазы S клеточного цикла.

Элементы этой системы упорядоченно взаимодействуют благодаря субстрат-специфической активации, конкурентному ингибированию, непрямои регуляции, в том числе контрольными белками клеточного цикла. Такой взгляд позволяет говорить о репарации двунитевых разрывов ДНК как о реально существующей в растительной клетке иерархической системы восстановления структурно-функциональной целостности генома. Что касается существования аналогичных систем у животных и грибов, а также каковы отличия этих предполагаемых белковых систем от растительной, то это еще предстоит выяснить.

Выводы. Двойные разрывы ДНК репарируются с помощью двух различных путей, гомологической рекомбинации (HR) и негомологического соединения концов (NHEJ). Путь HR инициируется 5'–3' резекцией концов, формируя 3'-одноцепочечный «хвост», на котором собирается комплекс RAD51. Нуклеопротеиновые филаменты RAD51 обеспечивают инвазию одностранный ДНК в гомологичный дуплекс, обычно сестринской хроматиды, для начала репара-

тивного синтеза. Для завершения гомологической рекомбинации новосинтезированная цепь перемещается затем к другому концу ДНК и отжигается. Когда ДР и последующая резекция концов происходят в локусах повторяющихся последовательностей, может иметь место альтернативный путь репарации, одноцепочечный отжиг (SSA). Комплементарные цепи в локусах повторов могут отжигаться, увеличивая количество копий.

Репарация NHEJ осуществляется с помощью соединения концов ДНК без гомологии или с небольшой (микро-) гомологией. В рамках этого пути гетеродимер Ku70/Ku80 связывается с концами ДНК, защищая их от резекции. Впоследствии к участку разрыва рекрутируются еще ряд белков, делающих возможным модификацию концов ДНК с химическими измененными основаниями или с неканоническими вторичными молекулярными структурами перед лигированием нитей ДНК в сайте ДР.

Мутационный анализ продемонстрировал, что белки, участвующие в HR и NHEJ, вероятно, непосредственно конкурируют на разных этапах репарации ДР. Потеря канонических факторов NHEJ (Ku, ДНК-лигаза IV/XRCC4) ведет к усилению резекции концов и, следовательно, к инициации HR, alt-NHEJ и MMEJ. Мутанты по генам белков, осуществляющих резекцию концов ДНК, например по *SAE2*, характеризуются повышенной частотой NHEJ. Нарушение же образования филаментов RAD51 позволяет концам ДНК принять участие в репарации SSA.

Таким образом, на сегодняшний день известны пять разновидностей основных путей репарации двунитевых разрывов ядерной геномной ДНК, которые можно разделить на две группы.

I группа – репарация ДР, основанная на гомологической рекомбинации – синтез-зависимый отжиг цепи (homologous recombination, HR или homology directed repair, HDR) и одностранный отжиг (single strand annealing, SSA), микрогомологически опосредованное соединение концов (microhomology-mediated end joining, MMEJ), которое иногда рассматривают как один из вариантов alt-NHEJ, что не совсем верно, поскольку путь MMEJ требует наличия гомологичных последовательностей длиной 5–25 bp в сайте ДР или рядом с ним.

II группа – репарация ДР за счет негомологического соединения концов (или на участках ДНК с ультракороткими гомологичными последовательностями в 2–5 нуклеотидов) – каноническое негомологическое соединение концов (canonical nonhomologous end joining, C-NHEJ, также в литературе обозначается как DNA-PK-dependent pathway of NHEJ, D-NHEJ), альтернативное негомологическое соединение концов (alternative nonhomologous end joining, alt-NHEJ, A-NHEJ или backup nonhomologous end joining, B-NHEJ). Субстратом пути alt-NHEJ могут быть как нерезектированные (B-NHEJ), так и

резектированные концы ДР ДНК (MRN-CtIP зависимый alt-NHEJ).

Вместе с тем пути репарации можно разделить на два класса по «механистическому» критерию – резекции концов ДР: одни пути используют в качестве субстрата резектированные, а другие – нерезектированные концы цепей ДНК (рис. 2).

