

## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 577.15

**СТРАТЕГИИ РАСЩЕПЛЕНИЯ *N*-ГЛИКОЗИДНОЙ СВЯЗИ  
ФЕРМЕНТАМИ РЕПАРАЦИИ ДНК****Антон Валентинович Ендуткин<sup>1</sup>, Дмитрий Олегович Жарков<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН<sup>2</sup> Новосибирский государственный университет**Автор, ответственный за переписку:** Дмитрий Олегович Жарков, dzharkov@niboch.nsc.ru

**Аннотация.** ДНК-гликозилазы – ферменты, гидролизующие *N*-гликозидную связь поврежденных нуклеотидов, что инициирует процесс эксцизионной репарации оснований ДНК. Существует по меньшей мере 8 структурных классов этих ферментов, различающихся и по субстратной специфичности, и по механизму катализа. В обзоре рассмотрены механизмы ДНК-гликозилаз человека и бактерий, защищающих геном от основных видов повреждений.

**Ключевые слова:** повреждение ДНК, репарация ДНК, ДНК-гликозилазы, каталитический механизм

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2024-65-2-136-143

**Финансирование.** Работа поддержана грантом РФФ № 21-74-10104 и частично государственным заданием МОН РФ № 12103130056-8.

**Для цитирования:** Ендуткин А.В., Жарков Д.О. Стратегии расщепления *N*-гликозидной связи ферментами репарации ДНК // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. Т. 65. № 2. С. 136–143.

## SCIENTIFIC REVIEW

**STRATEGIES OF *N*-GLYCOSIDIC BOND CLEAVAGE BY DNA REPAIR  
ENZYMES****Anton Valentinovich Endutkin<sup>1</sup>, Dmitry Olegovich Zharkov<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup> Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences<sup>2</sup> Novosibirsk State University**Corresponding author:** Dmitry Olegovich Zharkov, dzharkov@niboch.nsc.ru

**Abstract.** DNA glycosylases are enzymes that hydrolyze the *N*-glycosidic bond of damaged nucleotides, initiating the process of base excision DNA repair. There are at least eight structural classes of these enzymes, differing in both their substrate specificity and the mechanism of catalysis. The review examines the mechanisms of human and bacterial DNA glycosylases that protect the genome from the major types of DNA damage.

**Keywords:** DNA damage, DNA repair, DNA glycosylases, catalytic mechanism

**Financial Support.** The work was supported by Russian Science Foundation, grant 21-74-10104. Partial salary support from the Russian Ministry of Science and Higher Education (project 12103130056-8) is acknowledged.

**For citation:** Enditkin A.V., Zharkov D.O. Strategies of *N*-glycosidic bond cleavage by DNA repair enzymes // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. 2024. T. 65. № 2. S. 136–143.

Разрыв и синтез *N*-гликозидной связи играют заметную роль во многих процессах метаболизма, модификации белков и нуклеиновых кислот. Реакция гидролиза *N*-гликозидной связи в нуклеиновых кислотах и свободных нуклеотидах катализируется ферментами, принадлежащими как минимум к 13 совершенно разным структурным классам. Среди них наибольшим разнообразием отличаются ДНК-*N*-гликозилазы – белки, играющие центральную роль в эксцизионной репарации оснований ДНК (ЭРО).

