

Received: 2014.10.15  
Accepted: 2015.11.27  
Published: 2016.05.21

## Eukariotyczne polimerazy TLS

### Eukaryotic TLS polymerases

Przemysław Tomczyk, Ewelina Synowiec, Daniel Wysokiński, Katarzyna Woźniak

Katedra Genetyki Molekularnej, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki

#### Streszczenie

Polimerazy TLS są polimerazami zdolnymi do replikowania uszkodzonego DNA (translesion DNA synthesis, TLS). Ich obecność zapobiega śmierci komórki w wyniku naruszenia integralności genomu. *In vitro* polimerazy te są mutatorowe, natomiast *in vivo* są rekrutowane poprzez określone typy uszkodzeń DNA, i przeważnie replikują je w sposób bezbłędny. Najlepiej poznany polimerazami TLS są polimerazy należące do rodziny Y: Rev1,  $\kappa$ ,  $\eta$ ,  $\iota$  oraz polimeraza  $\zeta$  z rodziny B. Istnieją dwa mechanizmy działania polimeraz TLS: model przełączania polimeraz i model wypełniania przerw. Wybór jednego z tych dwóch mechanizmów zależy głównie od fazy cyklu komórkowego. Regulacja aktywności polimeraz TLS może odbywać się na poziomie transkrypcji oraz na poziomie rekrutacji do miejsc uszkodzeń DNA. W tym drugim przypadku kluczowe znaczenie mają modyfikacje potranslacyjne białek - ubikwitylacja i sumoilacja oraz interakcje białko-białko.

**Słowa kluczowe:** polimerazy DNA • uszkodzenia DNA • replikacja • PCNA

#### Summary

TLS polymerases are able to replicate damaged DNA (called translesion DNA synthesis, TLS). Their presence prevents cell death as a result of violating the integrity of the genome. *In vitro*, they are mutator, but *in vivo* are recruited by specific types of DNA damage and usually replicate them in a correct manner. The best-known TLS polymerases belong to the Y family, such as Rev1,  $\kappa$ ,  $\eta$ ,  $\iota$ , and polymerase  $\zeta$  from the B family. There are two mechanisms of TLS polymerases action: polymerase-switching model and the gap-filling model. Selection of the mechanism primarily depends on the phase of the cell cycle. The regulation of these polymerases may take place at the transcriptional level and at level of recruitment to the sites of DNA damage. In the latter case post-translational modification of proteins - ubiquitination and sumoylation, and protein-protein interactions are crucial.

**Key words:** DNA polymerases • DNA damage • replication • PCNA

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1202481>

**Word count:** 3952  
**Tables:** 3  
**Figures:** 2  
**References:** 127

**Adres autorki:** dr hab. Katarzyna Woźniak, Katedra Genetyki Molekularnej, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki, ul. Pomorska 141/143, 90-236 Łódź, e-mail: wozniak@biol.uni.lodz.pl

**Wykaz skrótów:** **BER** – naprawa DNA przez wycinanie zasad (base excision repair); **BRCT** – C-końcowa domena białka BRCA1 (BRCA1 C-terminal); **BRCA1** – gen i białko predyspozycji do zachorowania na raka piersi i/lub raka jajnika (breast and/or ovarian cancer gene one); **DDT** – tolerancja uszkodzeń DNA (DNA damage tolerance); **liaza drp** – liaza 5'-deoksyrybozo-fosforanu (deoxyribose phosphate lyase); **MEFs** – mysie fibroblasty embrionalne (mouse embryonic fibroblasts); **PAD** – domena związana z polimerazą (polymerase-associated domain); **PAH** – policykliczny węglowodór aromatyczny (polycyclic aromatic hydrocarbon); **PCBP1** – białko opiekuńcze (poly(rC)-binding protein 1); **PCNA** – jądrowy antygen komórek proliferujących (proliferating cell nuclear antigen); **PIP** – białko oddziałujące z PCNA (PCNA interacting protein); **SUMO** – małe białko podobne do ubikwityny (small Ub-like modifier); **TLS** – replikacja uszkodzonego DNA (translesion synthesis); **Ub** – ubikwityna; **UBM** – motyw wiążący ubikwitynę (ubiquitin-binding motif); **UBZ** – palec cynkowy wiążący ubikwitynę (ubiquitin-binding zinc finger); **XRCC1** – białko biorące udział w naprawie uszkodzeń DNA (X-ray repair cross complementing group 1); **XREs** – sekwencje DNA związane z reakcją na ksenobiotyki (xenobiotic responsive elements).

## WSTĘP

Wszystkie organizmy są stale narażone na działanie licznych czynników uszkadzających ich materiał genetyczny. Czynniki te mogą pochodzić zarówno ze środowiska zewnętrznego (promieniowanie jonizujące i UV, genotoksyczne związki chemiczne), jak też ich przyczyna może tkwić w naturze samego organizmu (reaktywne formy tlenu, podatność zasad azotowych na deaminację, depurynacja i depirymidynacja DNA). Wyobrażenie o skali skutków daje liczba uszkodzeń DNA powstających w ciągu jednego dnia – u ssaków w pojedynczej komórce wartość ta wynosi około 30 000 [109]. W związku z tym zrozumiałe jest, że organizmy musiały wykształcić mechanizmy reakcji na uszkodzenia materiału genetycznego. Dobrze poznano procesy naprawy DNA, które nie rozwiązują jednak wszystkich problemów. Należy chociażby zwrócić uwagę na to, że klasyczne polimerazy DNA nie mogą kopiować uszkodzonej matrycy DNA. Jeśli więc uszkodzenie DNA nie zostanie naprawione przed rozpoczęciem replikacji, to może doprowadzić do bloku replikacyjnego. Jest to sytuacja niebezpieczna dla komórki, która może zakończyć się jej śmiercią. Mechanizmem, który pozwala komórce na przeżycie jest replikacja uszkodzonego DNA, w której biorą udział polimerazy TLS (trans-lesion synthesis

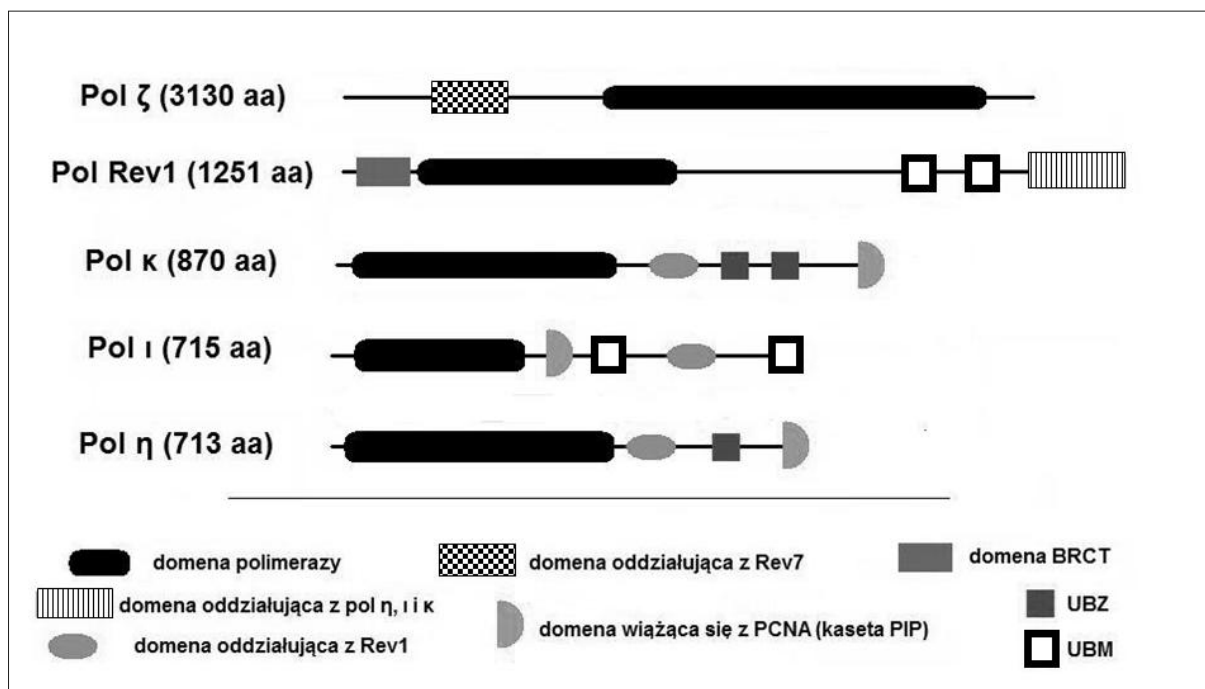
– synteza przez/ponad uszkodzeniem). Ich wyjątkowa zdolność wynika z możliwości ignorowania uszkodzeń, przez wbudowywanie nukleotydów naprzeciwko uszkodzenia. Uszkodzenie pozostaje, zatem ciągle w materiale

**Tabela 1.** Polimerazy TLS [21]

Bakterie	Drożdże ( <i>S. cerevisiae</i> )	Człowiek	Rodzina
Pol II			B
Pol IV			Y
Pol V			Y
	Rev 1	Rev 1	Y
	Pol ζ	Pol ζ	B
	Pol η	Pol η	Y
		Pol κ	Y
		Pol ι	Y
		Pol λ	X
		Pol μ	X
		Pol β	X
		Pol θ	A
		Pol ν	A

**Tabela 2.** Geny kodujące podjednostki katalityczne eukariotycznych polimeraz TLS [109]

Polimeraza	Organizm/Gen				
	<i>S. cerevisiae</i>	<i>S. pombe</i>	<i>D. melanogaster</i>	<i>Mus</i>	<i>H. sapiens</i>
Polξ	Rev3	rev3+	mus205/dmREV3	Rev3	REV3L
Rev1	Rev1	rev1+	rev1	Rev1	REV1
Pol κ		dinB+/mug40+		Polκ/DinB1	DINB1
Pol η	Rad30	eso1+	DNApol-η	Polη	RAD30A/XPV
<b>Pol ι</b>			<b>DNApol-ι</b>	<b>Polι</b>	<b>RAD30B</b>



Ryc. 1. Domeny występujące w polimerazach TLS człowieka (zmodyfikowano na podstawie [22,109,118])

genetycznym. Jest to swego rodzaju cena, jaką musi zapłacić komórka za przeżycie pod stałą presją czynników uszkodzających DNA.

