

УДК 579.26:579.222.4

SOS-СИСТЕМА РЕПАРАЦИИ ДНК У БАКТЕРИЙ (ОБЗОР)

В. Ю. Ушаков

Пермский государственный университет, 614990, Пермь, ул. Букирева, 15; ushakovvad@yandex.ru; (342)2396317

Обобщены современные представления о функционировании SOS-системы репарации ДНК у бактерий. Особое внимание уделяется функциям и структуре основного регулятора SOS-ответа, белка RecA, как участника не только репарации, но и гомологичной рекомбинации ДНК.

Ключевые слова: *Escherichia coli*; репарация ДНК; мутагенез.

Введение

SOS-ответ, открытый у бактерий *Escherichia coli* Мирославом Радманом (Radman, 1974), представляет скоординированную индукцию приблизительно 40 генов, которая происходит при повреждении ДНК такими агентами, как УФ-излучение, перекись водорода, митомицин, блеомицин и др. (Radman, 1974; Fernandez de Henestrosa et al., 2000; Michel, 2005).

Гипотеза существования SOS-системы была основана на следующих данных: 1) наблюдение, что реактивация фага λ, облученного УФ, значительно возрастает, когда облученные фаги культивируются с ранее облученными клетками *E. coli*; 2) индукция профага λ и лизис бактерий при облучении УФ и 3) филаментация клеток *E. coli* в ответ на УФ-облучение. Все это навело на мысль о существовании связи между задержкой клеточных делений, механизмом индукции профага λ и УФ-индуцированными мутациями (Janion, 2008).

В процессе работы SOS-системы повышается способность клеток к репарации и репликации ДНК, возрастает устойчивость к ее повреждению и интенсивность мутагенеза. В индукции SOS-ответа важную роль играют продукты генов *lexA* и *recA*, а также наличие одонитевых разрывов в ДНК (ssDNA). Ген *lexA* кодирует белок LexA, который является репрессором генов SOS-регулона. Он прочно связан со специфическими последовательностями ДНК, названными SOS-боксами, которые расположены в промоторных областях SOS-генов, что определяет слабую базальную экспрессию SOS-системы при нормальных физиологических условиях. В ответ на повреждение ДНК активируется кодируемый геном *recA* регуляторный белок RecA, при участии которого происходит аутопротеолиз LexA, что снимает репрессию с под-

контрольных генов (рис. 1) (Friedberg et al., 1995; Walker et al., 2000; Патрушев, 2000; Michel, 2005).

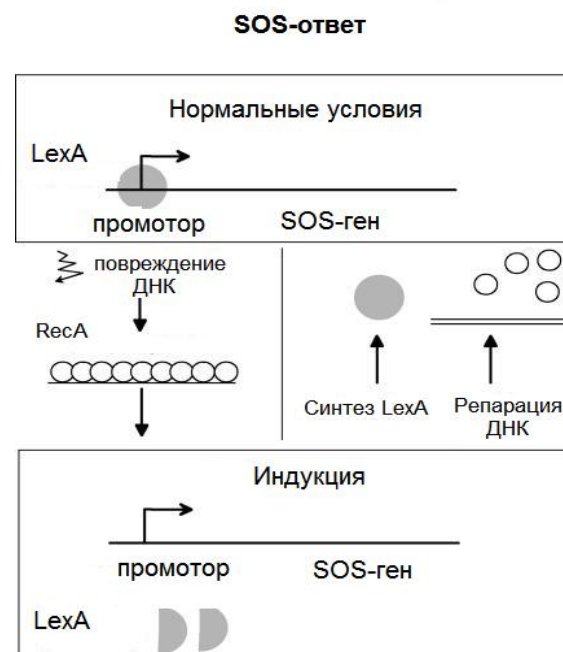


Рис. 1. Индукция SOS-ответа

В течение последних десятилетий усилиями многих лабораторий расшифрованы основные механизмы работы SOS-системы. Открытие этого комплексного ответа клетки на повреждение ДНК привело биохимиков и генетиков к углублению понимания таких процессов, как репарация, рекомбинация, лизогения и мутагенез. В настоящее время исследования SOS-ответа продолжают в различных направлениях, в результате которых открываются новые аспекты функционирования этой уникальной системы. Предполагается наличие подобного механизма репарации ДНК в клетках высших эукариот, что открывает новые пер-

спективы в изучении онкогенеза.

Индукция SOS-ответа

В нормальных условиях димер белка LexA прочно связан с палиндромной последовательностью 5'-ТАСТГТАТАТАТАСАСАГТА-3' (SOS-боксом), располагающейся в промоторах SOS-генов (Lewis, 1994). Первый акт в активации SOS-механизма – это повреждение ДНК и временная остановка репликации, что ведет к накоплению одноцепочечной ДНК (ssDNA). Это приводит к тому, что RecA в присутствии АТФ формирует филаменты с ssDNA и приобретает протеазную активность. Максимальная скорость образования таких филаментов *in vitro* 30–40 мономеров в секунду. Уровень АТФ во время SOS-ответа возрастает в несколько раз (Dahan-Grobgedl et al., 1998; Janion, 2001). Каждый мономер RecA внутри филамента связывает одну молекулу АТФ, и скорость гидролиза равна примерно 30 молекул АТФ в минуту на мономер (Lindsley, 1989). Кроме того, для инициации образования филаментов необходимо наличие SSB-белков, которые стабилизируют одноцепочечную ДНК и облегчают полимеризацию белка RecA на ssDNA в присутствии ионов Mg^{2+} (Kuzminov, 1999). Сформировавшиеся нуклеопротеиновые филаменты RecA/ssDNA активируют латентную способность репрессора LexA к аутопротеолизу. Концентрация интактного репрессора при обширном повреждении ДНК падает в 10 раз в течение нескольких минут (Sassanfar and Roberts, 1990).

LexA-связывающий сайт белка RecA расположен внутри желобка филамента и перекрывается с вторичным ДНК-связывающим сайтом, что объясняет ингибирование расщепления репрессора, когда оба сайта связывания ДНК заняты ssDNA. Это также объясняет слабую репаративную активность SOS-системы в отношении двунитевых разрывов ДНК, репарация которых происходит при помощи рекомбинации (Rehrauer et al., 1996). Предполагается, что ауторасщепление LexA происходит в области пептидной связи Ala⁸⁴-Gly⁸⁵, посредством нуклеофильной атаки этой связи протоном от Ser¹¹⁹. Подобным образом происходит RecA-зависимое расщепление репрессора бактериофагов λ , P22, 434 и белка UmuD (Slilaty et al., 1987). Как именно происходит RecA-опосредованный аутопротеолиз репрессоров до конца неизвестно. Общепринята «конформационная модель», согласно которой соседние мономеры RecA в филаменте связываются с репрессором и изменяют его конформацию, что ведет к облегчению аутопротеолиза (Roland et al., 1992). Анализ мутантных белков RecA показал, что расщепление репрессора фага λ и UmuD действительно протекает в области желобка между соседними мономерами RecA, но аутопротеолиз LexA

имеет другой конформационный механизм (Mustard and Little, 2000).