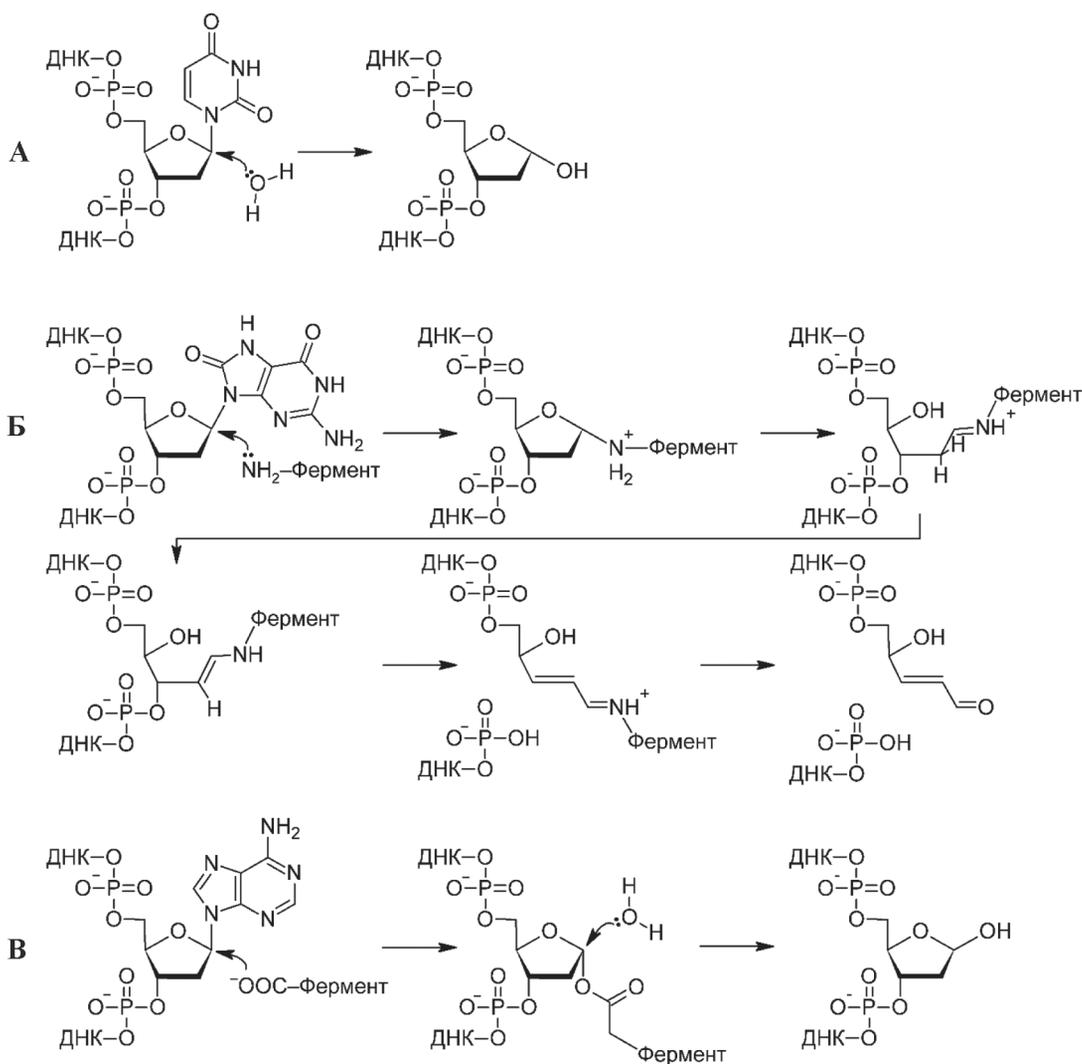
В общем случае процесс ЭРО можно представить следующим образом. Повреждения узнаются ДНК-гликозилазами. В любом живом организме присутствуют несколько таких ферментов с разной субстратной специфичностью (таблица). ДНК-гликозилазы делятся на монофункциональные, которые только удаляют основание и образуют апурин-апириимидиновый (АП) сайт, и бифункциональные, которые затем катализируют разрыв ДНК по механизму β-элиминирования, оставляя на 3'-конце 2-гидрокси-5-оксопент-3-

ен-1-фосфатный фрагмент (PUA) (рисунок, А, Б). АП-сайт и 3'-PUA затем гидролизуются АП-эндонуклеазами с образованием 3'-концевой ОН-группы, которая служит затравкой для ДНК-полимераз, т.е. включают один или несколько dNMP, комплементарных неповрежденной матрице. Вытесненный фрагмент цепи отщепляется, а оставшийся одноцепочечный разрыв лигируется [1, 2]. ДНК-гликозилазы, будучи первыми участниками ЭРО, в наши дни привлекают внимание как потенциальные терапевтические мишени, онкомаркеры и инструменты для генетических манипуляций [3–5].

Общий механизм действия ДНК-гликозилаз был предложен в 1994 г. С. Ллойдом в работе [6], согласно которой реакция инициируется нуклеофильной атакой по атому С1', причем в качестве нуклеофила у монофункциональных гликозилаз выступает молекула воды, а у бифункциональных – аминогруппа фермента (рисунок, А, Б). В первом случае протекает простая реакция нуклеофильного замещения с возникновением