Proces TLS mogą przeprowadzać białka należące do kilku rodzin polimeraz DNA (tabela 1.) [21]. Najlepiej poznany mi polimerazami TLS są polimerazy należące do rodziny Y (Rev1, η, ι, κ) oraz polimeraza ζ, zaliczana do rodziny B. Z tych względów artykuł dotyczy właśnie tych polimeraz TLS. Wykaz genów kodujących podjednostki katalityczne omawianych polimeraz (występujących u wybranych organizmów eukariotycznych) przedstawiono w tabeli 2.

### BUDOWA POLIMERAZ TLS

W analizie budowy domenowej polimeraz TLS (ryc. 1) należy zaznaczyć brak domeny egzonukleazowej 3'→5', co skutkuje brakiem aktywności korektorskiej i jest jedną z przyczyn znacznie obniżonej dokładności replikacji w stosunku do klasycznych replikaz [24,117]. Klasyczne polimerazy DNA w czasie replikacji nieuszkodzonej matrycy wstawiają błędne nukleotydy z częstością  $10^{-6}$ - $10^{-8}$ . System naprawy źle sparowanych zasad (MMR) rozpoznający i usuwający zasady pozostawione przez polimerazę w nowo syntetyzowanej nici podnosi wierność replikacji od dwóch do kilku rzędów wielkości. Wierność replikacji genomowego DNA *in vivo* jest bardzo wysoka; jeden błąd popelniany jest na  $10^8$ - $10^{11}$  replikowanych par zasad [9]. Polimerazy TLS w czasie replikacji nieuszkodzonej matrycy wstawiają błędne nukleotydy z częstością  $10^{-1}$ - $10^{-3}$  (tabela 3) [43,66]. Należy jednak podkreślić, że proces TLS może być bezbłędny, co obserwuje się w przypadku polimerazy η, która może kopiować DNA zawierający di-

mery tymidynowe indukowane przez promieniowanie UV [37,39].

Wyraźna jest dysproporcja wielkości polimeraz TLS, są wśród nich większe polimerazy Rev1 i ζ oraz mniejsze: η, ι i κ; nie jest to pozbawione znaczenia. Uważa się, że polimerazy Rev1 i ζ działają razem oraz pełnią rolę nadrzędną, sterując działaniem trzech pozostałych, mniejszych polimeraz. Znajduje to odzwierciedlenie w analizie domen. Wszystkie trzy mniejsze polimerazy mają domenę oddziaływającą z Rev1, natomiast Rev1 na C-końcu zawiera 100 aminokwasów, za pomocą których może wpływać na działanie mniejszych polimeraz [18,26,70,78,100].

Polimeraza ζ składa się z 4 podjednostek: Rev3, Rev7, Pol31 i Pol32 u drożdży, natomiast u człowieka z podjednostek REV3, REV7, p50 i p66 [59]. Pod względem liczby domen strukturalnych podjednostki te istotnie różnią się między sobą. Jak widać na ryc. 1, główna część polimerazy ζ – podjednostka Rev3 – mimo dużych rozmiarów, poza domeną oddziaływającą z Rev7, nie zawiera żadnych znanych miejsc oddziaływań z białkami ani regionów regulatorowych. U drożdży *S. cerevisiae* w warunkach *in vitro* zaobserwowano interakcję między Rev3 i polimerazą Rev1, stymulującą aktywność TLS polimerazy ζ [1,28]. W przeciwieństwie do niej, Rev7, mimo małych rozmiarów oddziałuje z licznymi białkami, pomijając Rev3 i polimerazę Rev1. Może też oddziaływać z DNA, gdyż zawiera wiążącą się z chromatyną domenę HORMA (Hop1/Rev7/Mad2) [3]. Stwierdzono również, że Rev7 u drożdży wiąże się z kompleksem 9-1-1, analogiem PCNA będącym czynnikiem procesywności klasycznych replikaz, bardzo ważnym dla działania polimeraz TLS [91].

**Tabela 3.** Częstość błędów wybranych polimeraz DNA z rodziny: A, B i Y [66]

Pochodzenie	Polimeraza	Rodzina	Częstość błędu ( $\times 10^{-5}$ )*		Piśmiennictwo
			Pojedyncza substytucja	Pojedyncza insercja/ delecja	
POLIMERAZY REPLIKUJĄCE					
bez aktywności egzonukleazy 3' → 5'					
<i>H. sapiens</i>	$\gamma$	A	4,5	1,7	[58]
<i>S. cerevisiae</i>	$\alpha$	B	9,6	3,1	[45,95]
<i>S. cerevisiae</i>	$\delta$	B	1,3	5,7	[19]
<i>S. cerevisiae</i>	$\epsilon$	B	24	5,6	[95]
z aktywnością egzonukleazy 3' → 5'					
<i>H. sapiens</i>	$\gamma$	A	1,0	$\geq 0,12$	[58]
<i>S. cerevisiae</i>	$\delta$	B	$\geq 1,3$	1,3	[19]
<i>S. cerevisiae</i>	$\epsilon$	B	$\geq 0,2$	$\geq 0,05$	[95]
POLIMERAZY TLS (bez aktywności egzonukleazy 3' → 5')					
<i>S. cerevisiae</i>	$\zeta$	B	110	10	[126]
<i>S. cerevisiae</i>	$\eta$	Y	950	93	[67]
<i>H. sapiens</i>	$\eta$	Y	3500	240	[62]
<i>H. sapiens</i>	$\kappa$	Y	580	180	[77]
<i>H. sapiens</i>	$\iota$	Y	72000 (T $\times$ dGTP)	-	[8]

\* Dane dotyczą badań *in vitro*, w których wykorzystano do badania wierności replikacji system mutagenyzy wyprzedzającej w genie *LacZa* w układzie faga M13mp2.

W innych polimerazach ( $\eta$ ,  $\iota$  i  $\kappa$ ) wiązanie z DNA następuje przez domenę wiążącą się z PCNA (kasetę PIP) [2]. Wyjątkiem jest Rev1, polimeraza oddziałuje z PCNA przez domenę BRCT, nieobecną u pozostałych polimeraz TLS [109]. Domena BRCT jest bardzo ważna dla funkcjonowania Rev1, o czym wymownie świadczy obserwacja, iż uszkodzenie miejsca aktywnego katalitycznie tej polimerazy nie upośledza jej działania, ale uszkodzenie domeny BRCT już tak [52]. Wśród licznych funkcji domeny BRCT warto wspomnieć o oddziaływaniu z Rev7 (podjednostka polimerazy  $\zeta$ ) [18] i prawdopodobnie zaangażowaniu w rozpoznawaniu uszkodzeń DNA, ponieważ stwierdzono, że w innych białkach wiąże się z ssDNA i dwuniciowymi pęknięciami DNA [44,109,111].

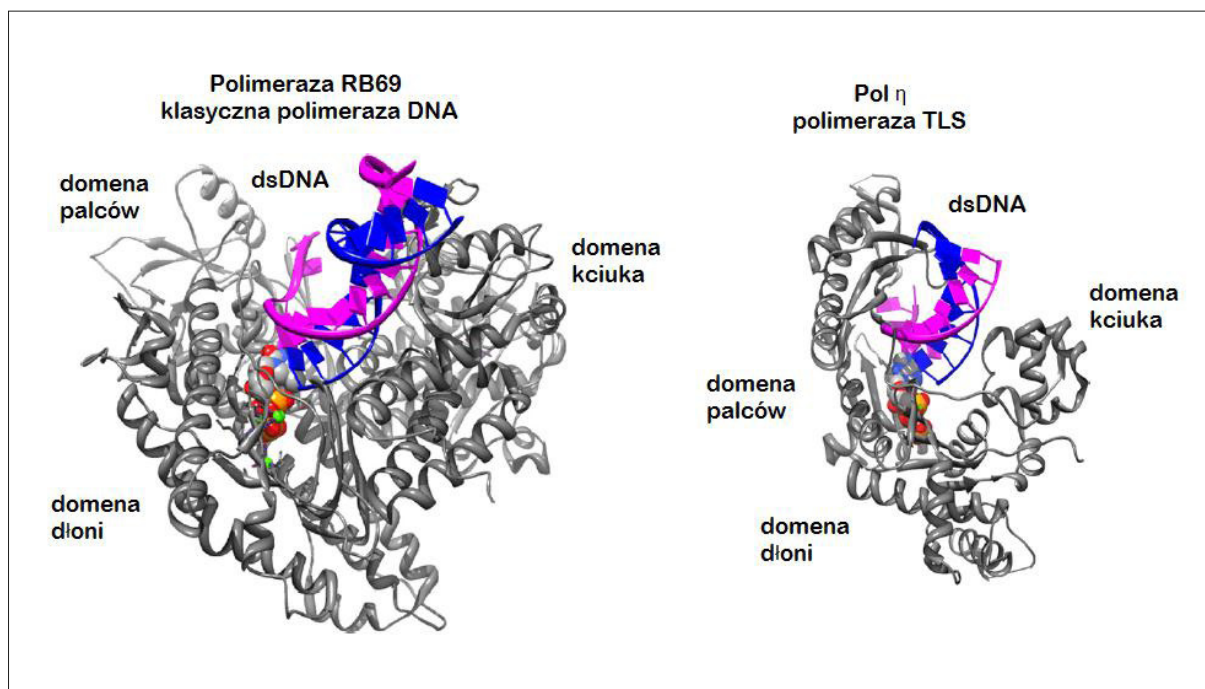
Przy omawianiu miejsc wiązania polimeraz TLS z PCNA, należy wspomnieć także o dwóch innych domenach: UBM – motywie wiążącym ubikwitynę oraz UBZ – palcu cynkowym wiążącym ubikwitynę. Jest to o tyle ważne, że ubikwitylacja PCNA jest mechanizmem pozwalającym polimerazom TLS na dostęp do DNA i przeprowadzenie jego replikacji [49].