После того как пул интактного репрессора падает, различные SOS-гены, включая *recA*, начинают экспрессироваться. Интересно, что LexA имеет к разным генам SOS-регулона неодинаковое сродство; поэтому SOS-гены экспрессируются не все сразу, а по степени сродства их SOS-боксов к репрессору. Тонкая регуляция генов с низким сродством к LexA достигается высокой внутриклеточной концентрацией репрессора (до 1000 молекул на клетку). Гены, индукция которых необходима только в конце SOS-ответа, имеют по два SOS-боксов. К ним относятся гены колицинов (*col*) и ген *recN* (Sassanfar and Roberts, 1990; Schnart et al., 1991). Локализация SOS-боксов варьирует относительно сайтов начала транскрипции. SOS-боксы генов, экспрессирующихся в начале SOS-ответа (*uvrA*, *polB*, *ruvAB*), занимают промотор в области –35, в то время как гены, которые участвуют в конце работы SOS-системы (*sulA*, *umuDC*), имеют SOS-боксы, покрывающие промотор до области –10. Уровень репрессии также может зависеть, по меньшей мере, от четырех параметров: силы оператора, локализации оператора относительно промотора, силы промотора и от существования добавочных конститутивных промоторов (Schnart et al., 1991).

Кроме того, существует регуляция индукции SOS-ответа на уровне аутопротеолиза репрессора. Так, репрессор фага λ CI и белок UmuD, играющий важную роль в SOS-зависимом мутагенезе, расщепляются намного медленнее, чем LexA, и их протеолиз происходит только при значительном повреждении генетического материала (Mustard and Little, 2000).

Некоторые SOS-гены и порядок их экспрессии представлены в табл. 1.

В порядке начала экспрессии все гены SOS-регулона могут быть объединены в три категории. В первую фазу SOS-ответа начинается экспрессия генов эксцизионной репарации нуклеотидов и генов *ruvAB*, продукты которых вовлечены в рекомбинационную репарацию ДНК. В этой же фазе начинается экспрессия гена *polB*, кодирующего ДНК-полимеразу II, позволяющую синтезировать ДНК, когда заблокированы репликационные вилки (Rangarajan et al., 1999). Во второй фазе начинается экспрессия генов *recA* и *recN*, продукты которых участвуют в рекомбинации. RecA, таким образом, вовлечен не только в индукцию SOS-ответа, но и в рекомбинацию и в репарацию одонитевых и двунитевых разрывов ДНК (Kowalczykowski et al., 1994). К генам, которые экспрессируются последними, относятся *sulA*, кодирующий ингибитор клеточных делений. Если примерно через 40 мин. после индукции первых SOS-генов в ДНК все еще остаются повреждения, начинается экспрессия ге-

нов *umuD* и *umuC*, кодирующих ДНК-полимеразу индукция которых ведет к лизису клетки (Tang et al., 1999; Tirpin, 2004).
V (мутасому), и генов, кодирующих колицины,

Гены *E. coli* с известной функцией, индуцируемые во время SOS-ответа (по Kuzminov, 1999)

Гены	Продукт гена/функция	Коэффициент возрастания экспрессии	Сила SOS-бокса/средство к LexA*
Экспрессирующиеся первыми:			
<i>lexA</i>	LexA/SOS-репрессор	5,8	6,4–8,3/15
<i>uvrA</i>	UvrABC-экзонуклеаза/ эксцизионная репарация	4,8	7,0/14,6
<i>uvrB</i>	UvrABC-экзонуклеаза/ эксцизионная репарация	3,7	6,1/8,8
<i>uvrD</i>	Хеликаза II/ эксцизионная и рекомбинационная репарация	5,9	8,8/17,9
<i>polB</i>	ДНК-полимераза II/ синтез ДНК, склонный к ошибкам	7,3	12,1/?
<i>ruvA</i>	Субъединица RuvAB-хеликазы/ рекомбинационная репарация	2-3	9,2/?
<i>ruvB</i>	Субъединица RuvAB-хеликазы/ рекомбинационная репарация	2-3	9,2/?
<i>dinI</i>	Ингибирование процессинга UmuD	?	?
Экспрессирующиеся вторыми:			
<i>recA</i>	RecA-копротеаза/SOS-дерепрессор, рекомбинационная репарация,	12,0	4,3/3,8
<i>recN</i>	RecN/рекомбинационная репарация	10	4,2 и 9,4/?
Экспрессирующиеся последними:			
<i>sulA</i>	SulA/ингибитор деления клетки	125	4,7/1
<i>umuD</i>	Субъединица UmuD'С/ синтез ДНК, склонный к ошибкам	22,5	2,8/1,1
<i>umuC</i>	Субъединица UmuD'С/ синтез ДНК, склонный к ошибкам	?	2,8/1.1
Бактериальный апоптоз			
<i>cea</i>	Колицин E1	?	7,6 и 11,6/?
<i>caa</i>	Колицин А	?	9,6 и 11,5/?

* Выражено относительно афинности LexA к оператору гена *sulA in vitro*. Высокие значения означают более слабое средство, низкие – более высокое (Schnaig et al., 1991).

Структура и функции белка RecA

RecA – небольшой белок с молекулярной массой 38 кДа, который широко распространен, начиная с прокариот и заканчивая человеком. (Kuzminov, 1999; Michel, 2005). Мономер RecA состоит из трех доменов. Большой центральный домен окружен относительно небольшими «амино» и «карбоксильным» доменами. Центральный домен вовлечен в связывание ДНК и АТФ и состоит из восьми бета-структур, связанных альфа-спиралью. «Амино» домен участвует в образовании RecA-полимера, а «карбоксильный» домен облегчает

взаимодействие двух RecA-филаментов. В полимеризации белка RecA участвуют «амино» домен одного мономера и центральный домен следующего мономера в филаменте. Таким образом, филамент имеет полярность «амино» домен – центральный домен.

Мономер RecA имеет два сайта связывания с молекулой ДНК, расположенных в центральном домене. Один сайт предназначен для связывания ssDNA, а второй – для связывания дуплекса ДНК (dsDNA), что позволяет этому белку участвовать как в SOS-репарации, так и в рекомбинации. Образование олигомеров и полимеров RecA наблюдается и в системе *in vitro* (Story et al., 1992; Roca and

Cox, 1997; Chen et al., 2008). Последние данные о кристаллической структуре филаментов указывают на сходство RecA с человеческим белком Rad51, вероятно, выполняющим аналогичную роль в репарации у эукариот (Egelman, 2009). При физиологических значениях pH RecA-филаменты не сразу связываются с дуплексом ДНК. Филамент, образованный на ssDNA, протягивается на участок, прилегающий к дуплексной области (Lindsley and Cox, 1989). Гидролиз АТФ необходим для диссоциации и протягивания филамента на двуцепочечную область молекулы ДНК, но не обязателен для сборки RecA-филаментов (Roca and Cox, 1997).

На образование RecA-филаментов влияют ssDNA-связывающие белки (SSB), функция которых заключается в стабилизации и выпрямлении одонитевой ДНК. Исследования, проведенные с *ssb* мутантами, показали, что эти бактерии чувствительней к УФ, чем клетки родительского типа. В то же время сверхпродукция SSB с мультикопийной плазмиды в *ssb* мутантах стимулировала нормальный уровень индукции RecA (Lieberman et al., 1983; Chase et al., 1983). Это, вероятно, объясняется тем, что SSB участвуют в RecA-зависимом аутопротеолизе репрессора LexA, стимулируя способность RecA связываться с ssDNA (Meyer and Lain, 1990). Связывание RecA с ssDNA является результатом либо временного освобождения участка ssDNA от SSB-белков, либо результатом действия медиатора RecFOR, обеспечивающего филаментацию RecA поверх SSB только при одонитевом повреждении ДНК. Генетические исследования также указывают на то, что SSB ингибируют полимеризацию RecA в мутантах, лишенных генов *recF*, *recO* и *recR*, продукты которых участвуют в RecA-зависимой рекомбинационной репарации (Kuzminov, 1999). Благодаря другому белку, RecBC, происходит прочное связывание RecA с участком ДНК, имеющим разрывы в двух нитях. Таким образом, агенты, вызывающие одонитевые повреждения ДНК, будут индуцировать SOS-ответ только при наличии медиатора RecFOR, в то время как репарация двунитевых разрывов, возникающих, например, при ингибировании топоизомеразы, требует наличия белков RecBC (McPartland et al., 1980).