#### Известные группы ДНК-гликозилаз

Структурное суперсемейство	<i>E. coli</i>	Человек	Другие примеры	Субстраты	Ссылка
α/β-укладка	Ung	UNG TDG SMUG1	–	Ura, Thy, продукты окисления 5-метилцитозина	[63]
НhН	Nth MutY AlkA Tag(?)	NTHL1 MUTYH OGG1 MBD4	MagIII <i>Helicobacter pylori</i> , DML растений	Окисленные основания, алкилированные пурины, εAde, Нур, Ura, 5-метилцитозин	[64]
Н2ТН	Fpg Nei	NEIL1 NEIL2 NEIL3	–	Окисленные основания	[34]
FMT-C-like	–	MPG	–	Алкилированные пурины, εAde, Нур	[65]
Pyr-excise	–	–	DenV фага T4	Тиминовые димеры	[66]
HEAT-повторы	–	–	AlkD <i>Bacillus cereus</i>	Алкилированные в кольцо пурины	[67]
НТН42 (winged helix)	YcaQ	–	AlkZ <i>Streptomyces sahachiroi</i>	Сшивки по N7 Gua	[68]
HALFPIPE	–	–	Рестриктазы PabI и CcoLI	Ade	[69]



Схемы реакций, катализируемых ДНК-гликозилазами: А – монофункциональные ДНК-гликозилазы с инверсией конфигурации при аномерном центре; Б – бифункциональные ДНК-гликозилазы; В – монофункциональные ДНК-гликозилазы с сохранением конфигурации при аномерном центре

АП-сайта. Во втором случае образуется ковалентный азометиновый интермедиат (основание Шиффа) с остатком дезоксирибозы, из которого затем элиминируется 3'-фосфат (АП-лиазная реакция). Гидролиз основания Шиффа оставляет на 3'-конце остаток PUA. В некоторых случаях ковалентный интермедиат существует достаточно долго, чтобы успела элиминироваться и 5'-фосфатная группа, что приводит к перегруппировке и высвобождению пятиуглеродного фрагмента в виде 4-оксопент-2-енала. К середине 2000-х годов этот механизм считался общепринятым [7–9]. Однако с тех пор новые экспериментальные данные и расчеты с привлечением методов квантовомеханического (QM) и квантовомеханического/молекулярно-механического моделирования (QM/MM) позво-

лили более подробно исследовать механизмы действия ДНК-гликозилаз разных структурных групп и выявить разные стратегии, используемые ими для катализа. Ниже рассмотрены механизмы ДНК-гликозилаз, удаляющих из ДНК часто встречаемые поврежденные основания (Uga, алкилированные в кольцо пурины, 8-оксогуанин (охоGua)), а также нормальные основания, а именно Ade.

**Урацил-ДНК-гликозилазы.** Uga возникает в ДНК при дезаминировании Cyt [10]. Урацил-ДНК-гликозилазы принадлежат к двум основным структурным суперсемействам: « $\alpha/\beta$ -укладка» (Ung и Mug *E. coli*, UNG, TDG и SMUG1 человека) и «спираль-шпилька-спираль» (HhH; MBD4 человека). На основании структурных данных, высокого сродства к катионным

аналогам АП-сайта, измерений  $pK_a$  разных групп Ura методом ЯМР и анализа кинетического изотопного эффекта атомов C1', N1', N2' и N2'' для UNG был предложен механизм  $S_N1$  разрыва связи с образованием урацилат-аниона и АП-оксокарбениевого катиона [7, 11]. Уходящая группа в переходном состоянии стабилизируется за счет образования сильной водородной связи  $O^2[Ura]...N\delta 1[His268]$  (далее нумерация аминокислотных остатков соответствует белкам человека, если не оговорено иное), а оксокарбениевый катион – электростатическими взаимодействиями с Asp145 и фосфатами ДНК [12–15]. Была даже выдвинута гипотеза, что пространственная конфигурация зарядов фосфатов в комплексе с UNG, где ДНК изломана в точке повреждения на  $45^\circ$ , служит главным фактором снижения барьера реакции, а белок нужен лишь для придания ДНК этой особой конформации [12]. Важную роль играет вторая межнуклеозидная фосфатная группа с 3'-стороны от повреждения, связывание которой индуцирует переход ДНК в предкаталитическую конформацию [16]. Наблюдаемое в структуре стэкинг-взаимодействие Ura и остатка Phe158, вероятно, не оказывает влияния на скорость разрыва связи [17, 18]. Завершает реакцию атака по атому C1' молекулой воды, активированной взаимодействием с His148, который выступает как основание [15, 19, 20]. При этом образуется  $\alpha$ -аномер АП-сайта, т.е. происходит обращение конфигурации при центре C1'. На основании структуры в качестве фактора дестабилизации основного состояния предлагалась пирамидализация атома N1 [17], но этот вариант не согласуется с данными спектроскопии комбинационного рассеяния в области, чувствительной к планарной структуре пиримидинов [21].