Chociaż pod względem podstawowej homologii sekwencji polimerazy TLS różnią się od innych polimeraz, ich ogólna budowa przestrzenna jest podobna do klasycznych replikaz. Występują analogiczne domeny kciuka, dłoni, palców i katalityczne aminokwasy położone w domenie dłoni (ryc. 2) [10,94].

Domena kciuka jest bardziej „przysadzista” (stubby) i skrócona niż analogiczna domena replikaz, co osłabia wiązania z DNA i zmniejsza procesywność polimeraz TLS [85,116].

Podobnie jak u replikaz w centralnym regionie dłoni znajdują się katalityczne reszty asparagianinu i kwasu glutaminowego, koordynujące  $Mg^{2+}$ , który stabilizuje dNTP [6,85,116].

Charakterystyczna tylko dla polimeraz TLS z rodziny Y jest domena PAD, związana z polimerazą, inaczej: domena małego palca [56,96] lub domena nadgarstka [101]. Jest to najmniejsza zachowana ewolucyjnie domena u polimeraz TLS [64,65]. Domena PAD ponadto ma kontakt



**Ryc. 2.** Budowa domen polimerazowych: replikującej z dużą dokładnością polimerazy RB69 (lewa część rysunku) i polimerazy TLS na przykładzie polimerazy  $\eta$  (prawa część rysunku) (reprodukowano za zgodą [10])

z uszkodzoną matrycą [64,65] i jest prawdopodobnie zaangażowana w nadawanie danej polimerazie swoistości wobec konkretnych uszkodzeń DNA [13].

Występują istotne różnice między centrami aktywnymi replikaz i polimeraz Y [109]. Powiększone centra aktywne w polimerazach Y umożliwiają dopasowanie do dużych adduktów, a nawet dwóch kowalencyjnie związanych zasad, np. dimeru tymidynowego [55,71,109].

Polimerazy z rodziny Y cechują się bardzo niewielką homologią sekwencji w stosunku do wszystkich innych znanych polimeraz DNA, dzielą jednak z nimi charakterystyczną prawoskrętność cząsteczek [6,85,117].

## CHARAKTERYSTYKA POLIMERAZ TLS

### Polimeraza Rev1

Przy opisie tego enzymu trzeba na początku zaznaczyć, że pod względem przeprowadzanej reakcji chemicznej w rzeczywistości jest on transferazą deoksycytydylową [53,74,79]. Rev1 ma więc dzięki temu zdolność wstawiania dCMP naprzeciw wielu uszkodzeń DNA, takich jak miejsca apurynowe i apirymidynowe, a ponadto naprzeciw G lub A [73,74]. Dla Rev1 możliwa jest także replikacja na matrycy zawierającej uszkodzoną G w postaci przyłączonego do niej adduktu. Przypuszcza się, że Rev1 jest szczególnie istotna dla tolerancji niektórych adduktów N2-dG [109]. Ważny jest mechanizm, który umożliwia omawianej polimerazie wstawienie dCMP naprzeciwko adduktów N2-dG. Komplementarny do niego nukleotyd dGMP obec-

ny w matrycy nie bierze bezpośrednio udziału w reakcji parowania z dCMP: matrycowa G jest tak „odginana”, że dCMP nie paruje z matrycą DNA, ale z polimerazą, konkretnie z arginina w pozycji 357 u człowieka (u drożdży *S. cerevisiae* z Arg324). Dzięki temu Rev1 wstawia nukleotydy w sposób niezależny od matrycy DNA [71,109]. Warto jednak podkreślić, że o ile z tych przyczyn G nie bierze bezpośrednio udziału w reakcji parowania, o tyle Rev1 wykazuje wobec niej silną preferencję, gdyż jest to jedyna zasada, która może odpowiednio i trwale zmienić ustawienie, umożliwiając parowanie C z arginina [71,109].

Rev1 odgrywa również znaczącą rolę w TLS na matrycy zawierającej fotoprodukty 6-4, nie pełni wówczas funkcji polimerazy, lecz regulatorową dla innych polimeraz TLS – odpowiada za zachowanie wierności reakcji TLS (frame fidelity of TLS reaction). Polimerazy TLS w nieobecności Rev1 w tego typu uszkodzeniach popełniają często błędy typu delekcji lub insercji [98].

Opisywana polimeraza bierze udział w dwóch różnych mechanizmach TLS: w modelu przełączania polimeraz (podczas fazy S) i w modelu wypełniania przerw (podczas faz G1 oraz G2/M) [109,110]. Opis obydwu mechanizmów znajduje się w dalszej części pracy.

Obecnie uważa się, iż Rev1 bierze udział w progresji nowotworów i w związku z tym może być rozważana, jako ważny cel terapii w tych chorobach [32,54,81,92].

Warto też podkreślić, że polimeraza Rev1 bierze udział w procesie somatycznej hipermutacji (SHM), podczas któ-

regu następuje różnicowanie genów kodujących przeciwi-  
ciała. Wykazano, że transwersje C→G i G→C są rzadsze  
podczas różnicowania genów przeciwi- w komórkach  
pozbawionych białka Rev1 [34,90].

### Polimeraza ζ

Polimeraza ζ nie przechodzi przez wiele uszkodzeń DNA,  
wyjątkiem jest glikol tyminy, który przechodzi bezbłędnie.  
Polimeraza ta bierze udział w tzw. ścieżce naprawy z udziałem  
dwóch polimeraz. Jedna z nich ma zdolność przecho-  
dzenia przez uszkodzenie (zwykle jest to polimeraza η,  
ι, czasami κ), ale nie może kontynuować replikacji. Poli-  
meraza ζ podejmuje replikację, ponieważ może wydłużyć  
starter, na którego końcu 3' znajdują się błędnie sparowane  
nukleotydy lub nukleotydy o zaburzonej strukturze [109].

Warto podkreślić, że polimeraza ζ odgrywa główną rolę  
w replikacji matrycy DNA zawierającej rybonukleotydy,  
jak również promuje tolerowanie tego typu uszkodzeń  
[48]. Oprócz tego pełni bardzo ważną rolę w powstawaniu  
mutacji spontanicznych w komórce. TLS przeprowadzany  
przez nią jest najbardziej mutageny [94].

Poziom polimerazy ζ w komórce jest stosunkowo niski  
i istnieje wiele mechanizmów jego regulacji [47]. Nadek-  
spresja omawianej polimerazy wzmacnia mutagenozę in-  
dukowaną promieniowaniem UV i zmniejsza oporność  
komórek na to promieniowanie [87]. W komórkach nowo-  
tworowych jelita grubego wykazano mniejszą ekspresję  
genu *REV3* w porównaniu do komórek prawidłowych [14].

### Polimeraza η

U człowieka mutacje lub inaktywacja genu polimerazy  
η prowadzą do wariantu *xeroderma pigmentosum* (XPV)  
[37,61] charakteryzującego się zwiększoną wrażliwością  
DNA na uszkodzenia indukowane przez promieniowanie  
UV, podobnie jak w klasycznej postaci tej choroby [16,50].

Uważa się, że polimeraza η jest bardzo wyspecjalizowa-  
ną i zarazem jedyną znaną polimerazą rodziny Y, która  
replikuje dimery tymidynowe bezbłędnie – zgodnie z in-  
formacją genetyczną, która znajdowała się tam przed po-  
wstaniem dimeru [2,32,36,103,104].

Polimeraza η razem z polimerazami ζ i κ bierze udział  
w tolerancji uszkodzeń, takich jak cisPt-GG. W procesie  
TLS w przypadku tego uszkodzenia, dokładność polimeraz  
jest różna: polimeraza η wykazuje bardzo dużą dokład-  
ność, natomiast prawie wszystkie błędy spowodowane  
są przez polimerazę κ [93].

Inne rodzaje uszkodzeń DNA podlegające działaniu poli-  
merazy η to: 7,8-dihydro-8- oksoguanina (ten typ uszko-  
dzenia podobnie jak dimery tymidynowe replikowany  
jest z bardzo dużą dokładnością) [31,109], (+)-trans-anty-  
benzo(a)pireno-N2-guanina [124], addukty acetylamino-  
fluorenowe guaniny [121], O6-metyloguanina [29], glikol  
tyminy [46] i addukty indukowane oksaliplatyną [104].

Polimeraza η jest ponadto odpowiedzialna za mutacje  
w parach A:T, które prowadzą do różnicowania genów  
przeciwi- w procesie somatycznej hipermutacji (SHM)  
[63].

### Polimeraza ι

Polimeraza ι jest jedyną znaną polimerazą DNA, któ-  
ra rozpoznaje parowanie zasad typu Hoogsteena [72],  
w których do tworzenia wiązań wodorowych części-  
owo są wykorzystywane inne miejsca niż w parach typu  
Watsona-Cricka. Wykorzystanie parowania typu Hoog-  
steena powoduje, iż polimeraza ι jest najmniej wierną  
spośród polimeraz TLS [72,94]. Oprócz wykorzystania  
parowania zasad typu Hoogsteena, polimeraza ι wyka-  
zuje jeszcze kilka innych unikalnych właściwości wsta-  
wiania nukleotydów:

- wstawia prawidłowo T naprzeciw matrycowej A ze  
znacznie większą efektywnością w porównaniu do wsta-  
wiania dNTP naprzeciw pozostałych zasad azotowych  
[8,99,123];
- wstawia G naprzeciw matrycowej T [8,38,98,123];
- jeśli w matrycy znajdują się dwie lub więcej T w jednym  
ciągu, polimeraza ι preferencyjnie wstawia nieprawid-  
łowo G tylko naprzeciw pierwszej, naprzeciw drugiej  
T wstawiana jest już prawidłowo A [8,105].

Opisane swoiste rodzaje parowań mogą mieć interesujące  
zastosowanie. Na przykład efektywne wstawianie T na-  
przeciwko A może być wykorzystywane w naprawie DNA  
typu BER, gdy matryca zawiera U, włączony nieprawid-  
łowo podczas replikacji [8]. Uracyl jest usuwany z DNA  
głównie przez glikozylazę uracylową - UNG. Polimeraza ι  
wykazuje aktywność liazy dRP, co oznacza, że może usu-  
nąć pozostałą część nukleotydu, tj. fosforan deoksyrybozy.  
Wówczas polimeraza ι może wstawić prawidłowo T. Może  
też wprowadzić do trzech nukleotydów podczas syntezy  
naprawczej DNA. Dane te wskazują, że polimeraza ι może  
brać udział w naprawie DNA typu BER [8].