RecA был первым секвенированным геном, продукт которого участвует в SOS-ответе и гомологичной рекомбинации у бактерий *E. coli*. Ген входит в состав SOS-регулона и имеет собственные промотор и терминатор. В нормальных условиях экспрессия *recA* приводит к образованию от 1000 до 10 000 мономеров белка RecA на клетку. При повреждении ДНК количество молекул возрастает в 50 раз (Horii et al., 1980; Kagu et al., 1982). Мутанты *recA* очень чувствительны к повреждению ДНК. Эти бактерии растут с более низкой скоростью, а доля нежизнеспособных клеток в лабораторных культурах мутантов *recA* достигает 50% (Capaldo et al., 1974).

Если бактерии дикого типа в ответ на ингибирование синтеза ДНК останавливают деление, то мутанты *recA* продолжают делиться, образуя нежизнеспособные клетки. Таким образом, RecA участвует в задержке клеточного деления через индукцию SOS-системы (Inouye, 1971).

Основная функция белка RecA в клетке – это участие в процессах гомологичной рекомбинации и пострепликативной (рекомбинационной) репарации. В клетках *E. coli* функционируют два способа рекомбинации: RecBCD и RecF-пути (Kuzminov, 1999). Несмотря на различие этих двух механизмов, они имеют схожие черты: для инициации их работы необходимо наличие одонитевой ДНК, активированного белка RecA, хеликазы и 5'→3' экзонуклеазы (Kowalczykowski, 2000). RecA-зависимая рекомбинация была выявлена в штаммах *E. coli*, которые не давали рекомбинантов после конъюгации. Мутация, обуславливающая низкий уровень конъюгации, была определена как *recA* и располагалась на 58-й минуте хромосомы (McEntree, 1977). Одновременное участие RecA в репарации и рекомбинации было определено в двойных мутантах *recA uvrA*. Они оказались более чувствительными к УФ-облучению, чем каждый из одиночных мутантов *recA* и *uvrA*, что указывало на участие RecA в репарации фотопродуктов ДНК в отсутствие эксцизионной репарации (Howard-Flanders, 1966).

В процессе рекомбинации в системе *in vitro* белок RecA обеспечивает гомологичное спаривание и обмен нитями между линейной и кольцевой ДНК. RecA в одном сайте связывания удерживает одноцепочечную ДНК. Взаимодействие такого филамента с другой молекулой ДНК (которая называется «голой», так как на ней нет белков RecA) происходит во втором сайте связывания в центральном домене молекулы. Связывание ДНК во втором сайте слабое, и поэтому между филаментом и «голой» ДНК происходят лишь кратковременные соударения, которые продолжаются до тех пор, пока не произойдет встреча гомологичных последовательностей ДНК в составе филамента и «голой» ДНК (Глазер, 1998). Механизм RecA-зависимого обмена нитями состоит из несколько этапов: пресинапсис, синапсис и миграция ветвления гетеродуплекса (Kowalczykowski, 1987). Во время пресинапса происходит формирование RecA-филаментов на линейной ДНК, которая поступила в клетку при конъюгации. Состояние синапса характеризуется установлением контакта гомологичных последовательностей, находящихся в составе линейной и кольцевой ДНК, и роль RecA в этом процессе до конца не выяснена. Миграция ветвления на конечной стадии требует денатурации ДНК с последующим образованием гетеродуплекса. Здесь ведущую роль играют SSB-белки, которые выталкивают RecA из образующегося гетеродуплекса (Kowalczykowski, 1994). Вышеперечисленные активности RecA в полной мере пока-

заны только *in vitro*. В клетке гомологичная рекомбинация происходит при участии белков RecBCD и RecF, а функция RecA заключается только в сборке филаментов и поиске гомологичных последовательностей.

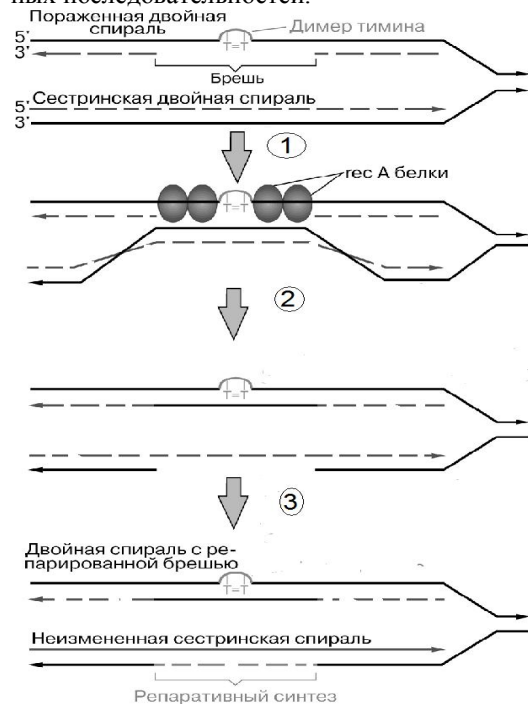


Рис. 2. Рекомбинационная репарация ДНК.

Если до начала репликации ДНК из нее не были устранены все дефекты, то одна из нитей материнской молекулы будет нести повреждение, а комплементарная нить останется нативной. На поврежденной нити репликация завершится тем, что напротив димера тимина в заново синтезированной нити останется брешь, в то время как сестринская двойная спираль не будет нести повреждение. После этого пройдет репарация: 1) гесА присоединяется к зоне брешки; 2) происходит рекомбинация: внесение разрезов в сестринскую нить с последующим переносом вырезанного фрагмента в брешь напротив димера тимина; 3) брешь в сестринской ДНК застраивается в процессе репликативного синтеза, концы новой и старой нитей соединяются лигазой (Сойфер, 1997)

RecA участвует также в рекомбинационной репарации. Это происходит в случае, когда ДНК полимеразы III в ходе работы встречает циклобутановый димер. При этом происходит остановка репликационной вилки продолжительностью 10 секунд. Далее ДНК полимеразы III при участии белка RecA может «проскакать» такое повреждение и продолжать работу, однако в дочерней цепи напротив циклобутанового димера остается незаполненная брешь (Сойфер, 1997). В ходе репарации белки RecA ассоциируются по обе стороны от циклобутанового димера и далее при участии систем RecBCD или RecF происходит обмен нитями двух сестринских ДНК, возникающих при репликации. Из комплементарной нити матричной ДНК с помощью RecA вырезается участок, равный об-

разовавшей брешки, и встраивается в пораженную двойную спираль. Затем лигазы сшивают концы встроеной ДНК, а циклобутановый димер удаляется механизмом эксцизионной репарации (рис. 2) (Kuzminov, 1999).

В последнее время в литературе появляются данные относительно возможности использования RecA в качестве мишени для низкомолекулярных ингибиторов. Добавление таких веществ и совместное применение антибиотиков, повреждающих ДНК (митомицин, блеомицин), ведет к подавлению репаративных процессов и, соответственно, гибели бактериальных клеток (Wigle and Singleton, 2007).