Повреждения ДНК за счет двунитевых разрывов перманентно возникают в эукариотических клетках в период роста и развития организмов, представляя постоянную угрозу для стабильности генома. Поэтому в клетках эукариот развились различные механизмы для эффективной репарации ДР в геномной ДНК. Скоординированные действия компонентов разных ферментативных систем в сайтах двухцепочечных разрывов, определяющие путь репарации, играют критическую роль в способности клеток оптимально исправлять повреждения ДНК. Такая защита обеспечивает правильное индивидуальное развитие организма и поддержание функциональной целостности генома как на протяжении онтогенеза, так и в ряду последовательных поколений.

S.V. Litvinov

Institute of Cell Biology and Genetic Engineering,
National Academy of Sciences of Ukraine.
E-mail: s_litvinov@mail.ru

THE MAIN REPAIR PATHWAYS OF DOUBLE-STRAND BREAKS IN THE GENOMIC DNA AND INTERACTIONS BETWEEN THEM

Double-strand DNA breaks (DSBs) resulting from cellular metabolic processes and external factors are a serious threat to the stability of the genome. Therefore, the cells have different molecular mechanisms for the efficient repair of this type of damage. In this review we consider two main biochemical pathways of double-strand DNA breaks repair in eukaryotic cells – DNA strands nonhomologous end joining and homologous recombination between sister chromatids or chromatids of homologous chromosomes. Numerous data obtained recently for various eukaryotic cells suggest that complex interplay between the major DSB repair pathways normally facilitate the efficient repair and maintenance of the structural and functional genome integrity, but at the same time, under conditions of genotoxic factors exposure may induce increased genomic instability.

C.B. Литвінов

ОСНОВНИ ШЛЯХИ РЕПАРАЦІЇ ПОДВІЙНИХ РОЗРИВІВ ГЕНОМНОЇ ДНК І ВЗАЄМОДІЇ МІЖ НИМИ

Подвійні розриви ДНК, що виникають в результаті метаболічних клітинних процесів та під дією зов-

нішніх факторів, є серйозною загрозою стабільності геному, але в клітинах існують молекулярні механізми для ефективної репарації даного типу пошкоджень. В огляді розглядаються два головних біохімічних шляхи репарації дволанцюгових розривів ДНК в еукариотичних клітинах – за участі негомологічного з'єднання кінців ланцюгів ДНК і гомологічної рекомбінації між сестринськими хроматидами або хроматидами гомологічних хромосом. Численні дані, отримані в останній час для клітин різних еукариотів, дозволяють припустити складну взаємодію основних репараційних шляхів, що в нормі полегшує ефективну репарацію та підтримання структурно-функціональної цілісності геному, але в умовах впливу генотоксичних факторів може індукувати підвищену геномну нестабільність.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Kovaleva O.A. Cytogenetic anomalies and causes for their occurrence in somatic cells // *Cytology and Genetics*. – 2008. – **42**, № 1. – P. 48–59.
2. Acilan C., Potter D., Saunders W. DNA repair pathways involved in anaphase bridge formation // *Genes. Chrom. Cancer* – 2007. – **46**, № 6. – P. 522–531.
3. Ferguson D., Sekiguchi J., Chang S. et al. The non-homologous end-joining pathway of DNA repair is required for genomic stability and the suppression of translocations // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 2000. – **97**, № 12. – P. 6630–6633.
4. Iliakis G., Wu W., Wang M. et al. Backup pathways of nonhomologous end joining may have a dominant role in the formation of chromosome aberrations // *Chromosomal Alterations / Eds G. Obe et al.* – Berlin : Springer Verlag, 2007. – P. 67–85.
5. Mills K., Ferguson D., Alt F. The role of DNA breaks in genomic instability and tumorigenesis // *Immun. Rev.* – 2003. – **194**. – P. 77–95.
6. Schwartz M., Zlotorynski E., Goldberg M. et al. Homologous recombination and nonhomologous end-joining repair pathways regulate fragile site stability // *Genes Dev.* – 2005. – **19**. – P. 2715–2726.
7. Takata M., Sasaki M., Sonoda E. et al. Homologous recombination and non-homologous end-joining pathways of DNA double-strand break repair have overlapping roles in the maintenance of chromosomal integrity in vertebrate cells // *EMBO J.* – 1998. – **17**, № 18. – P. 5497–5508.
8. Bennardo N., Gunn A., Cheng A. et al. Limiting the persistence of a chromosome break diminishes its mutagenic potential // *PLoS Genet.* – 2009. – **5**, № 10. – P. e1000683.
9. Gandhi M., Evdokimova V., Cuenco K. et al. Homologous chromosomes make contact at the sites of