Polimeraza ι uczestniczy także we wspomnianym już  
alternatywnym mechanizmie TLS przez dimery tymi-  
dynowe u chorych na XPV – może brać udział w pierw-  
szym etapie tego procesu, tzn. we wstawianiu nukleoty-  
dów naprzeciwko wymienionego uszkodzenia, następny  
etap – wydłużanie łańcucha DNA przeprowadza polime-  
raza ζ [14,60]. Warto w tym miejscu zauważyć: badania *in*  
*vitro* wskazują, że polimeraza ι nie mogłaby przeprowadzić  
drugiego etapu reakcji, gdyż nie może wydłużać końców  
zsyntetyzowanych przez siebie starterów (tzn. krótkich  
odcinków DNA powstałych w wyniku replikacji bezpo-  
średnio naprzeciw uszkodzenia) [102].

Inna klasa uszkodzeń, w tolerancję których jest praw-  
dopodobnie zaangażowana polimeraza ι, to powstające  
w wyniku stresu oksydacyjnego. Wskazują na to współ-  
działanie omawianej polimerazy z białkiem XRCC1 oraz  
zwiększona aktywność w miejscach oksydacyjnych uszko-  
dzeń DNA [83].

Warto wspomnieć o właściwości opisywanej polimerazy – w zależności od tego, czy jako kofaktor będzie jej służył magnez, czy alternatywnie mangan, wykazuje inne właściwości katalityczne zarówno w odniesieniu do uszkodzonego jak i nieuszkodzonego DNA. Gdy kofaktorem jest mangan polimeraza  $\iota$  zyskuje możliwość replikowania w znacznie szerszej grupie uszkodzeń DNA [20].

Polimeraza  $\iota$  wykazuje zdolność inkorporacji rybonukleotydów do matrycy DNA, zarówno nieuszkodzonej (zależnie od kontekstu sekwencyjnego), jak i uszkodzonej (zawierającej np. miejsca apurynowe i apirymidynowe czy 8-okso-G). Obecność rybonukleotydów w DNA wprawdzie jest mutagenna, jednak Donigan i wsp. dostrzegają możliwość ich wykorzystywania przez komórkę, jako sygnałów do naprawy DNA [17].

### Polimeraza $\kappa$

Jakkolwiek omawiana polimeraza wykazuje ograniczoną zdolność funkcjonowania wobec wielu typów uszkodzeń DNA [7,119], to wobec różnego rodzaju adduktów N2-dG odznacza się bardzo szerokim zakresem działania – może prowadzić dokładnie i efektywnie syntezę DNA na wielu uszkodzeniach tego typu (w tym także na wiązaniach krzyżowych) [4,35,69,120]. Wymieniony typ uszkodzeń może być indukowany przez policykliczne węglowodory aromatyczne (PAH), takie jak np. benzo(a)piren. Reagują one wybiórczo z G zawartą w DNA (w pozycji N2) z wytworzeniem wiązania kowalencyjnego, co skutkuje powstaniem dużego adduktu. Jak już wspomniano polimeraza  $\kappa$  przeprowadza TLS z dużą dokładnością: najczęściej naprzeciw uszkodzonej G wstawia prawidłowo C, w przeciwieństwie do innych polimeraz TLS [76].

Polimeraza  $\kappa$  ma niezwykłą zdolność wydłużania końców starterów, mających na końcach 3' uszkodzone nukleotydy. Nie wiadomo jednak, czy przejawia tę właściwość wobec uszkodzeń innych niż te indukowane przez policykliczne węglowodory aromatyczne [30,108].

Uważa się, że polimeraza  $\kappa$  bierze też udział w etapie wydłużania nici DNA, na której końcu znajdują się błędnie sparowane nukleotydy lub nukleotydy o zaburzonej strukturze [30,80,113], wyłączając jednak fotoprodukty 6-4, wobec których aktywność tej polimerazy jest znikomą [119].

Nawiązując do ostatniej informacji trzeba zauważyć, że polimeraza  $\kappa$  jest w ogóle słabo przystosowana do replikowania DNA uszkodzonego przez promieniowanie UV. Istnieją co prawda przypadki, w których przeprowadza takie reakcje – konkretnym przykładem może być tu alternatywny mechanizm TLS na matrycy zawierającej dimery tymidynowe u chorych na XPV. Polimeraza  $\kappa$  uczestniczy w pierwszym etapie reakcji, tzn. wstawia naprzeciw uszkodzenia nukleotydy [127], jednak zarówno jej wydajność, jak i wierność jest niska [80,106].

Na zakończenie warto zwrócić uwagę na korelację między ekspresją polimerazy  $\kappa$  a chorobami nowotworowymi. Odnotowano słabszą niż normalnie ekspresję polimerazy  $\kappa$  w komórkach niektórych nowotworów jelita grubego [52], z drugiej strony wykazano jej nadekspresję w komórkach drobnokomórkowego raka płuc [82].

### MECHANIZM DZIAŁANIA POLIMERAZ TLS

Zastanawiać może kwestia, czy istnieją mechanizmy decydujące o tym, że dany rodzaj uszkodzenia jest rozpoznawany przez konkretną polimerazę TLS. Jeden z modeli zakłada, że polimerazy losowo umiejscawiają się w miejscu uszkodzenia DNA, w oczekiwaniu aż na zasadzie prób i błędów, prostej konkurencji, któraś z nich okaże się najlepsza dla danego typu uszkodzenia. W wyborze polimerazy mogłyby odgrywać rolę następujące czynniki: powinowactwo polimerazy do matrycy czy startera, procesywność oraz zdolność omijania konkretnych uszkodzeń. Poznane już szlaki aktywacji i kontroli polimeraz TLS zdają się sugerować również istnienie bardziej złożonych mechanizmów uczestniczących w wyborze polimerazy adekwatnej do uszkodzenia [57,109].

Kiedy dana polimeraza TLS uzyska dostęp do DNA, może rozpocząć jego replikację. Sądzi się, że proces ten może się odbywać według dwóch mechanizmów:

- modelu przełączania polimeraz (polymerase-switching model);
- modelu wypełniania przerw (gap-filling model).

Polimerazy TLS mogą działać według obydwu powyższych modeli, zależnie np. od fazy cyklu komórkowego lub rodzaju uszkodzenia DNA. Model przełączania polimeraz wykorzystywany jest w sytuacji zablokowania widełek replikacyjnych, umożliwia kontynuowanie replikacji, zachodzi zatem tylko podczas fazy S. Jak już wspomniano w rozdziale dotyczącym charakterystyki poszczególnych polimeraz, reakcja TLS zwykle wymaga udziału dwóch lub nawet większej liczby polimeraz TLS: jednej (lub więcej) do wstawienia nukleotydu naprzeciw uszkodzenia i często innej polimerazy do wydłużenia nici DNA, zanim proces replikacji ponownie przejmą klasyczne replikazy. Ten drugi etap przeprowadza zwykle polimeraza  $\zeta$  lub czasem też  $\kappa$ . Po replikacji, uszkodzony DNA może być poddany naprawie.

Drugi z mechanizmów – model wypełniania przerw – działa bez związku z widełkami replikacyjnymi, a więc w fazie G1, G2/M i późnej fazie S, kiedy uszkodzenia znajdują się we fragmentach ssDNA, a które wynikać mogą z błędów powstałych jeszcze podczas replikacji, np.:

- powstania nowego fragmentu Okazaki na nici opóźnionej;
- reprimingu na nici wiodącej;
- w konsekwencji obecności dużej liczby, gęsto rozmieszczonych uszkodzeń na matrycy;
- lub będących skutkiem wiązań krzyżowych pomiędzy niemi DNA.

W wypadku tego mechanizmu celem nie jest utrzymanie ciągłości replikacji, lecz uzupełnienie luk w DNA zawierającym uszkodzenia. Klasyczne replikazy nie biorą tutaj udziału, chyba, że przerwa w DNA jest bardzo duża, wtedy uczestniczą w etapie wydłużania. Podobnie jak w przypadku poprzedniego modelu, po zakończeniu reakcji TLS DNA może być poddany naprawie w celu usunięcia uszkodzeń przed kolejną rundą replikacji [109].

Oczywiste jest, że po ominięciu uszkodzenia, synteza DNA powinna być szybko przejęta przez klasyczne replikazy (poza mechanizmem wypełniania przerw w przypadku, gdy są one małe). Nie wiemy jeszcze, jak dokładnie taki proces zachodzi, jednak najprawdopodobniej kluczowa dla niego jest deubikwitylacja PCNA [109].

### REGULACJA AKTYWNOŚCI POLIMERAZ TLS

Wszystkie polimerazy TLS są mutagenne, dlatego konieczna jest ścisła kontrola ich działania. Ich dostęp do DNA powinien być ograniczony jedynie do miejsc uszkodzeń. W jaki sposób może się to odbywać? Istnieją dwa podstawowe poziomy regulacji aktywności polimeraz TLS:

- na poziomie transkrypcji,
- oraz ich rekrutacji do miejsc uszkodzeń DNA.

Przykładem pierwszego sposobu regulacji jest ten odkryty dla ludzkiej polimerazy  $\kappa$ . Jej promotor zawiera elementy odpowiedzi na ksenobiotyki (XREs), które mogą być aktywowane przez powodujące uszkodzenia DNA policykliczne węglowodory aromatyczne, w których tolerancję zaangażowana jest właśnie ta polimeraza. Jak widać pojawienie się w środowisku danego mutagenu indukuje ekspresję polimerazy potrzebnej do jego tolerancji [2]. Inny mechanizm regulacji ekspresji zaproponowano niedawno dla polimerazy  $\eta$  [88]. Wykazano, że mRNA tej polimerazy stabilizowany jest przez białko PCBP1 przyłączające się do fragmentu 3'-UTR. Wyciszenie genu *PCBP1* powodowało zmniejszenie poziomu zarówno białka jak i transkryptu polimerazy  $\eta$ .