Функции SOS-системы

Наиболее важной функцией SOS-системы является репарация ДНК, выполняемая большой группой генов и кодируемых ими белков. В первую очередь, это мультиферментный комплекс из эндонуклеаз, кодируемых генами *uvrA*, *uvrB* и *uvrC* и получивший название «эксинуклеаза». Комплекс вырезает пиримидиновые димеры и другие обширные повреждения ДНК, возникшие при действии генотоксических агентов. Гены UvrABC-репарации экспрессируются одними из первых при активации SOS-системы, для того чтобы успеть вырезать поврежденные участки ДНК до ее репликации (Walker, 2000; Houten, 1990).

Важно заметить, что УФ-повреждения ДНК (циклобутановые димеры) сами по себе не являются SOS-сигналом, но ведут к появлению одноцепочечных разрывов. Именно на этом этапе и начинается работа SOS-системы.

При работе эксцизионной репарации происходит вырезание фрагмента ДНК 12–13 нуклеотидов по обе стороны от повреждения (Lawtence et al., 1990). Тример UvrA₂UvrB распознает повреждение, а затем расплетает и изгибает дуплекс в месте повреждения на 130°. Далее происходит диссоциация UvrA, белок UvrC распознает комплекс UvrB-ДНК и делает разрез в 5' области от повреждения. Разрез с 3'-конца вносит UvrB. Комплекс UvrB-UvrC-олигонуклеотид отсоединяется от ДНК хеликазой II (UvrD). Образованная брешь застраивается ДНК полимеразой I. Наконец, ДНК лигаза соединяет два свободных конца (3'-конец вставленного олионуклеотида и 5'-конец нативной нити ДНК) (Lin and Sancar, 1992; Сойфер, 1997).

Выделяют два вида эксцизионной репарации: общую и зависимую от транскрипции. Общая репарация – это процесс, при котором большинство повреждений репарируется независимо от их локализации в геноме. Репарация, зависимая от транскрипции, исправляет большую часть повреждений только в транскрибируемых нитях (Mellon and Hanawalt, 1989).

Определенные мутации, определяющие чувствительность бактерий к УФ, были обозначены locusом *uvr*, входящим в состав SOS-регулона. Та-

кие мутанты нормально репарируют брешы в дочерних нитях ДНК и были способны к реинициации репликации после задержки репликационных вилок, но не могли продолжать деление, образуя филаменты (Lloyd et al., 1984). В культуре бактерий *ruv* встречаются филаменты с множеством копий ДНК и клетки нормального размера, лишённые генетического материала. Это указывает на нарушение нормального деления хромосомы. Такие мутанты оказались неспособны к конъюгативной рекомбинации при сочетании с мутацией *recBC* (Ishioaka et al., 1998; Lloyd, 1984). Мутанты *recA ruv* не имели летального эффекта *ruv* мутации и проводили нормальное деление хромосомы, что указывало на участие продуктов локуса *ruv* в постсинаптической фазе, после образования RecA-зависимого объединения гомологичных последовательностей (Ishioaka et al., 1998; Benson et al., 1991).

Локус *ruv* состоит из трех генов: *ruvA*, *ruvB* и *ruvC*, из них первые два входят в SOS-регулон (Sharples et al., 1990). Функцией продуктов этих генов является нахождение полухиазмы, миграция ветвления образованного гетеродуплекса и его последующее разрезание (Глазер, 1998).

Еще один ген, входящий в состав SOS-регулона и функционирующий в процессах рекомбинации и пострепликативной репарации, – *recN*. Продукт гена *recN* принимает участие как в репарации брешей дочерних нитей, так и в репарации двуниевых разрывов ДНК в RecBCD и RecF путях (Kovalczykowski et al., 1994).

При облучении клеток дальним УФ возникает задержка клеточного деления, что объясняется повреждением ДНК и индукцией *sulA*, еще одного гена, входящего в состав SOS-системы (Huisman and D'Ari, 1981). Белок SulA ингибирует полимеризацию белка FtsZ, являющегося ключевым в септировании клетки (Mukherjee et al., 1998). SulA в клетке подвергается гидролизу Lon-протеазой, которая кодируется геном *lon*, не входящим в состав SOS-регулона (Mizusawa and Gottesman, 1983). Интересно, что индукция гена *ftsK*, принадлежащего к локусу *fts* и также участвующего в регуляции деления, находится под контролем SOS-системы. FtsK определяет место образования клеточной перегородки и вовлечен в локализацию хромосомы в клетке. Индукция *ftsK* повышает устойчивость бактерий к повреждению ДНК, что, вероятно, является добавочным SOS-механизмом в устойчивости к генотоксическим агентам (Wang and Lutkenhaus, 1998).

В случае когда повреждение ДНК достигает критического уровня, происходит лизис клеток под действием колицинов, гены которых экспрессируются последними в SOS-ответе: *cea* кодирует колицин E1, а *caa* – колицин A. Гены колицинов имеют по два SOS-бокса, что определяет их сильное родство к LexA (Kuzminov, 1999; Lloubes et al., 1986).

Еще одна функция SOS-системы связана с литическим циклом умеренных бактериофагов, который может быть индуцирован УФ-облучением (Lwoff, 1953). RecA, который является копротеазой, обеспечивает аутопротеолиз фаговых репрессоров по аналогии с LexA. К таким бактериофагам относятся λ , P22, 434, ϕ 80. Эта функция SOS-системы, по-видимому, образовалась в ходе параллельной эволюции фагов и бактериальных клеток. Благодаря сходству фаговых репрессоров с LexA, бактериофаги воспринимают сигнал о повреждении ДНК и «спасаются бегством с тонущего корабля» (Roberts, 1975; D'Ari, 1985; Herman and Luria, 1967).

В последнее время встречаются также данные об участии SOS-системы в горизонтальном переносе генов, участии в устойчивости бактерий к антибиотикам и регуляции адаптивного мутагенеза (McKenzie et al., 2000; Miller et al., 2004; Cirz et al., 2005; Maiquies et al., 2006).

SOS-мутагенез

У *E. coli*, помимо конститутивно синтезируемой ДНК-полимеразы III, которая участвует в репликации, существует три дополнительные полимеразы, потенциально обеспечивающие мутагенез: ДНК-полимераза II, ДНК-полимераза IV и работающая только во время SOS-ответа ДНК-полимераза V (мутасома). Полимеразы II и IV, работающие на ранних этапах SOS-ответа, обеспечивают синтез ДНК, склонный к ошибкам, и восстановление разрушенной ДНК в репликационной вилке. Полимераза V работает в конце SOS-репарации и наиболее важна для мутагенеза (Kuzminov, 1999; Fernandez de Henestrosa, 2000; Shalacher, 2005; Janion, 2008).

В SOS-индуцированном мутагенезе участвуют продукты генов *umuD* и *umuC* и *recA*. Локус *umuDC* был открыт в бактериях, которые не мутировали после обработки УФ. Результатом работы *umuDC* является введение мутаций в ДНК (Elledge et al., 1983). Белок UmuD гомологичен «карбок-сильному» домену LexA и имеет аутопротеазную активность. Ауторасщепление UmuD с образованием UmuD' происходит при участии филамента RecA/ssDNA в качестве копротеазы (Burckhardt et al., 1988; Shinagawa et al., 1988). Недавние исследования служат в пользу гипотезы о сходном механизме взаимодействия UmuD и LexA с филаментом RecA, но аутопротеолиз UmuD происходит гораздо медленнее (Woodgate and Ennis, 1991).