- double-strand breaks in genes in somatic G0/G1-phase human cells // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2012. – **109**, № 24. – P. 9454–9459.
10. Meulle A., Salles B., Le Daviaud D. et al. Positive regulation of DNA double strand break repair activity during differentiation of long life span cells: the example of adipogenesis // PLoS ONE. – 2008. – **3**, № 10. – P. e3345.
 11. Ciccia A., Elledge S. The DNA damage response: making it safe to play with knives // Mol. Cell. – 2010. – **40**. – P. 179–204.
 12. *DNA Repair*/ Ed. I. Kruman. – Rijeka: InTech, 2011. – 636 p.
 13. Hiom K. Coping with DNA double strand breaks // DNA Rep. – 2010. – **9**, № 12. – P. 1256–1263.
 14. Pardo B., Gymez-González B., Aguilera A. DNA double-strand break repair: how to fix a broken relationship // Cell. Mol. Life Sci. – 2009. – **66**, № 6. – P. 1039–1056.
 15. Bogomazova A., Lagarkova M., Tskhovrebova L. et al. Error-prone nonhomologous end joining repair operates in human pluripotent stem cells during late G2 // Aging. – 2011. – **3**, № 6. – P. 584–596.
 16. Hefferin M., Tomkinson A. Mechanism of DNA double-strand break repair by non-homologous end joining // DNA Rep. – 2005. – **4**, № 6. – P. 639–648.
 17. Lieber M. The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end joining pathway // Annu. Rev. Biochem. – 2010. – **79**. – P. 181–211.
 18. Mladenov E., Iliakis G. DNA repair – on the pathways to fixing DNA damage and errors / Ed. Fr. Storici. – Rijeka: InTech, 2011. – 380 p.
 19. Jackson S. Sensing and repairing DNA double-strand breaks // Carcinogenesis. – 2002. – **23**, № 5. – P. 687–696.
 20. Yang J., Xu Z.-P., Huang Y. et al. ATM and ATR: sensing DNA damage // World J. Gastroenterol. – 2004. – **10**, № 2. – P. 155–160.
 21. Kass E., Jasin M. Collaboration and competition between DNA double-strand break repair pathways // FEBS Lett. – 2010. – **584**, № 17. – P. 3703–3708.
 22. Lin Y. p63 and p73 transcriptionally regulate genes involved in DNA repair // PLoS Genet. – 2009. – **5**, № 10. – P. e1000680.
 23. Suzuki K., Takahashi M., Oka Y. et al. Requirement of ATM-dependent pathway for the repair of a subset of DNA double strand breaks created by restriction endonucleases // Genome Integrity. – 2010. – **1**, № 4. – 11 p.
 24. Rahal E., Henricksen L., Li Y. et al. ATM regulates Mre11-dependent DNA end-degradation and microhomology-mediated end joining // Cell Cycle. – 2010. – **9**, № 14. – P. 2866–2877.
 25. Yamauchi M., Suzuki K., Oka Y. et al. Mode of ATM-dependent suppression of chromosome translocation // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2011. – **416**, № 1/2. – P. 111–118.
 26. Tuteja N., Singh M., Misra M. et al. Molecular mechanisms of DNA damage and repair: progress in plants // Crit. Rev. Biochem. and Mol. Biol. – 2001. – **36**, № 4. – P. 337–397.
 27. Vonarx E. The repair and tolerance of DNA damage in higher plants: Thesis submitted for the degree of Doctor of Philosophy. – Deakin Univ., 2000.
 28. Ataian Y., Krebs J. Five repair pathways in one context: chromatin modification during DNA repair // Biochem. Cell Biol. – 2006. – **84**, № 4. – P. 490–504.
 29. Rosidi B., Wang M., Wu W. et al. Histone H1 functions as a stimulatory factor in backup pathways of NHEJ // Nucl. Acids Res. – 2008. – **36**, № 5. – P. 1610–1623.
 30. Roberts S., Strande N., Burkhalter M. et al. Ku is a 5'dRP/AP lyase that excises nucleotide damage near broken ends // Nature. – 2010. – **464**. – P. 1214–1217.
 31. Fu B. The role of DNA polymerase 4 in homologous recombination // UC Davis Undergraduate Res. J. – 2011. – **14**. – 15 p.
 32. Lehman J., Hoelz D., Turchi J. DNA-dependent conformational changes in the KU heterodimer // Biochemistry. – 2008. – **47**, № 15. – P. 4359–4368.
 33. Adams B., Hawkins A., Povirk L. et al. ATM-independent, high-fidelity nonhomologous end joining predominates in human embryonic stem cells // Aging. – 2010. – **2**, № 9. – P. 582–596.
 34. Guirouilh-Barbat J., Rass E., Plo I. et al. Defects in XRCC4 and KU80 differentially affect the joining of distal nonhomologous ends // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2007. – **104**, № 52. – P. 20902–20907.
 35. Windhofer F., Wu W., Iliakis G. Low levels of DNA ligases III and IV sufficient for effective NHEJ // J. Cell. Physiol. – 2007. – **213**, № 2. – P. 475–483.
 36. Lieber M. The mechanism of human nonhomologous DNA end joining // J. Biol. Chem. – 2008. – **283**, № 1. – P. 1–5.
 37. Yano K., Morotomi-Yano K., Adachi N. et al. Molecular mechanism of protein assembly on DNA double-strand breaks in the non-homologous end-joining pathway // J. Radiat. Res. – 2009. – **50**, № 2. – P. 97–108.
 38. Белоусова Е., Лаврик О. ДНК полимеразы бета и альфа и их роль в репликации и репарации ДНК // Молекуляр. биология. – 2010. – **44**, № 6. – С. 947–965.
 39. Crespan E., Czabany T., Maga G. et al. Microhomology-mediated DNA strand annealing and elongation by human DNA polymerases λ and β on normal and repetitive DNA sequences // Nucl. Acids Res. – 2012. – **40**, № 12. – P. 5577–5590.