W drugim typie regulacji aktywności polimeraz TLS kluczowe znaczenie mają modyfikacje potranslacyjne białek, w tym także polimeraz TLS, oraz interakcje białko-białko [25,68]. Najwięcej danych dotyczy ubikwitylacji. U drożdży *S. cerevisiae* ubikwitylacja polimerazy Rad30 (Poli) prowadzi do jej szybkiej degradacji w proteasomie [97]. Podobnie u człowieka, ubikwitylacja polimerazy  $\eta$ , w której bierze udział ligaza Pirh2, prowadzi do degradacji w proteasomie 20S [41]. W polimerazach TLS z rodziny Y człowieka znajdują się motywy, które umożliwiają ponadto niekowalencyjne przyłączenie się ubikwityny. Jest to motyw UBM występujący w polimerazach  $\eta$  i  $\kappa$  (ryc. 1) [11,12,27,40,84]. Przyłączenie ubikwityny powoduje zmiany konformacyjne polimeraz, które uniemożliwiają oddziaływanie z innymi białkami. W konsekwencji, polimerazy nie są dalej rekrutowane do miejsc uszkodzeń DNA [11,12,25,84].

Eukariotyczne polimerazy TLS mogą być także regulowane poprzez interakcje białko-białko. Warto podkreślić, że funkcję regulatorową dla polimeraz TLS pełni białko Rev1. Umożliwia ono dostęp pozostałym polimerazom TLS do końca startera na nici naprzeciw uszkodzenia DNA [60,109].

Jednym z ważnych białek oddziałujących z polimerazami z rodziny Y jest białko PCNA, będące czynnikiem procesywności polimeraz DNA [49]. Polimerazy:  $\eta$ ,  $\iota$  i  $\kappa$  zawierają motyw PIP, który pozwala im na bezpośrednie oddziaływanie z PCNA (ryc. 1). Białko PCNA ulega monoubikwitylacji na lizynie 164, z udziałem białek Rad6 i Rad18 w odpowiedzi na zatrzymanie widełek replikacyjnych. Uważa się, iż modyfikacja ta leży u podstaw zmiany polimerazy replikacyjnej  $\delta$  lub  $\epsilon$  na polimerazę TLS i tym samym syntezy DNA ponad uszkodzeniem [51]. Wśród białek oddziałujących z PCNA ważną rolę odgrywa białko p21, inhibitor cyklu komórkowego [15]. Ekspresja białka p21 modulowana jest przez białko p53, a oba te białka kooperują w zatrzymaniu cyklu komórkowego w odpowiedzi na uszkodzenia DNA [125]. Badania wykazały, iż inaktywacja zarówno białka p53, jak i p21 prowadzi do znacznego wzrostu efektywności systemu TLS przy jednoczesnym, znacznym spadku dokładności syntezy DNA i w konsekwencji znacznego zwiększenia poziomu mutacji [5]. Obecność białek p21 i p53 gwarantuje relatywnie dobrą wierność syntezy DNA i ogranicza równocześnie jej tempo [5]. Świadczy to o istotnej roli tych białek w kontroli systemu TLS. Avkin i wsp. [5] zaproponowali model wyjaśniający te zjawiska, w którym pod wpływem uszkodzenia DNA i zatrzymania widełek replikacyjnych zwiększony poziom białka p53 indukuje ekspresję białka p21 [5]. Białko p21 wiążąc się z PCNA bierze udział w uwolnieniu polimerazy replikacyjnej, a w jej miejsce rekrutowana jest polimeraza TLS. Jednocześnie zachodzi monoubikwitylacja PCNA na lizynie 164. Inny model, zaproponowany przez Prives i Gottifredi [86] uwzględnia dodatkowe fakty na czele z wynikami wskazującymi, iż białko p21 po ekspozycji komórki na promieniowanie UV ulega degradacji [86]. Sugeruje się tu, przeciwnie do poprzedniego modelu, iż białko p21 może być związane z czynnikiem PCNA podczas replikacji, nie wpływając na aktywność tego procesu i blokując zarazem dostęp do PCNA polimerazom TLS. Ekspozycja na promieniowanie UV i w konsekwencji powstanie uszkodzenia w DNA prowadzi do degradacji p21, co umożliwia polimerazom TLS dostęp do PCNA. Towarzyszyć temu może monoubikwitylacja lizyny 164 w PCNA, a polimeraza replikacyjna zastąpiona zostaje przez polimerazę TLS [86].

Wiadomo też, że białko PCNA ulega poliubikwitylacji przez kompleks białek: Mms2, Ubc13 i Rad5 także na lizynie 164, a dodatkowo na lizynie 127. W tym samym miejscu białko PCNA jest też sumoilowane [2]. Podobnie jak monoubikwitylacja PCNA, również sumoilacja tego białka powoduje zmianę jego aktywności. Ma zapobiegać niewłaściwej rekombinacji homologicznej. Sumoilowany PCNA wykazuje zwiększone powinowactwo do helikazy Srs2 i oddziałuje z nią, niszcząc filamenty ssDNA-Rad51.



Dzięki temu w razie uszkodzenia DNA, szlak rekombinacji zależny od Rad51 jest blokowany, natomiast promowany jest mechanizm DDT. Sumoilacja zachodzi na lizynie 164. PCNA z udziałem kompleksu Ubc9 i Siz1. Modyfikacja ta może zajść również na lizynie 127. PCNA, jednak uważa się, że wówczas nie pełni roli przełącznika molekularnego między rekombinacją homologiczną i DDT, ale bierze udział w tworzeniu kompleksów chromatyd siostrzanych podczas fazy S cyklu komórkowego.

Sumoilacji ulegają też polimerazy TLS: Rev1,  $\eta$  i  $\kappa$  [33,42,68,89]. Badania przeprowadzone na *C. elegans* wykazały, że polimeraza  $\eta$  jest sumoilowana na lizynie 85. i 260., co zapobiega jej ubikwitylacji i w konsekwencji degradacji [42,89]. Badania przeprowadzone na *C. elegans* sugerują także związek między aktywnością polimeraz TLS a białkami porów jądrowych [89]. Sumoilację polimerazy  $\eta$  na lizynie 163. zaobserwowano również u człowieka [68]. Polimeraza Rev1 modyfikowana jest przez białko SUMO-2 na lizynie 99 [33].

Obecny stan wiedzy nie pozwala na pełne wyjaśnienie natury procesu regulacji aktywności polimeraz TLS. Wydaje się, iż ubikwitylacja i sumoilacja PCNA, jak i rola białek p21 i p53 w tym procesie stanowi jedynie element tej regulacji. Spodziewać się można istnienia dodatkowych czynników oraz modyfikacji stanowiących bardziej złożony system oddziaływań stabilizujący funkcję polimeraz TLS w kontekście obecności/braku uszkodzeń DNA.

## PODSUMOWANIE

Uważa się, że polimerazy TLS mogą być wykorzystane w terapii przeciwnowotworowej. Udowodniono na przykład, że zahamowanie ekspresji genu *REV3* (podjednostka polimerazy  $\zeta$ ) w komórkach nowotworowych różnego pochodzenia hamuje ich wzrost oraz powoduje groma-

czenie się w nich trwałych uszkodzeń DNA [43]. Oprócz wykorzystania polimeraz TLS *per se* możliwe jest także zastosowanie ich pomocniczo w chemioterapii. Tutaj mechanizm ich wykorzystania opiera się na osłabianiu oporności komórek na chemioterapeutyki uszkadzające DNA [107]. Na korzyść tej strategii leczenia przemawiają np. wyniki badań przeprowadzonych przez Wu i wsp. [114], w których wykazano, że hamowanie ekspresji *REV3* uwrażliwia fibroblasty na cisplatynę i ogranicza liczbę komórek opornych na ten lek [114]. Za inny przykład mogą służyć badania, w których wykazano, że hamowanie ekspresji polimerazy Rev1, powoduje zanikanie oporności na cyklofosfamid i tym samym polepsza efektywność chemioterapii [115]. Punktem wyjścia do stworzenia tej strategii były doświadczenia na drożdżach, w których wykazano, iż delecja genu *Rev3* hamuje oporność na hydroksymocznik (inhibitor reduktazy rybonukleotydowej) [75].

Trzeba jednak zwrócić uwagę także na drugą stronę medalu – mianowicie: jak hamowanie aktywności polimeraz TLS wpływa na komórki prawidłowe? Z jednej strony istnieją optymistyczne przesłanki, jak brak wpływu na przeżywalność i wzrost komórek linii nienowotworowych poddanych antysensownemu hamowaniu ekspresji *REV3* [23,43]. Niestety jednak są i bardziej niepokojące doniesienia: różne zespoły badawcze stwierdziły, że wyłączenie genu *REV3* w komórkach MEF powodowało zahamowanie ich wzrostu [112,122]. Dlatego też niezbędne będzie określenie, jak potencjalne terapie nowotworowe oparte na inhibicji polimeraz TLS wpływać mogą na komórki prawidłowe. Wydaje się, że konieczne będzie stosowanie metod inhibicji o wyższym stopniu bezpieczeństwa, np. stosowanie przejściowej inhibicji zamiast długoterminowej, w tym stosowanie specyficznych drobnocząsteczkowych inhibitorów tych polimeraz zamiast wektorów lentiwirusowych dostarczających konstytutywnie siRNA przeznaczonego do wyciszania genów polimeraz TLS [43].