В ответ на повреждение ДНК белки UmuD и UmuC действуют различным образом. В первом случае UmuD и UmuC действуют как часть регуляции клеточного цикла путем обеспечения синтеза ДНК в условиях ее повреждения, давая возможность нормального протекания репарации на всех уровнях (Opperman et al., 1999). Сам оперон *umuDC* находится под контролем SOS-блока, ко-

торый по своему составу только на три нуклеотида отличается от настоящего палиндрома. Это обеспечивает жесткую закрытость экспрессии этих генов. Во время ранних этапов SOS-ответа некоторое количество UmuD все же синтезируется, но его протеолиз до состояния UmuD' блокируется белком DinI, что предотвращает запуск мутагенеза в начале SOS-репарации (Janion, 2008). Кроме того, мономеры UmuD и UmuC взаимодействуют с АТФ-зависимой протеазой Lon и деградируют. UmuD защищается от протеолиза путем образования димера UmuD₂, а UmuC временно продлевает свое существование за счет взаимодействия с белками-шаперонами GroEL и GroES. Если на ранних этапах SOS-репарации происходит протеолиз UmuD с образованием активированной формы UmuD', то образующийся комплекс UmuD'₂ деградируется сериновой протеазой ClpXR, что выводит белки UmuD' из реакции (Патрушев, 2000). Таким образом, сложный комплекс белковых взаимодействий имеет целью подавить образование мутасомы при базальном уровне белков оперона *umuDC* (рис. 3). Изучение поврежденной ДНК, которая обрабатывается SOS-системой, указывает на следующее: 1) такие повреждения, как АП-сайты (апуриновые и апириимидиновые), УФ-индуцированные тимин-тиминовые циклобутановые димеры и пиримидин-пиримидиновые (6–4) фотопродукты фактически полностью блокируют репликацию ДНК; 2) ДНК-полимераза может пропускать места повреждения ДНК, из-за чего частота мутаций в SOS-индуцированных клетках резко возрастает; 3) синтез ДНК, склонный к ошибкам, который происходит на конечных стадиях SOS-ответа, отличается от базового уровня мутагенеза, наблюдаемого в неиндуцированных клетках. Таким образом, возникло предположение, что происходит изменение свойств полимеразы III, работающей с поврежденной ДНК (Banerjee et al., 1990; Lawrence et al., 1990; LeClerc et al., 1991).

Детали UmuDC-опосредованного синтеза ДНК, склонного к ошибкам, который лежит в основе SOS-мутагенеза, до конца не выяснены. В число предлагаемых моделей входит подавление способности ДНК-полимеразы III исправлять ошибки и снижение требований этого фермента к правильной Уотсон-Криковской структуре ДНК (Friedberg et al., 1995). Но наиболее распространенной является модель с участием продуктов оперона *umuDC*.

Переключение SOS-репарации на мутагенез связано с UmuD', и его функционирование начинается при накоплении в ДНК большого числа повреждений (Tang et al., 1999). Димер активированного UmuD' соединяется с белком UmuC, образуя комплекс (UmuD')₂UmuC, который запускает SOS-мутагенез в обязательном присутствии RecA и АТФ (Opperman et al., 1999; Schlacher et al., 2005). Такой белковый комплекс осуществляет переключение репаративного синтеза ДНК с гомологичной

рекомбинации на SOS-мутагенез (Патрушев, 2000). ДНК-полимераза III останавливается при обнаружении поврежденного участка ДНК. RecA полимеризуется на этом участке и направляет комплекс (UmuD')₂UmuC, который изменяет свойства холофермента ДНК-полимеразы III таким образом, что она начинает пропускать повреждения в матричной ДНК, вставляя в дочернюю нить случайные нуклеотиды (рис. 4) (Патрушев, 2000; Walker, 2000). Комплекс (UmuD')₂UmuC/полимераза III был назван ДНК-полимеразой V (Tang et al., 1999).

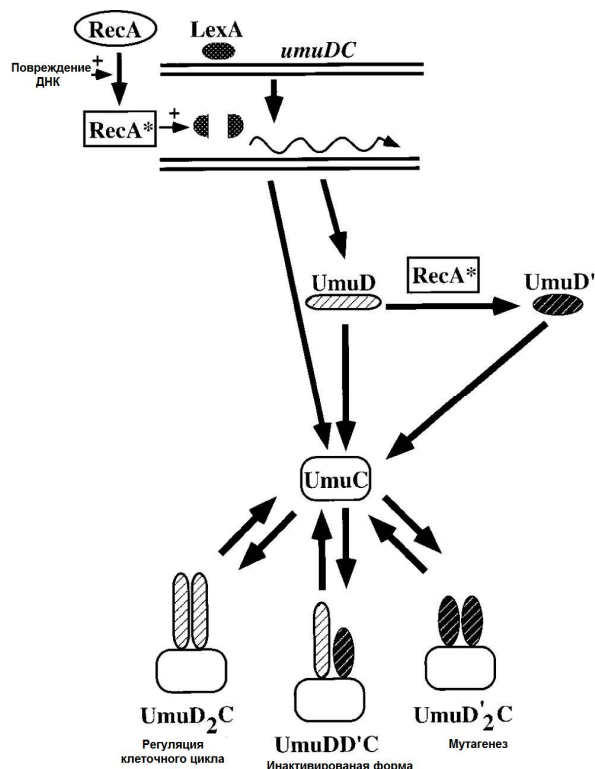


Рис. 3. Регуляция оперона *umuDC* белками RecA и LexA.

Повреждение ДНК является сигналом для превращения RecA в активированную форму RecA*, что способствует аутопротеолизу LexA. В результате начинается экспрессия генов *umuDC*. RecA* также участвует в процессинге белка UmuD. Белки UmuD и UmuD' могут взаимодействовать с UmuC в различных комбинациях. Комплекс Umu(D)₂C предположительно вовлечен в регуляцию клеточного цикла у *E. coli* после повреждения ДНК. Комплекс Umu(D)₂C обеспечивает SOS-мутагенез. Третий возможный комплекс, UmuDD'C не имеет существенной активности, но выводит белок UmuD' из реакции, что останавливает мутагенез (по Smith and Walker, 1998)

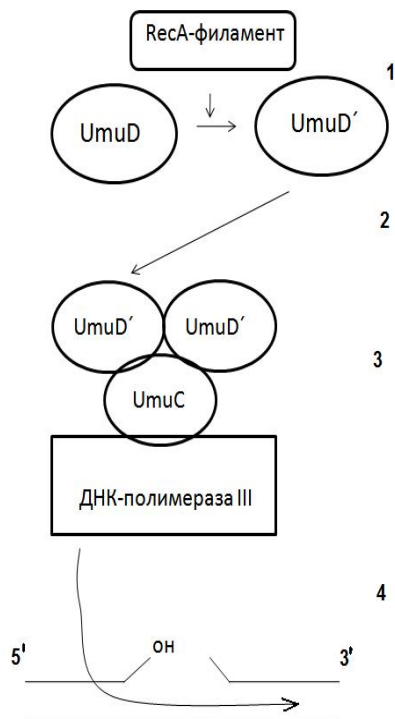


Рис. 4. Образование ДНК-полимеразы V (мутасомы):

1. Активированная форма белка RecA участвует в процессинге UmuD. 2. Димер активированного белка UmuD' соединяется с белком UmuC. 3. Комплекс Umu(D')₂C соединяется с ДНК-полимеразой III, изменяя ее свойства. 4. ДНК-полимераза начинает встраивать в цепь ДНК случайные нуклеотиды

Существование SOS-мутагенеза имеет важное биологическое значение. Одним из ключевых факторов в стратегии выживания прокариот является высокая изменчивость. Ценой гибели многих клеток достигается образование фенотипов, устойчивых к изменяющимся факторам окружающей среды. Возможно, именно SOS-системе принадлежит исключительная роль в появлении новых мутаций у бактерий (Matic et al., 1995).