40. Hogg M., Sauer-Eriksson E., Johansson E. Promiscuous DNA synthesis by human DNA polymerase θ // Nucl. Acids Res. – 2012. – **40**, № 6. – P. 2611–2622.
41. Brady N., Gaymes T., Cheung M. et al. Increased error-prone NHEJ activity in myeloid leukemias is associated with DNA damage at sites that recruit key nonhomologous end-joining proteins // Cancer Res. – 2003. – **63**, № 8. – P. 1798–1805.
42. Hartlerode A., Scully R. Mechanisms of double-strand break repair in somatic mammalian cells // Biochem J. – 2009. – **423**, № 2. – P. 157–168.
43. Adachi N., Ishino T., Ishii Y. et al. DNA ligase IV-deficient cells are more resistant to ionizing radiation in the absence of Ku70: implications for DNA double-strand break repair // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2001. – **98**, № 21. – P. 12109–12113.
44. Decottignies A. Capture of extranuclear DNA at fission yeast double-strand breaks // Genetics. – 2005. – **171**. – P. 1535–1548.
45. Jia Q. DNA repair and gene targeting in plant end-joining mutants : Doct. thesis. – Leiden Univ., 2011.
46. Li P., Li J., Li M. et al. Multiple end joining mechanisms repair a chromosomal DNA break in fission yeast // DNA Rep. – 2011. – **11**, № 2. – P. 120–130.
47. Prudden J., Evans J., Hussey S. et al. Pathway utilization in response to a site-specific DNA double-strand break in fission yeast // EMBO J. – 2003. – **22**, № 6. – P. 1419–1430.
48. Weinstock D., Jasin M. Alternative pathways for the repair of RAG-induced DNA breaks // Mol. Cell. Biol. – 2006. – **26**, № 1. – P. 131–139.
49. Bennardo N., Cheng A., Huang N. et al. Alternative-NHEJ is a mechanistically distinct pathway of mammalian chromosome break repair // PLoS Genet. – 2008. – **4**, № 6. – P. e1000110.
50. Manova V. Processing of DNA double strand breaks by alternative non-homologous end-joining in hyperacetylated chromatin // Genome Integrity. – 2012. – **3**, № 4. – 15 p.
51. Cheng Q., Barboule N., Frit P. et al. Ku counteracts mobilization of PARP1 and MRN in chromatin damaged with DNA double-strand breaks // Nucl. Acids Res. – 2011. – **39**, № 22. – P. 9605–9619.
52. Della-Maria J., Zhou Y., Tsai M. et al. Human Mre11/ Human Rad50/Nbs1 and DNA ligase IIIalpha/XRCC1 protein complexes act together in an alternative non-homologous end joining pathway // J. Biol. Chem. – 2011. – **286**, № 39. – P. 33845–33853.
53. Loser D. Investigating the mechanisms by which PARP inhibitors increase sensitivity to DNA damaging agents : Doct. thesis. – Univ. of Sussex, 2009.