## PIŚMIENICTWO

- [1] Acharya N., Johnson R.E., Prakash S., Prakash L.: Complex formation with Rev1 enhances the proficiency of *Saccharomyces cerevisiae* DNA polymerase zeta for mismatch extension and for extension opposite from DNA lesions. *Mol. Cell. Biol.*, 2006; 26: 9555-9563
- [2] Andersen P.L., Xu F., Xiao W.: Eukaryotic DNA damage tolerance and translesion synthesis through covalent modifications of PCNA. *Cell Res.*, 2008; 18: 162-173
- [3] Aravind L., Koonin E.V.: The HORMA domain: a common structural denominator in mitotic checkpoints, chromosome synapsis and DNA repair. *Trends Biochem. Sci.*, 1998; 23: 284-286
- [4] Avkin S., Goldsmith M., Velasco-Miguel S., Geacintov N., Friedberg E.C., Livneh Z.: Quantitative analysis of translesion DNA synthesis across a benzo[ $\alpha$ ]pyrene-guanine adduct in mammalian cells: the role of DNA polymerase  $\kappa$ . *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 53298-53305
- [5] Avkin S., Sevilya Z., Toubé L., Geacintov N., Chaney S.G., Oren M., Livneh Z.: P53 and p21 regulate error-prone DNA repair to yield a lower mutation load. *Mol. Cell.*, 2006; 22: 407-413
- [6] Baker T.A., Bell S.P.: Polymerases and the replisome: machines within machines. *Cell*, 1998; 92: 295-305
- [7] Bavoux C., Hoffmann J.S., Cazaux C.: Adaptation to DNA damage and stimulation of genetic instability: the double-edged sword mammalian DNA polymerase  $\kappa$ . *Biochimie*, 2005; 87: 637-646
- [8] Bebenek K., Tissier A., Frank E.G., McDonald J.P., Prasad R., Wilson S.H., Woodgate R., Kunkel T.A.: 5'-Deoxyribose phosphate lyase activity of human DNA polymerase  $\iota$  *in vitro*. *Science*, 2001; 291: 2156-2159
- [9] Bębenek A.: Mechanizmy wierności replikacji DNA. *Postępy Biochem.*, 2008; 54: 43-56
- [10] Berdis A.J.: Chemotherapeutic intervention by inhibiting DNA polymerases. W: DNA repair in cancer therapy. Molecular targets and clinical applications, red.: M.R. Kelley. Elsevier Inc. 2012, 75-107
- [11] Bienko M., Green C.M., Crosetto N., Rudolf F., Zapart G., Coull B., Kannouche P., Wider G., Peter M., Lehmann A.R., Hofmann K., Dikic I.: Ubiquitin-binding domains in Y-family polymerases regulate translesion synthesis. *Science*, 2005; 310: 1821-1824
- [12] Bienko M., Green C.M., Sabbioneda S., Crosetto N., Matic I., Hibbert R.G., Begovic T., Niimi A., Mann M., Lehmann A.R., Dikic I.: Regulation of translesion synthesis DNA polymerase h by monoubiquitination. *Mol. Cell*, 2010; 37: 396-407

- [13] Boudsocq F, Kokoska R.J., Plosky B.S., Vaisman A., Ling H., Kunkel T.A., Yang W., Woodgate R.: Investigating the role of the little finger domain of Y-family DNA polymerases in low fidelity synthesis and translesion replication. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 32932-32940
- [14] Brondello J.M., Pillaire M.J., Rodriguez C., Gourraud P.A., Selves J., Cazaux C., Piette J.: Novel evidences for a tumor suppressor role of Rev3, the catalytic subunit of Pol zeta. *Oncogene*, 2008; 27: 6093-6101
- [15] Cazzalini O., Scovassi A.I., Savio M., Stivala L.A., Prospero E.: Multiple roles of the cell cycle inhibitor p21<sup>CDKN1A</sup> in the DNA damage response. *Mutat. Res.*, 2010; 704: 12-20
- [16] Cordeiro-Stone M., Zaritskaya L.S., Price L.K., Kaufmann W.K.: Replication fork bypass of a pyrimidine dimer blocking leading strand DNA synthesis. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 13945-13954
- [17] Donigan K.A., McLenigan M.P., Yang W., Goodman M.F., Woodgate R.: The steric gate of DNA polymerase  $\epsilon$  regulates ribonucleotide incorporation and deoxyribonucleotide fidelity. *J. Biol. Chem.*, 2014; 289: 9136-9145
- [18] D'Souza S., Walker G.C.: Novel role for the C terminus of *Saccharomyces cerevisiae* Rev1 in mediating protein-protein interactions. *Mol. Cell. Biol.*, 2006; 26: 8173-8182
- [19] Fortune J.M., Pavlov Y.I., Welch C.M., Johansson E., Burgers P.M., Kunkel T.A.: *Saccharomyces cerevisiae* DNA polymerase  $\delta$ : high fidelity for base substitutions but lower fidelity for single- and multi-base deletions. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 29980-29987
- [20] Frank E.G., Woodgate R.: Increased catalytic activity and altered fidelity of human DNA polymerase  $\epsilon$  in the presence of manganese. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 24689-24696
- [21] Friedberg E.C., Lehmann A.R., Fuchs R.P.: Trading places: how do DNA polymerases switch during translesion DNA synthesis? *Mol. Cell.*, 2005; 18: 499-505
- [22] Gan G.N., Wittschleben J.P., Wittschleben B.O., Wood R.D.: DNA polymerase zeta ( $\zeta$ ) in higher eukaryotes. *Cell Res.*, 2008; 18: 174-183
- [23] Gibbs P.E., McGregor W.G., Maher V.M., Nisson P., Lawrence C.W.: A human homolog of the *Saccharomyces cerevisiae* REV3 gene, which encodes the catalytic subunit of DNA polymerase  $\zeta$ . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 6876-6880
- [24] Goodman M.F.: Error-prone repair DNA polymerases in prokaryotes and eukaryotes. *Annu. Rev. Biochem.*, 2002; 71: 17-50
- [25] Goodman M.F., Woodgate R.: Translesion DNA polymerases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2013; 5: a010363
- [26] Guo C., Fischhaber P.L., Luk-Paszyc M.J., Masuda Y., Zhou J., Kamiya K., Kisker C., Friedberg E.C.: Mouse Rev1 protein interacts with multiple DNA polymerases involved in translesion DNA synthesis. *EMBO J.*, 2003; 22: 6621-6630
- [27] Guo C., Tang T.S., Bienko M., Parker J.L., Bielen A.B., Sonoda E., Takeda S., Ulrich H.D., Dikic I., Friedberg E.C.: Ubiquitin-binding motifs in REV1 protein are required for its role in the tolerance of DNA damage. *Mol. Cell. Biol.*, 2006; 26: 8892-8900
- [28] Guo D., Xie Z., Shen H., Zhao B., Wang Z.: Translesion synthesis of acetylaminofluorene-dG adducts by DNA polymerase  $\zeta$  is stimulated by yeast Rev1 protein. *Nucleic Acids Res.* 2004; 32: 1122-1130
- [29] Haracska L., Prakash S., Prakash L.: Replication past O(6)-methylguanine by yeast and human DNA polymerase  $\eta$ . *Mol. Cell. Biol.*, 2000; 20: 8001-8007
- [30] Haracska L., Prakash L., Prakash S.: Role of human DNA polymerase  $\kappa$  as an extender in translesion synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 16000-16005
- [31] Haracska L., Yu S.L., Johnson R.E., Prakash L., Prakash S.: Efficient and accurate replication in the presence of 7,8-dihydro-8-oxoguanine by DNA polymerase  $\eta$ . *Nat. Genet.*, 2000; 25: 458-461
- [32] He X., Ye F., Zhang J., Cheng Q., Shen J., Chen H.: REV1 genetic variants associated with the risk of cervical carcinoma. *Eur. J. Epidemiol.*, 2008; 23: 403-409
- [33] Hendriks I.A., D'Souza R.C., Yang B., Verlaan-de Vries M., Mann M., Vertegaal A.C.: Uncovering global SUMOylation signaling networks in a site-specific manner. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2014; 21: 927-936
- [34] Jansen J.G., Langerak P., Tsaalbi-Shtylik A., van den Berk P., Jacobs H., de Wind N.: Strand-biased defect in C/G transversions in hypermutating immunoglobulin genes in Rev1-deficient mice. *J. Exp. Med.*, 2006; 203: 319-323
- [35] Jarosz D.F., Godoy V.G., Delaney J.C., Essigmann J.M., Walker G.C.: A single amino acid governs enhanced activity of DinB DNA polymerases on damaged templates. *Nature*, 2006; 439: 225-228
- [36] Johnson R.E., Kondratyck C.M., Prakash S., Prakash L.: hRAD30 mutations in the variant form of xeroderma pigmentosum. *Science*, 1999; 285: 263-265
- [37] Johnson R.E., Prakash S., Prakash L.: Efficient bypass of a thymine-thymine dimer by yeast DNA polymerase, Pol $\eta$ . *Science*, 1999; 283: 1001-1004
- [38] Johnson R.E., Washington M.T., Haracska L., Prakash S., Prakash L.: Eukaryotic polymerase  $\epsilon$  and  $\zeta$  act sequentially to bypass DNA lesions. *Nature*, 2000; 406: 1015-1019
- [39] Johnson R.E., Washington M.T., Prakash S., Prakash L.: Fidelity of human DNA polymerase  $\eta$ . *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 7447-7450
- [40] Jung Y.S., Hakem A., Hakem R., Chen X.: Pirh2 E3 ubiquitin ligase monoubiquitinates DNA polymerase  $\epsilon$  to suppress translesion DNA synthesis. *Mol. Cell. Biol.*, 2011; 31: 3997-4006
- [41] Jung Y.S., Liu G., Chen X.: Pirh2 E3 ubiquitin ligase targets DNA polymerase  $\epsilon$  for 20S proteasomal degradation. *Mol. Cell. Biol.*, 2010; 30: 1041-1048
- [42] Kim S.H., Michael W.M.: Regulated proteolysis of DNA polymerase  $\eta$  during the DNA-damage response in *C. elegans*. *Mol. Cell*, 2008; 32: 757-766
- [43] Knobel P.A., Marti T.M.: Translesion DNA synthesis in the context of cancer research. *Cancer Cell Internat.*, 2011; 11: 39
- [44] Kobayashi M., Figaroa F., Meeuwenoord N., Jansen L.E., Siegal G.: Characterization of the DNA binding and structural properties of the BRCT region of human replication factor C p140 subunit. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 4308-4317
- [45] Kunkel T.A., Hamatake R.K., Motto-Fox J., Fitzgerald M.P., Sugino A.: Fidelity of DNA polymerase I and the DNA polymerase I-DNA primase complex from *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Cell. Biol.*, 1989; 9: 4447-4458
- [46] Kusumoto R., Masutani C., Iwai S., Hanaoka F.: Translesion synthesis by human DNA polymerase  $\eta$  across thymine glycol lesions. *Biochemistry*, 2002; 41: 6090-6099
- [47] Lawrence C.W.: Cellular functions of DNA polymerase  $\zeta$  and Rev1 protein. *Adv. Protein Chem.*, 2004; 69: 167-203
- [48] Lazzaro F., Novarina D., Amara F., Watt D.L., Stone J.E., Costanzo V., Burgers P.M., Kunkel T.A., Plevani P., Muzi-Falconi M.: RNase H and postreplication repair protect cells from ribonucleotides incorporated in DNA. *Mol. Cell*, 2012; 45: 99-110
- [49] Lehmann A.R.: Translesion synthesis in mammalian cells. *Exp. Cell Res.*, 2006; 312: 2673-2676
- [50] Lehmann A.R., Kirk-Bell S., Arlett C.F., Paterson M.C., Lohman P.H., de Weerd-Kastelein E.A., Bootsma D.: Xeroderma pigmentosum cells with normal levels of excision repair have a defect in DNA synthesis after UV-irradiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1975; 72: 219-223
- [51] Lehmann A.R., Niimi A., Ogi T., Brown S., Sabbioneda S., Wing J.F., Kannouche P.L., Green C.M.: Translesion synthesis: Y-family polymerases and the polymerase switch. *DNA Repair*, 2007; 6: 891-899
- [52] Lemee F., Bavoux C., Pillaire M.J., Bieth A., Machado C.R., Pena