В последнее время показано, что белки UmuDC могут играть важную роль не только в SOS-ответе, но и в клеточном цикле *E. coli*. Была обнаружена высокая чувствительность бактерий *lexA* (Def), конститутивно синтезирующих UmuDC, к холодному шоку. Эти бактерии останавливали рост при температуре 30°C. Кроме того, такие бактерии обнаруживали высокую степень *sula*-независимой филаментации при снижении температуры. Известно, что продукты гена *ftsK* являются ключевыми в септировании клетки. При интродукции плазмиды, обеспечивающей сверхэкспрессию FtsK, в клетки с конститутивной экспрессией UmuDC филаментация при 30°C прекращается, но возобновление роста бактерий не происходит. Таким образом, функционирование оперона *umuDC* не ограничивается только SOS-мутагенезом, но имеет определенное значение в устойчивости бактерий к другим стрессовым факторам (Smith and Walker, 1998).

SOS-ответ и устойчивость бактерий к антибиотикам

Как было сказано выше, благодаря таким функциям SOS-ответа, как рекомбинация и мутагенез, достигается генетическое разнообразие и происходит эволюция бактерий (Matic et al., 1995). Появляются данные об участии SOS-системы в формировании бактериальной устойчивости к антибиотикам. Например, обработка бактерий ципрофлоксацином ведет к ингибированию топоизомеразы, что приводит к появлению двуниевых разрывов ДНК. Комплекс белков RecBCD обеспечивает сборку RecA-филамента на месте разрыва, что приводит к запуску SOS-ответа и рекомбинации. На одном из этапов гомологичной рекомбинации поврежденный конец ДНК и матричная нить становятся доступными для SOS-индуцированных полимераз, которые могут пропускать повреждения и включать неправильные нуклеотиды в дочернюю нить. Путем введения мутаций появляются бактерии, устойчивые к ингибированию топоизомеразы (рис. 5).

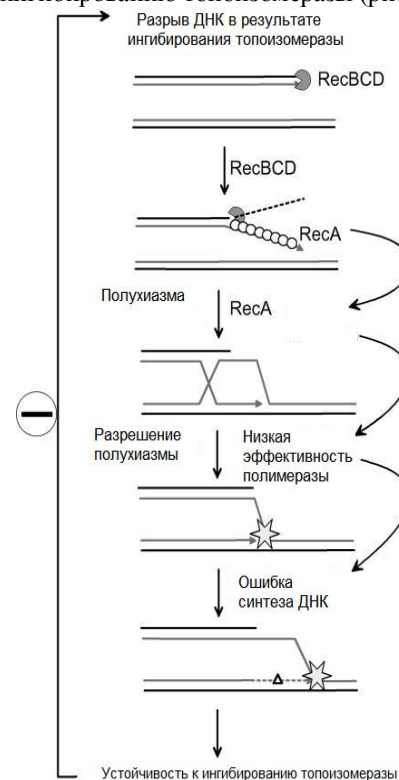


Рис. 5. Модель SOS-обусловленной эволюции антибиотикоустойчивости.

Ингибирование топоизомеразы ведет к появлению двуниевых разрывов в ДНК. Благодаря белкам RecBCD происходит прочное связывание RecA с поврежденным участком ДНК. Таким образом, филамент RecA запускает одновременно механизм гомологичной рекомбинации (образование полухиазмы) и SOS-ответ (снижение репаративной эффективности полимераз). В результате этого происходит накопление мутаций, некоторые из которых приводят к появлению топоизомеразы, устойчивой к ингибированию антибиотиками (по Michel, 2005).

Связь SOS-ответа с другими системами адаптации

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что SOS-ответ сопряжен с другими системами, обеспечивающими адаптацию бактерий к воздействию различных стрессовых факторов. В частности, белки теплового шока GroES и GroEL индуцируются и при повреждении ДНК, обеспечивая протекание SOS-мутационного (VanBogelen et al., 1987; Патрушев, 2000). Обработка паракватом, генерирующим супероксидный анион, индуцирует экспрессию оперонов, ответственных за адаптацию к окислительному стрессу, и, одновременно, экспрессию гена *din*, входящего в SOS-регулон (Brawn and Fridovich, 1985). Обработка клеток низкими концентрациями перекиси водорода индуцирует работу сразу двух регулонов: OxyR и SOS. Как и УФ, H₂O₂ индуцирует филаментацию, задержку клеточных делений и лизогению (Imlay and Linn, 1987). Индукция SOS-ответа перекисью водорода была обнаружена в мутантах, дефективных в ответе на окислительный стресс. Мутации по антиоксидантным генам *katE* и *katG* имели незначительный эффект на экспрессию репаративных генов. Однако в мутантах *oxyR* индукция SOS-ответа наблюдалась при более низких концентрациях оксиданта, чем в клетках *OxyR*⁺ (Goerlich et al., 1989).

Недавно проведенные исследования указывают на возможную связь SOS-ответа с редокс-системами глутатиона и тиоредоксина. Так, в мутантах *E. coli trxB*, дефективных по тиоредоксин-редуктазе, уровень экспрессии транскрипционного слияния *sulA::lacZ* был выше, чем в клетках родительского типа при действии дальнего ультрафиолетового излучения и перекиси водорода. С другой стороны, клетки, лишённые глутатиона, показывали очень низкий уровень индукции *sulA::lacZ* в этих же условиях (Октябрьский и др., 2007, 2009).

Недавно обнаружено, что у *E. coli* в числе белков, связанных с тиоредоксином – белок RecA, ключевой регулятор SOS-ответа (Kumar et al., 2004). Известно также, что RecA содержит несколько «важных» SH-групп, модификация которых приводит к заметным изменениям в его активности (Kuramitsu et al., 1984; Weisemann and Weinstock, 1988).

Если тиоредоксин может участвовать каким-то образом в регуляции активности RecA и, соответственно, SOS-ответа, то почему мутация по тиоредоксин-редуктазе оказывает большее влияние на экспрессию RecA-контролируемого гена (*sulA*), чем сам тиоредоксин? Было показано, что мутация по тиоредоксин-редуктазе приводит к накоплению относительно больших количеств окисленного тиоредоксина, который начинает действовать как оксидаза, окисляющая SH-группы в соответствующих сайтах белков (Prinz et al., 1997). Действительно, в одиночных мутантах *E. coli* по тиоловым

редокс-системам интенсивность образования дисульфидных связей в цитоплазме распределяется следующим образом (в относительных единицах): *trxB* – 9.7; *trxA* – 1.4; *gshA* – 1.4; *grxA* – 0.9 и wt – 1.0 (Prinz et al., 1997). Примечательно, что указанное распределение числа дисульфидных связей коррелирует с показателями, отражающими изменения в измеряемых параметрах при облучении мутантов *E. coli* УФ₂₅₄ и обработке H₂O₂ (Октябрьский и др., 2007, 2009).