54. Mansour W., Rhein T., Dahm-Daphi J. The alternative end-joining pathway for repair of DNA double-strand breaks requires PARP1 but is not dependent upon microhomologies // Nucl. Acids Res. – 2010. – **38**, № 18. – P. 6065–6077.
55. Quennet V., Beucher A., Barton O. et al. CtIP and MRN promote non-homologous end-joining of etoposide-induced DNA double-strand breaks in G1 // Nucl. Acids Res. – 2011. – **39**, № 6. – P. 2144–2152.
56. Taylor E., Cecillon S., Bonis A. et al. The Mre11/Rad50/Nbs1 complex functions in resection-based DNA end joining in *Xenopus laevis* // Nucl. Acids Res. – 2010. – **38**, № 2. – P. 441–454.
57. Wang M., Wu Weizhong, Wu Wenqi et al. PARP-1 and Ku compete for repair of DNA double strand breaks by distinct NHEJ pathways // Nucl. Acids Res. – 2006. – **34**, № 21. – P. 6170–6182.
58. Haber J. Alternative endings // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2008. – **105**, № 2. – P. 405–406.
59. Chapman R., Taylor M., Boulton S. Playing the end game: DNA double-strand break repair pathway choice // Mol. Cell. – 2012. – **47**, № 4. – P. 497–510.
60. Majka J., Alford B., Ausio J. et al. ATP hydrolysis by RAD50 switches MRE11 from an endonuclease to an exonuclease // J. Biol. Chem. – 2012. – **287**, № 4. – P. 2328–2341.
61. Paull T. Making the best of the loose ends: Mre11/Rad50 complexes and Sae2 promote DNA double-strand break resection // DNA Repair. – 2010. – **9**, № 12. – P. 1283–1291.
62. Mannuss A., Dukowic-Schulze S., Suer S. et al. RAD5A, RECQ4A, and MUS81 have specific functions in homologous recombination and define different pathways of DNA repair in *Arabidopsis thaliana* // Plant Cell. – 2010. – **22**, № 10. – P. 3318–3330.
63. McVey M., Radut D., Sekelsky J. End-joining repair of double-strand breaks in *Drosophila melanogaster* is largely DNA ligase IV independent // Genetics. – 2004. – **168**, № 4. – P. 2067–2076.
64. Li X., Heyer W. Homologous recombination in DNA repair and DNA damage tolerance // Cell Res. – 2008. – **18**, № 1. – P. 99–113.
65. Wang H., Shao Z., Shi L. et al. CtIP dimerization is critical for its recruitment to chromosomal DNA double-strand breaks // J. Biol. Chem. – 2012. – **287**, № 25. – P. 21471–21480.
66. Wang B. BRCA1 tumor suppressor network: focusing on its tail // Cell & Biosci. – 2012. – **2**, № 6. – doi:10.1186/2045-3701-2-6.
67. Yun M., Hiom K. CtIP-BRCA1 modulates the choice of DNA double-strand-break repair pathway throughout the cell cycle // Nature. – 2009. – **459**. – P. 460–463.
68. Grabarz A., Barascu A., Guirouilh-Barbat J. et al.