S.D., Guimbaud R., Selves J., Hoffmann J.S., Cazaux C.: Characterization of promoter regulatory elements involved in down expression of the DNA polymerase  $\kappa$  in colorectal cancer. *Oncogene*, 2007; 26: 3387-3394

[53] Lin W., Xin H., Zhang Y., Wu X., Yuan F., Wang Z.: The human REV1 gene codes for a DNA template-dependent dCMP transferase. *Nucleic Acids Res.*, 1999; 27: 4468-4475

[54] Lin X., Okuda T., Trang J., Howell S.B.: Human REV1 modulates the cytotoxicity and mutagenicity of cisplatin in human ovarian carcinoma cells. *Mol. Pharmacol.*, 2006; 69: 1748-1754

[55] Ling H., Boudsocq F., Plosky B.S., Woodgate R., Yang W.: Replication of a cis-syn thymine dimer at atomic resolution. *Nature*, 2003; 424: 1083-1087

[56] Ling H., Boudsocq F., Woodgate R., Yang W.: Crystal structure of a Y-family DNA polymerase in action: a mechanism for error-prone and lesion-bypass replication. *Cell*, 2001; 107: 91-102

[57] Livneh Z., Ziv O., Shachar S.: Multiple two-polymerase mechanisms in mammalian translesion DNA synthesis. *Cell Cycle*, 2010; 9: 729-735

[58] Longley M.J., Nguyen D., Kunkel T.A., Copeland W.C.: The fidelity of human DNA polymerase  $\eta$  with and without exonucleolytic proofreading and the p55 accessory subunit. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 38555-38562

[59] Makarova A.V., Burgers P.M.: Eukaryotic DNA polymerase  $\zeta$ . *DNA Repair*, 2015; 29: 47-55

[60] Masuda Y., Kamiya K.: Role of single-stranded DNA in targeting REV1 to primer termini. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 24314-24321

[61] Masutani C., Kusumoto R., Iwai S., Hanaoka F.: Mechanisms of accurate translesion synthesis by human DNA polymerase  $\eta$ . *EMBO J.*, 2000; 19: 3100-3109

[62] Matsuda T., Bebenek K., Masutani C., Rogozin I.B., Hanaoka F., Kunkel T.A.: Error rate and specificity of human and murine DNA polymerase  $\eta$ . *J. Mol. Biol.*, 2001; 312: 335-346

[63] Mayorow V.I., Rogozin I.B., Adkison L.R., Gearhart P.J.: DNA polymerase  $\eta$  contributes to strand bias of mutations of A versus T in immunoglobulin genes. *J. Immunol.*, 2005; 174: 7781-7786

[64] McCulloch S.D., Kokoska R.J., Chilkova O., Welch C.M., Johansson E., Burgers P.M., Kunkel T.A.: Enzymatic switching for efficient and accurate translesion DNA replication. *Nucleic Acids Res.*, 2004; 32: 4665-4675

[65] McCulloch S.D., Kokoska R.J., Masutani C., Iwai S., Hanaoka F., Kunkel T.A.: Preferential cis-syn thymine dimer bypass by DNA polymerase  $\eta$  occurs with biased fidelity. *Nature*, 2004; 428: 97-100

[66] McCulloch S.D., Kunkel T.A.: The fidelity of DNA synthesis by eukaryotic replicative and translesion synthesis polymerases. *Cell Res.*, 2008; 18: 148-161

[67] McCulloch S.D., Wood A., Garg P., Burgers P.M., Kunkel T.A.: Effects of accessory proteins on the bypass of a cis-syn thymine-thymine dimer by *Saccharomyces cerevisiae* DNA polymerase  $\eta$ . *Biochemistry*, 2007; 46: 8888-8896

[68] McIntyre J., Woodgate R.: Regulation of translesion DNA synthesis: Posttranslational modification of lysine residues in key proteins. *DNA Repair*, 2015; 29: 166-179

[69] Minko I.G., Yamanaka K., Kozekov I.D., Kozekova A., Indiani C., O'Donnell M.E., Jiang Q., Goodman M.F., Rizzo C.J., Lloyd R.S.: Replication bypass of the acrolein-mediated deoxyguanine DNA-peptide cross-links by DNA polymerases of the DinB family. *Chem. Res. Toxicol.*, 2008; 21: 1983-1990

[70] Murakumo Y., Ogura Y., Ishii H., Numata S., Ichihara M., Croce C.M., Fishel R., Takahashi M.: Interactions in the error-prone postreplication repair proteins hREV1, hREV3, and hREV7. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 35644-35651

[71] Nair D.T., Johnson R.E., Prakash L., Prakash S., Aggarwal A.K.: Rev1 employs a novel mechanism of DNA synthesis using a protein template.

*Science*, 2005; 309: 2219-2222

[72] Nair D.T., Johnson R.E., Prakash S., Prakash L., Aggarwal A.K.: Replication by human DNA polymerase- $\iota$  occurs by Hoogsteen base-pairing. *Nature*, 2004; 430: 377-380

[73] Nelson J.R., Gibbs P.E., Nowica A.M., Hinkle D.C., Lawrence C.W.: Evidence for a second function for *Saccharomyces cerevisiae* Rev1p. *Mol. Microbiol.*, 2000; 37: 549-554

[74] Nelson J.R., Lawrence C.W., Hinkle D.C.: Deoxycytidyl transferase activity of yeast REV1 protein. *Nature*, 1996; 382: 729-731

[75] Northam M.R., Robinson H.A., Kochenova O.V., Shcherbakova P.V.: Participation of DNA polymerase zeta in replication of undamaged DNA in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*, 2010; 184: 27-42

[76] Ogi T., Shinkai Y., Tanaka K., Ohmori H.: Polk protects mammalian cells against the lethal and mutagenic effects of benzo[ $a$ ]pyrene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 15548-15553

[77] Ohashi E., Bebenek K., Matsuda T., Feaver W.J., Gerlach V.L., Friedberg E.C., Ohmori H., Kunkel T.A.: Fidelity and processivity of DNA synthesis by DNA polymerase  $\kappa$ , the product of the human DINB1 gene. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 39678-39684

[78] Ohashi E., Murakumo Y., Kanjo N., Akagi J., Masutani C., Hanaoka F., Ohmori H.: Interaction of hREV1 with three human Y-family DNA polymerases. *Genes Cells*, 2004; 9: 523-531

[79] Ohmori H., Friedberg E.C., Fuchs R.P., Goodman M.F., Hanaoka F., Hinkle D., Kunkel T.A., Lawrence C.W., Livneh Z., Nohmi T., Prakash L., Prakash S., Todo T., Walker G.C., Wang Z., Woodgate R.: The Y-family of DNA polymerases. *Mol. Cell*, 2001; 8: 7-8

[80] Ohmori H., Ohashi E., Ogi T.: Mammalian Pol  $\kappa$ : regulation of its expression and lesion substrates. *Adv. Protein. Chem.*, 2004; 69: 265-278

[81] Okuda T., Lin X., Trang J., Howell S.B.: Suppression of hREV1 expression reduces the rate at which human ovarian carcinoma cells acquire resistance to cisplatin. *Mol. Pharmacol.*, 2005; 67: 1852-1860

[82] O-Wang J., Kawamura K., Tada Y., Ohmori H., Kimura H., Sakiyama S., Tagawa M.: DNA polymerase  $\kappa$ , implicated in spontaneous and DNA damage-induced mutagenesis, is overexpressed in lung cancer. *Cancer Res.*, 2001; 61: 5366-5369

[83] Petta T.B., Nakajima S., Zlatanou A., Despras E., Couve-Privat S., Ishchenko A., Sarasin A., Yasui A., Kannouche P.: Human DNA polymerase  $\iota$  protects cells against oxidative stress. *EMBO J.*, 2008; 27: 2883-2895

[84] Plosky B.S., Vidal A.E., Fernandez de Henestrosa A.R., McLenigan M.P., McDonald J.P., Mead S., Woodgate R.: Controlling the subcellular localization of DNA polymerases  $\iota$  and  $\eta$  via interaction with ubiquitin. *EMBO J.*, 2006; 25: 2847-2855

[85] Prakash S., Johnson R.E., Prakash L.: Eukaryotic translesion synthesis DNA polymerases: specificity of structure and function. *Annu. Rev. Biochem.*, 2005; 74: 317-353

[86] Prives C., Gottifredi V.: The p21 and PCNA partnership: a new twist for an old plot. *Cell Cycle*, 2008; 7: 3840-3846