Библиографический список

- Глазер В.М. Гомологичная генетическая рекомбинация // Сорос. образоват. журн. 1998. Т. 7. С. 13–21.
- Октябрьский О.Н. и др. Роль тиоловых редокс-систем в отклике бактерий *Escherichia coli* на пероксидный стресс // Микробиология. 2007. Т. 76, вып. 6. С. 759–765.
- Октябрьский О.Н. и др. Роль тиоловых редокс-систем в ответе бактерий *Escherichia coli* на облучение дальним УФ-светом // Микробиология. 2009. Т. 78, вып. 3. С. 328–333.
- Патрушев Л.И. Экспрессия генов. М.: Наука, 2000. С. 449–452.
- Сойфер В.Н. Репарация генетических повреждений // Сорос. образоват. журн. 1997. Т. 8. С. 4–13.
- Banerjee S.K. et al. SOS-dependent replication past a single *trans-cyr* T-T cyclobutane dimer gives a different mutation spectrum and increased error rate compared with replication past this lesion in uninduced cells // J. Bacteriol. 1990. Vol. 172. P. 2105–2112.
- Benson F.E., Collier S., Lloyd R.G. Evidence of abortive recombination in *ruv* mutants of *Escherichia coli* // Mol. Gen. Genet. 1991. Vol. 225. P. 266–272.
- Brawn K., Fridovich I. Increased superoxide radical production evokes inducible DNA repair in *Escherichia coli* // J. Biol. Chem. 1985. Vol. 260. P. 922–925.
- Burchardt S.E. et al. UmuD mutagenesis protein of *Escherichia coli*: overproduction, purification and cleavage by RecA // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988. Vol. 85. P. 1811–1815.
- Capaldo F.N., Rumsey G., Barbour S.D. Analysis of the growth of recombination-deficient strains of *Escherichia coli* K-12 // J. Bacteriol. 1974. Vol. 118. P. 242–249.
- Chase J.W. et al. Amplification of *ssb*-1 mutant single-stranded DNA binding protein in *Escherichia coli* // J. Mol. Biol. 1983. Vol. 164. P. 193–211.
- Chen Z., Yang H., Pavletich N. Mechanism of homologous recombination from the RecA-ssDNA/dsDNA structures // Nature. 2008. Vol. 453. P. 489–494.
- Cirz R.T. et al. Inhibition of mutation and combating the evolution of antibiotic resistance // PLoS Bi-

- ology. 2005. Vol. 3. P. 1024–1033.
- Dahan-Grobgedl E. et al. Reversible induction of ATP synthesis by DNA damage and repair in *Escherichia coli*. In vivo NMR studies // J. Biol. Chem. 1998. Vol. 273. P. 30232–30238.
- D'Ari R. The SOS-system // Biochimie. 1985. Vol. 67. P. 343–347.
- Egelman E.H. Implications of the RecA structure // Biol. Reports Ltd. 2009. Vol. 1 (7) P. 1–3.
- Elledge S.J., Walker G.C. Protein required for ultraviolet light and chemical mutagenesis: identification of the products of the *umuC* locus of *Escherichia coli* // J. Mol. Biol. 1983. Vol. 164. P. 175–192.
- Fernandez de Henestrosa A.R. et al. Identification of additional genes belonging to the LexA regulon in *Escherichia coli* // Mol. Microbiol. 2000. Vol. 37. P. 680–686.
- Friedberg E.C., Walker G.C., Siede W. DNA repair and mutagenesis // ASM Press. Washington, DC, 1995.
- Goerlich O., Quillaret P., Hofnung M. Induction of the SOS response by hydrogen peroxide in various *Escherichia coli* mutants with altered protection against oxidative DNA damage // J. Bacteriol. 1989. Vol. 171. P. 6141–6147.
- Herman L., Luria S.E. Transduction studies on the role *rec*⁺ gene in the ultraviolet induction of prophage λ // J. Mol. Biol. 1967. Vol. 23. P. 117–133.
- Horii T., Ogawa T., Ogawa H. Organization of *recA* gene of *Escherichia coli* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1980. Vol. 77. P. 313–317.
- Houten B. Nucleotide excision repair in *Escherichia coli* // Microb. Mol. Biol. Rev. 1990. Vol. 54. P. 18–51.
- Howard-Flanders P., Boyce R.P. DNA repair and genetic recombination: studies on mutants of *Escherichia coli* defective in these processes // Radiat. Res. 1966. Vol. 6. P. 156–181.
- Huisman O., D'Ari R. An inducible DNA replication-cell division coupling mechanism in *Escherichia coli* // Nature (London). 1981. Vol. 290. P. 797–799.
- Imlay J.A., Linn S. Mutagenesis and stress responses induced in *Escherichia coli* by hydrogen peroxide // J. Bacteriol. 1987. Vol. 169. P. 2967–2976.
- Inouye M. Pleiotropic effect of the *recA* gene of *Escherichia coli* uncoupling of cell division from deoxyribonucleic acid replication // J. Bacteriol. 1971. Vol. 106. P. 539–542.
- Ishioka K. et al. Abortive recombination in *Escherichia coli* *ruv* mutants block chromosome partitioning // Genes Cells. 1998. Vol. 3. P. 209–220.
- Janion C. Inducible SOS response system of DNA repair and mutagenesis in *Escherichia coli* // Int. J. Biol. Sci. 2008. Vol. 4. P. 338–344.
- Janion C. Some aspects of the SOS response system – a critical survey // Acta Biochimica Polonica. 2001. Vol. 48. P. 599–610.
- Karu A.E., Belk E.D. Introduction of *Escherichia coli* *recA* protein via *recBC* and alternative pathways: quantitation by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) // Mol. Gen. Genet. 1982. Vol. 185. P. 275–282.
- Kowalczykowski S.C. Mechanistic aspects of the DNA strand exchange activity of *E. coli* RecA protein // Trends Biochem. Sci. 1987. Vol. 12. P. 141–145.
- Kowalczykowski S.C. Initiation of genetic recombination and recombination-dependent replication // Trends Biochem. Sci. 2000. Vol. 25. P. 156–165.
- Kowalczykowski S.C. et al. Biochemistry of homologous recombination in *Escherichia coli* // Microbiol. Rev. 1994. Vol. 58. P. 401–465.
- Kuramitsu S. et al. Cysteinylnyl residues of *Escherichia coli* RecA protein // Biochem. 1984. Vol. 23. P. 2363–2367.
- Kuzminov A. Recombinational repair of DNA damage in *Escherichia coli* and bacteriophage λ // Microb. Mol. Biol. Rev. 1999. Vol. 63. P. 751–813.
- Lawrence C.W. et al. Mutation frequency and spectrum resulting from a single abasic site in a single-stranded vector // Nucleic Acid Res. 1990. Vol. 18. P. 2153–2157.
- LeClerc J.E., Borden A., Lawrence C.W. The thymine-thymine pyrimidine-pyrimidone (6-4) ultraviolet light photoproduct is highly mutagenic and specifically induced 3' thymine-to-cytosine transition in *Escherichia coli* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991. Vol. 88. P. 9685–9689.
- Lewis L.K. et al. Identification of high affinity binding sites for LexA which define new DNA damage-inducible genes in *Escherichia coli* // J. Mol. Biol. 1994. Vol. 241. P. 507–523.
- Lieberman H.B., Witkin E.M. DNA degradation, UV sensitivity and SOS-mediated mutagenesis in strains of *Escherichia coli* deficient in single-strand DNA binding protein: effects of mutation and treatments that alter levels of exonuclease V or RecA protein // Mol. Gen. Genet. 1983. Vol. 190. P. 92–100.
- Lin J.J., Sancar A. (A)BC exonuclease: the *Escherichia coli* nucleotide excision repair enzyme // J. Mol. Biol. 1992. Vol. 6. P. 2219–2224.
- Lindsley J.E., Cox M.M. Dissociation pathway for RecA nucleoprotein filaments formed on linear duplex DNA // J. Mol. Biol. 1989. Vol. 205. P. 695–711.
- Lloubes R., Baty D., Lazdunski C. The promoters of the genes for colicin production, release and immunity in the ColA plasmid: effects of convergent transcription and LexA protein // Nucleic Acid Res. 1986. Vol. 14. P. 2621–2636.
- Lloyd R.G., Benson F.E., Shurvinton C.E. Effect of *ruv* mutations on recombination and DNA repair