- Initiation of DNA double strand break repair: signaling and single-stranded resection dictate the choice between homologous recombination, non-homologous end-joining and alternative end-joining // *Amer. J. Cancer Res.* – 2012. – **2**, № 3. – P. 249–268.
69. *Chittela R., Sainis J.* Plant DNA recombinases: a long way to go // *J. Nucl. Acids.* – 2010. – doi:10.4061/2010/646109.
70. *Ma J.-L., Kim E., Haber J. et al.* Yeast Mre11 and Rad1 proteins define a Ku-independent mechanism to repair double-strand breaks lacking overlapping end sequences // *Mol. Cell. Biol.* – 2003. – **23**, № 23. – P. 8820–8828.
71. *Wu X., Wilson T., Lieber M.* A role for FEN-1 in nonhomologous DNA end joining: The order of strand annealing and nucleolytic processing events // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1999. – **96**, № 4. – P. 1303–1308.
72. *Tichy E., Pillai R., Deng L. et al.* Mouse embryonic stem cells, but not somatic cells, predominantly use homologous recombination to repair double-strand DNA breaks // *Stem Cells Dev.* – 2010. – **19**, № 11. – P. 1699–1711.
73. *Shrivastav M., De Haro L., Nickoloff J.* Regulation of DNA double-strand break repair pathway choice // *Cell Res.* – 2008. – **18**, № 1. – P. 134–147.
74. *Семенова Е., Филатов М., Штам Т., Варфоломеева Е.* Влияние уровня экспрессии KAV51-рекомбиназы на выживаемость и прохождение фаз цикла клетками человека // *Цитология.* – 2008. – № 11. – С. 959–963.
75. *Guirouilh-Barbat J., Huck S., Bertrand P. et al.* Impact of the KU80 pathway on NHEJ-induced genome rearrangements in mammalian cells // *Mol. Cell.* – 2004. – **14**, № 5. – P. 611–623.
76. *Simsek D., Brunet E., Wong S. et al.* DNA Ligase III promotes alternative nonhomologous end-joining during chromosomal translocation formation // *PLoS Genet.* – 2011. – **7**, № 6. – P. 1–11.
77. *Burkhalter M., Roberts S., Havener J. et al.* Activity of ribonucleotide reductase helps determine how cells repair DNA double strand breaks // *DNA Rep.* – 2009. – **8**, № 11. – P. 1258–1263.
78. *Rothkamm K., Krüger I., Thompson L. et al.* Pathways of DNA double-strand break repair during the mammalian cell cycle // *Mol. Cell. Biol.* – 2003. – **23**, № 16. – P. 5706–5715.
79. *Boboila C., Oksenysh V., Gostissa M. et al.* Robust chromosomal DNA repair via alternative end-joining in the absence of X-ray repair cross-complementing protein 1 (XRCC1) // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2013. – **110**, № 14. – P. 5731–5738.
80. *Decottignies A.* Microhomology-mediated end joining in fission yeast is repressed by Pku70 and relies on genes involved in homologous recombination // *Genetics.* – 2007. – **176**, № 3. – P. 1403–1415.