[87] Rajpal D.K., Wu X., Wang Z.: Alteration of ultraviolet-induced mutagenesis in yeast through molecular modulation of the REV3 and REV7 gene expression. *Mutat. Res.*, 2000; 461: 133-143

[88] Ren C., Cho S.J., Jung Y.S., Chen X.: DNA polymerase  $\eta$  is regulated by poly(rC)-binding protein 1 via mRNA stability. *Biochem. J.*, 2014; 464: 377-386

[89] Roerink S.F., Koole W., Stapel L.C., Romeijn R.J., Tijsterman M.: A broad requirement for TLS polymerases  $\eta$  and  $\kappa$ , and interacting sumoylation and nuclear pore proteins, in lesion bypass during *C. elegans* embryogenesis. *PLoS Genet.*, 2012; 8: e1002800

[90] Ross A.L., Sale J.E.: The catalytic activity of REV1 is employed during immunoglobulin gene diversification in DT40. *Mol. Immunol.*, 2006; 43: 1587-1594

- [91] Sabbioneda S., Minesinger B.K., Giannattasio M., Plevani P., Muzi-Falconi M., Jinks-Robertson S.: The 9-1-1 checkpoint clamp physically interacts with Pol $\zeta$  and is partially required for spontaneous Pol $\zeta$ -dependent mutagenesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 38657-38665
- [92] Sakiyama T., Kohno T., Mimaki S., Ohta T., Yanagitani N., Sobue T., Kunitoh H., Saito R., Shimizu K., Hirama C., Kimura J., Maeno G., Hirose H., Eguchi T., Saito D., Ohki M., Yokota J.: Association of amino acid substitution polymorphisms in DNA repair genes TP53, POLI, REV1 and LIG4 with lung cancer risk. *Int. J. Cancer*, 2005; 114: 730-737
- [93] Shachar S., Ziv O., Avkin S., Adar S., Wittschieben J., Reissner T., Chaney S., Friedberg E.C., Wang Z., Carell T., Geacintov N., Livneh Z.: Two-polymerase mechanisms dictate error-free and error-prone translesion DNA synthesis in mammals. *EMBO J.*, 2009; 28: 383-393
- [94] Shcherbakova P.V., Fijalkowska I.J.: Translesion synthesis DNA polymerases and control of genome stability. *Front. Biosci.*, 2006; 11: 2496-2517
- [95] Shcherbakova P.V., Pavlov Y.I., Chilkova O., Rogozin I.B., Johansson E., Kunkel T.A.: Unique error signature of the four-subunit yeast DNA polymerase  $\epsilon$ . *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 43770-43780
- [96] Silvan L.F., Toth E.A., Pham P., Goodman M.F., Ellenberger T.: Crystal structure of a DinB family error-prone DNA polymerase from *Sulfolobus solfataricus*. *Nat. Struct. Biol.*, 2001; 8: 984-989
- [97] Skoneczna A., McIntyre J., Skoneczny M., Policinska Z., Sledziwska-Gojska E.: Polymerase h is a short-lived, proteasomally degraded protein that is temporarily stabilized following UV irradiation in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Mol. Biol.*, 2007; 366: 1074-1086
- [98] Szűts D., Marcus A.P., Himoto M., Iwai S., Sale J.E.: REV1 restrains DNA polymerase  $\zeta$  to ensure frame fidelity during translesion synthesis of UV photoproducts in vivo. *Nucleic Acids Res.*, 2008; 36: 6767-6780
- [99] Tissier A., Frank E.G., McDonald J.P., Iwai S., Hanaoka F., Woodgate R.: Misinsertion and bypass of thymine-thymine dimers by human DNA polymerase  $\iota$ . *EMBO J.*, 2000; 19: 5259-5266
- [100] Tissier A., Kannouche P., Reck M.P., Lehmann A.R., Fuchs R.P., Cordonnier A.: Co-localization in replication foci and interaction of human Y-family members, DNA polymerase pol $\eta$  and REV1 protein. *DNA Repair*, 2004; 3: 1503-1514
- [101] Trincao J., Johnson R.E., Escalante C.R., Prakash S., Prakash L., Aggarwal A.K.: Structure of the catalytic core of *S. cerevisiae* DNA polymerase  $\eta$ : implications for translesion DNA synthesis. *Mol. Cell*, 2001; 8: 417-426
- [102] Vaisman A., Frank E.G., McDonald J.P., Tissier A., Woodgate R.: Pol $\iota$ -dependent lesion bypass in vitro. *Mutat. Res.*, 2002; 510: 9-22
- [103] Vaisman A., Lehmann A.R., Woodgate R.: DNA polymerases  $\eta$  and  $\iota$ . *Adv. Protein Chem.*, 2004; 69: 205-228
- [104] Vaisman A., Masutani C., Hanaoka F., Chaney S.G.: Efficient translesion replication past oxaliplatin and cisplatin GpG adducts by human DNA polymerase  $\eta$ . *Biochemistry*, 2000; 39: 4575-4580
- [105] Vaisman A., Woodgate R.: Unique misinsertion specificity of pol $\iota$  may decrease the mutagenic potential of deaminated cytosines. *EMBO J.*, 2001; 20: 6520-6529
- [106] Vaziri C., Masai H.: Integrating DNA replication with trans-lesion synthesis via Cdc7. *Cell Cycle*, 2010; 9: 4818-4823
- [107] Wang Z.: DNA damage-induced mutagenesis: a novel target for cancer prevention. *Mol. Interv.*, 2001; 1: 269-281
- [108] Washington M.T., Johnson R.E., Prakash L., Prakash S.: Human DINB1-encoded DNA polymerase  $\kappa$  is a promiscuous extender of mispaired primer termini. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 1910-1914
- [109] Waters L.S., Minesinger B.K., Wiltrout M.E., D'Souza S., Woodruff R.V., Walker G.C.: Eukaryotic translesion polymerases and their roles and regulation in DNA damage tolerance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2009; 73: 134-154
- [110] Waters L.S., Walker G.C.: The critical mutagenic translesion DNA polymerase Rev1 is highly expressed during G<sub>2</sub>/M phase rather than S phase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 8971-8976
- [111] Wilkinson A., Smith A., Bullard D., Lavesa-Curto M., Sayer H., Bonner A., Hemmings A., Bowater R.: Analysis of ligation and DNA binding by *Escherichia coli* DNA ligase (LigA). *Biochim. Biophys. Acta*, 2005; 1749: 113-122
- [112] Wittschieben J.P., Reshmi S.C., Gollin S.M., Wood R.D.: Loss of DNA polymerase  $\zeta$  causes chromosomal instability in mammalian cells. *Cancer Res.*, 2006; 66: 134-142
- [113] Wolfe W.T., Washington M.T., Prakash L., Prakash S.: Human DNA polymerase  $\kappa$  uses template-primer misalignment as a novel means for extending mispaired termini and for generating single-base deletions. *Genes Dev.*, 2003; 17: 2191-2199
- [114] Wu F., Lin X., Okuda T., Howell S.B.: DNA polymerase  $\zeta$  regulates cisplatin cytotoxicity, mutagenicity, and the rate of development of cisplatin resistance. *Cancer Res.*, 2004; 64: 8029-8035
- [115] Xie K., Doles J., Hemann M.T., Walker G.C.: Error-prone translesion synthesis mediates acquired chemoresistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107: 20792-20797
- [116] Yang W.: Damage repair DNA polymerases Y. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 2003; 13: 23-30
- [117] Yang W.: Portraits of a Y-family DNA polymerase. *FEBS Lett.*, 2005; 579: 868-872
- [118] Yang W., Woodgate R.: What a difference a decade makes: insights into translesion DNA synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 15591-15598
- [119] Yoon J., Prakash L., Prakash S.: Error-free replicative bypass of (6-4) photoproducts by DNA polymerase  $\zeta$  in mouse and human cells. *Genes Dev.*, 2010; 24: 123-128
- [120] Yuan B., Cao H., Jiang Y., Hong H., Wang Y.: Efficient and accurate bypass of N<sup>2</sup>-(1-carboxyethyl)-2'-deoxyguanosine by DinB DNA polymerase in vitro and in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008; 105: 8679-8684
- [121] Yuan F., Zhang Y., Rajpal D.K., Wu X., Guo D., Wang M., Taylor J.S., Wang Z.: Specificity of DNA lesion bypass by the yeast DNA polymerase  $\eta$ . *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 8233-8239
- [122] Zander L., Bemark M.: Immortalized mouse cell lines that lack a functional Rev3 gene are hypersensitive to UV irradiation and cisplatin treatment. *DNA Repair*, 2004; 3: 743-752
- [123] Zhang Y., Yuan F., Wu X., Wang Z.: Preferential incorporation of G opposite template T by the low-fidelity human DNA polymerase  $\iota$ . *Mol. Cell. Biol.*, 2000; 20: 7099-7108
- [124] Zhang Y., Yuan F., Wu X., Rechkoblit O., Taylor J.S., Geacintov N.E., Wang Z.: Error-prone lesion bypass by human DNA polymerase  $\eta$ . *Nucleic Acids Res.*, 2000; 28: 4717-4724
- [125] Zhao Y., Lu S., Wu L., Chai G., Wang H., Chen Y., Sun J., Yu Y., Zhou W., Zheng Q., Wu M., Otterson G.A., Zhu W.G.: Acetylation of p53 at lysine 373/382 by the histone deacetylase inhibitor depsipeptide induces expression of p21<sup>Waf1/Cip1</sup>. *Mol. Cell. Biol.*, 2006; 26: 2782-2790
- [126] Zhong X., Garg P., Stith C.M., Nick McElhinny S.A., Kissling G.E., Burgers P.M., Kunkel T.A.: The fidelity of DNA synthesis by yeast DNA polymerase  $\alpha$  alone and with accessory proteins. *Nucleic Acids Res.*, 2006; 34: 4731-4742
- [127] Ziv O., Geacintov N., Nakajima S., Yasui A., Livneh Z.: DNA polymerase  $\zeta$  cooperates with polymerases  $\kappa$  and  $\iota$  in translesion DNA synthesis across pyrimidine photodimers in cells from XPV patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 11552-11557

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.