- in *Escherichia coli* K-12 // Mol. Gen. Genet. 1984. Vol. 193. P. 303–309.
- Lwoff A. Lysogeny // Bacteriol. Rev. 1953. Vol. 17. P. 237–269.
- Maiques E. et al. β -lactam antibiotics induce the SOS response and horizontal transfer of virulence factors in *Staphylococcus aureus* // J. Bacteriol. 2006. Vol. 188. P. 2726–2729.
- Matic I., Rayssiguier C., Radman M. Interspecies gene exchange in bacteria: the role of SOS and mismatch repair system in evolution on species // Cell. 1995. Vol. 80. P. 507–515.
- McEntree K. Genetic analysis of the *Escherichia coli* K-12 *srl* region // J. Bacteriol. 1977. Vol. 132. P. 904–911.
- McKenzie G. et al. The SOS response regulates adaptive mutation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 97. P. 6646–6651.
- McPartland A., Green I., Echols H. Control of *recA* gene RNA in *Escherichia coli*: regulatory and signal genes // Cell. 1980. Vol. 20. P. 731–737.
- Mellon I., Hanawalt P.C. Induction of the *Escherichia coli* lactose operon selectively increases repair of its transcribed DNA strand // Nature. 1989. Vol. 342. P. 95–98.
- Meyer R.R., Laine P.S. The single-stranded DNA-binding protein of *Escherichia coli* // Microb. Mol. Biol. Rev. 1990. Vol. 54. P. 342–380.
- Michel B. After 30 years of study, the bacterial SOS response still surprises us // PLoS Biology. 2005. Vol. 3. P. 1174–1176.
- Miller C. et al. SOS response induction by beta-lactams and bacterial defense against antibiotic lethality // Science. 2004. Vol. 305. P. 1629–1631.
- Mizusawa S., Gottesman S. Protein degradation in *Escherichia coli*: the *lon* gene controls the stability of the Sula protein // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1983. Vol. 80. P. 358–362.
- Mukherjee A., Cao C., Lutkenhaus J. Inhibition of FtsZ polymerization by Sula, an inhibitor of septation in *Escherichia coli* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. Vol. 95. P. 2885–2890.
- Mustard J.A., Little J.W. Analysis of *Escherichia coli* RecA interaction with LexA, λ CI, and UmuD by site-directed mutagenesis of *recA* // J. Bacteriol. 2000. Vol. 182. P. 1659–1670.
- Opperman T. et al. A model for a *umuDC* depended prokaryotic DNA damage checkpoint // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. P. 9218–9223.
- Prinz W.A. et al. The role of the thioredoxin and glutaredoxin pathways in reducing protein disulfide bonds in *Escherichia coli* cytoplasm // J. Biol. Chem. 1997. Vol. 272. P. 15661–15667.
- Radman M. Phenomenology of an inducible mutagenic DNA repair pathway in *Escherichia coli*: SOS repair hypothesis // Molecular and environmental aspects of mutagenesis. Springfield IL: Charles C Thomsa publisher, 1974. P. 128–142.
- Rangarajan S., Woodgate R., Goodman M.F. A phenotype for enigmatic DNA polymerase II in replication restart in UV-irradiated *Escherichia coli* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. P. 9224–9229.
- Rehrauer W.M. et al. Interaction of *Escherichia coli* RecA protein with LexA repressor. LexA repressor cleavage is competitive with binding of a secondary DNA molecule // J. Biol. Chem. 1996. Vol. 271. P. 23865–23873.
- Roberts J.W., Roberts C.W. Proteolytic cleavage of bacteriophage λ repressor in induction // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1975. Vol. 72. P. 147–151.
- Roca A.I., Cox M.M. RecA protein: structure, function, and role in recombinational repair // Prog. Nucleic. Acid Res. Mol. Biol. 1997. Vol. 56. P. 129–223.
- Roland K.L. et al. In vitro analysis of mutant LexA proteins with an increased rate of specific cleavage // J. Mol. Biol. 1992. Vol. 228. P. 395–408.
- Sassanfar M., Roberts J.W. Nature of the SOS-inducing signal in *Escherichia coli*. The involvement of DNA replication // J. Mol. Biol. 1990. Vol. 212. P. 79–96.
- Schlacher K. et al. DNA polymerase V and RecA protein, a minimal mutasome // Mol. Cell Biol. 2005. Vol. 17. P. 561–572.
- Schnarr M.P. et al. DNA binding properties of LexA repressor // Biochimie. 1991. Vol. 73. P. 423–431.
- Sharples G.J. et al. Molecular and functional analysis of the *ruv* region of *Escherichia coli* K-12 reveals three genes involved in DNA repair and recombination // Mol. Gen. Genet. 1990. Vol. 221. P. 219–226.
- Shinagawa H. et al. RecA-protein depended cleavage of UmuD protein and SOS-mutagenesis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988. Vol. 85. P. 1806–1810.
- Slilaty S.N., Little J.W. Lysine-156 and serine-119 are required for LexA repressor cleavage: a possible mechanism // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1987. Vol. 84. P. 3987–3991.
- Smith B.T., Walker G.C. Mutagenesis and more: *umuDC* and the *Escherichia coli* SOS response // Genetics. 1998. Vol. 148. P. 1599–1610.
- Story R.M., Weber I.T., Steitz T.A. The structure of the *E. coli* RecA protein monomer and polymer // Nature. 1992. Vol. 355. P. 318–325.
- Tang M. et al. UmuD'2C is an error-prone DNA polymerase, *Escherichia coli* pol V // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. P. 8919–8924.
- Tippin B., Pham P., Goodman M.F. Error-prone replication for better or worse // Trends Microbiol. 2004. Vol. 12. P. 288–295.
- VanBogelen R.A., Kelley P.M., Neidhard F.C. Differential induction of heat shock, SOS and oxidative stress regulons and accumulation of nucleo-

- tides in *Escherichia coli* // J. Bacteriol. 1987. Vol. 169. P. 26–32.
- Walker G.C., Smith B.T., Sutton M.D. Bacterial Stress Responses // Washington: ASM Press, 2000. P. 131–144.
- Wang L., Lutkenhaus J. FtsK is an essential cell division protein that localized to the septum and induced that as part of the SOS-response // Mol. Microbiol. 1998. Vol. 29. P. 731–740.
- Weisemann J.M., Weinstock G.M. Mutations at the cysteine codons of the *recA* gene of *Escherichia coli* // DNA. 1988. Vol. 7. P. 389–398.
- Woodgate R., Ennis D.G. Levels of chromosomally encoded Umu proteins and requirements for *in vivo* UmuD cleavage // Mol. Gen. Genet. 1991. Vol. 229. P. 10–16.

Поступила в редакцию 27.05.2010

SOS-system of DNA repair in bacteria

V. Yu. Ushakov, candidate of biology, senior lecturer

Perm State University. 15, Bukirev str., Perm, Russia, 614990; ushakovvad@yandex.ru; (342)2396317

The review generalizes modern concepts about functions of DNA reparation SOS-system in bacteria. Especial attention is given to structure and functions of the main regulator of SOS response, RecA protein, which participates not only in reparation, but in DNA recombination.

Key words: *Escherichia coli*; DNA's reparation; mutagenesis.

Ушаков Вадим Юрьевич, кандидат биологических наук, старший преподаватель
ГОУВПО «Пермский государственный университет»