81. *Fattah F., Lee E., Weisensel N. et al.* Ku regulates the non-homologous end joining pathway choice of DNA double-strand break repair in human somatic cells // *PLoS Genet.* – 2010. – **6**, № 2. – doi:10.1371/journal.pgen.1000855.
82. *McVey M., Lee S.* MMEJ repair of double-strand breaks (director's cut): deleted sequences and alternative endings // *Trends Genet.* – 2008. – **24**, № 11. – P. 529–538.
83. *Wang H., Perrault A., Takeda Y. et al.* Biochemical evidence for Ku-independent backup pathways of NHEJ // *Nucl. Acids Res.* – 2003. – **31**, № 18. – P. 5377–5388.
84. *Котловая Н.* Активация репарации и чекпойнт-контроля двунитевыми разрывами ДНК. Каскад активационного фосфорилирования белков // *Препринт Объединенного института ядерных исследований.* – Дубна, 2007. <http://www1.jinr.ru/Preprints/2007/132%28P19-2007-132%29.pdf>
85. *Peterson S., Li Y., Chait B. et al.* Cdk1 uncouples CtIP-dependent resection and Rad51 filament formation during M-phase double-strand break repair // *J. Cell Biol.* – 2011. – **194**, № 5. – P. 705–720.
86. *Summers K.C., Shen F., Sierra Potchanant E.A. et al.* Phosphorylation: the molecular switch of double-strand break repair // *Int. J. Proteomics.* – 2011. – doi:10.1155/2011/373816.
87. *De Zio D., Bordini M., Cecconi F.* Oxidative DNA damage in neurons: implication of Ku in neuronal homeostasis and survival // *Int. J. Cell Biol.* – 2012. – doi:10.1155/2012/752420.
88. *Kanungo J.* DNA repair defects and DNA-PK in neurodegeneration // *Cell Dev. Biol.* – 2012. – **1**, № 2. – P. 1000e105.
89. *Orii K., Lee Y., Kondo N. et al.* Selective utilization of nonhomologous end-joining and homologous recombination DNA repair pathways during nervous system development // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2006. – **103**, № 26. – P. 10017–10022.
90. *Shibata A., Conrad S., Birraux J. et al.* Factors determining DNA double-strand break repair pathway choice in G2 phase // *EMBO J.* – 2011. – **30**, № 6. – P. 1079–1092.
91. *Schär P., Fäsi M., Jessberger R.* SMC1 coordinates DNA double-strand break repair pathways // *Nucl. Acids Res.* – 2004. – **32**, № 13. – P. 3921–3929.
92. *Lee K., Lee S.* *Saccharomyces cerevisiae* Sae2- and Tel1-dependent single-strand DNA formation at DNA break promotes microhomology-mediated end joining // *Genetics.* – 2007. – **176**, № 4. – P. 2003–2014.
93. *Hsu D.-W.* DNA double-strand break repair pathway choice in *Dictyostelium* // *J. Cell Sci.* – 2011. – **124**. – P. 1655–1663.

94. Pierce A., Hu P., Han M. et al. Ku DNA end-binding protein modulates homologous repair of double-strand breaks in mammalian cells // *Genes Dev.* – 2001. – **15**, № 24. – P. 3237–3242.
95. Oksenyeh V., Alt F., Kumar V. et al. Functional redundancy between repair factor XLF and damage response mediator 53BP1 in V(D)J recombination and DNA repair // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2012. – **109**, № 7. – P. 2455–2460.
96. Shahi A., Lee J., Kang Y. et al. Mismatch-repair protein MSH6 is associated with Ku70 and regulates DNA double-strand break repair // *Nucl. Acids Res.* – 2011. – **39**, № 6. – P. 2130–2143.
97. Zhang Y., Rohde L., Wu H. Involvement of nucleotide excision and mismatch repair mechanisms in double strand break repair // *Curr. Genom.* – 2009. – **10**, № 4. – P. 250–258.
98. Chahwan R., van Oers J., Avdievich E. et al. The ATPase activity of MLH1 is required to orchestrate DNA double-strand breaks and end processing during class switch recombination // *J. Exp. Med.* – 2012. – **209**, № 4. – P. 671–678.
99. Yu A., McVey M. Synthesis-dependent microhomology-mediated end joining accounts for multiple types of repair junctions // *Nucl. Acids Res.* – 2010. – **38**, № 17. – P. 5706–5717.
100. Britt A. DNA damage and repair in plants // *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* – 1996. – **47**. – P. 75–100.
101. Charbonnel C., Allain E., Gallego M. et al. Kinetic analysis of DNA double-strand break repair pathways in *Arabidopsis* // *DNA Rep.* – 2011. – **10**, № 6. – P. 611–619.
102. Lloyd A., Wang D., Timmis J. Single molecule PCR reveals similar patterns of non-homologous DSB repair in *Tobacco* and *Arabidopsis* // *PLoS ONE.* – 2012. – **7**, № 2. – P. e32255.
103. Singh S., Roy S., Choudhury S. et al. DNA repair and recombination in higher plants: insights from comparative genomics of *Arabidopsis* and rice // *BMC Genom.* – 2010. – **11**, № 1. – P. 443.
104. Boyko A., Zemp F., Filkowski J. et al. Double-strand break repair in plants is developmentally regulated // *Plant Physiol.* – 2006. – **141**, № 2. – P. 488–497.
105. Boulton S., Jackson S. Components of the Ku-dependent non-homologous end-joining pathway are involved in telomeric length maintenance and telomeric silencing // *EMBO J.* – 1998. – **17**, № 6. – P. 1819–1828.
106. Heacock M., Spangler E., Riha K. et al. Molecular analysis of telomere fusions in *Arabidopsis*: multiple pathways for chromosome end-joining // *EMBO J.* – 2004. – **23**, № 11. – P. 2304–2313.
107. Marcand S., Pardo B., Gratias A. et al. Multiple pathways inhibit NHEJ at telomeres // *Genes Dev.* – 2008. – **22**, № 9. – P. 1153–1158.
108. Rai R., Zheng H., He H. et al. The function of classical and alternative non-homologous end-joining pathways in the fusion of dysfunctional telomeres // *EMBO J.* – 2010. – **29**, № 15. – P. 2598–2610.
109. Riha K., Watson M., Parkey J. et al. Telomere length deregulation and enhanced sensitivity to genotoxic stress in *Arabidopsis* mutants deficient in Ku70 // *EMBO J.* – 2002. – **21**, № 11. – P. 2819–2826.
110. Ting N., Yu Y., Pohorelic B. et al. Human Ku70/80 interacts directly with hTR, the RNA component of human telomerase // *Nucl. Acids Res.* – 2005. – **33**, № 7. – P. 2090–2098.
111. Watson M., Shippen D. Telomere rapid deletion regulates telomere length in *Arabidopsis thaliana* // *Mol. Cell. Biol.* – 2007. – **27**, № 5. – P. 1706–1715.
112. Scuric Z., Chan C., Hafer K. et al. Ionizing radiation induces microhomology-mediated end joining in trans in yeast and mammalian cells // *Radiat. Res.* – 2009. – **171**, № 4. – P. 454–463.
113. Wang H., Rosidi B., Perrault R. et al. DNA ligase III as a candidate component of backup pathways of nonhomologous end joining // *Cancer Res.* – 2005. – **65**, № 10. – P. 4020–4030.
114. Suzuki J., Yamaguchi K., Kajikawa M. et al. Genetic evidence that the non-homologous end-joining repair pathway is involved in LINE retrotransposition // *PLoS Genet.* – 2009. – **5**, № 4. – P. e1000461.
115. Kwon T., Huq E., Herrin D. Microhomology-mediated and nonhomologous repair of a double-strand break in the chloroplast genome of *Arabidopsis* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2010. – **107**, № 31. – P. 13954–13959.
116. Mahaney B., Meek K., Lees-Miller S. Repair of ionizing radiation-induced DNA double strand breaks by non-homologous end-joining // *Biochem. J.* – 2009. – **417**, № 3. – P. 639–650.