**Алкилпурин-ДНК-гликозилазы.** Алкилирование пуриновых оснований по положениям N3 или N7 происходит главным образом при утечке электрофильных групп из метаболических путей, сопряженных с переносом одноуглеродных фрагментов. Структуры алкилпурин-ДНК-гликозилаз высших эукариот и прокариот совершенно различны: белок MPG человека имеет укладку, подобную С-концевому домену формилметионин-тРНК<sup>Met</sup>-формилтрансферазы (FMT-C-like), бактериальные белки AlkA и MagIII (отсутствующий у *E. coli*) принадлежат к суперсемейству HhH. Бактериальную гликозилазу Tag некоторые исследователи рассматривают как периферийный член этого суперсемейства,

а другие – как белок уникальной структуры. Несмотря на такое структурное разнообразие, основные субстраты всех этих ферментов – 3-метиладенин (3-mAde) и 7-метилгуанин в ДНК. Поскольку эти основания положительно заряжены, соответствующие dN сами по себе нестабильны и в водном растворе гидролизуются с характерным временем в десятки – сотни минут. Тем не менее, ДНК-гликозилазы ускоряют этот процесс на 1–2 порядка. Кроме того, они, за исключением Tag, удаляют из ДНК нейтральные основания 1,N<sup>6</sup>-этенoadенин ( $\epsilon$ Ade) и гипоксантин (Hyp). При этом профили pH-зависимости  $k_{кат}$  реакции для положительно заряженных оснований имеют сигмоидальную форму, а для нейтральных – колоколообразную, что указывает на необходимость протонирования последних для катализа [22]. На основании структурных и расчетных данных в качестве акцептора протона был предложен атом N7 азотистого основания, а в качестве донора – молекула воды [23–26]. Остается, однако, неясным, происходит ли при этом полное протонирование или образуется сильная водородная связь [23, 24, 26]. Роль нуклеофила играет молекула воды, активированная взаимодействием с карбоксильной группой остатка Glu125. В отличие от UNG, для алкилпурин-ДНК-гликозилаз был предложен механизм  $S_N2$ , но лишь на основании моделирования [26, 27].

Анализ методом QM/MM показывает, что энергия стэкинга 3-mAde,  $\epsilon$ Ade и Hyp с ароматическими остатками активного центра MPG, AlkA и MagIII значительно выше, чем у Ade и других канонических оснований, но при этом высота барьера реакции зависит от стэкинга только для нейтральных субстратных оснований [26, 28, 29]. Это позволило выдвинуть предположение о решающей роли стэкинга в стабилизации любых оснований в активном центре алкилпурин-ДНК-гликозилаз и в активации нейтральных оснований. Нормальные пуриновые основания в активном центре также связываются, но вызывают реорганизацию водной сети и сдвиг нуклеофильной молекулы воды из выгодного для атаки положения [27, 30]. Тем не менее, MPG и AlkA – единственные ДНК-гликозилазы, способные удалять неповрежденные основания, хотя и с очень низкой эффективностью [31].

**8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы.** 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы бактерий (Fpg) и эукариот (OGG1) принадлежат к разным структурным классам: OGG1 относится к суперсемейству

NhH, а Fpg содержит ДНК-связывающий мотив «спираль – два поворота – спираль» (H2TH), элемент, определяющий свое собственное структурное суперсемейство. Как и в обсуждавшихся выше случаях, разница в структурах не мешает Fpg и OGG1 иметь почти идентичную субстратную специфичность – оба фермента удаляют из ДНК основания *охоGua* и формадинопиридиновые производные *Gua* и *Ade*. В отличие от урацил- и алкилпуринов-ДНК-гликозилаз, Fpg и OGG1 обладают АП-лиазной активностью и используют в качестве нуклеофила аминокетильную группу белка, однако у OGG1 это первичная аминокетильная группа Lys249, а у Fpg – вторичная аминокетильная группа N-концевого Pro1. Как следствие, механизм катализа этими ферментами сложнее, чем у монофункциональных гликозилаз.

Для нуклеофильной атаки аминокетильная группа должна быть депротонирована. Как у OGG1, так и у Fpg вблизи от каталитического нуклеофила находится абсолютно консервативный кислотный остаток (Asp268 в OGG1, Glu2 в Fpg). Расчеты состояний ионизации показывают, что в микроокружении активного центра Fpg  $pK_a$  аминокетильной группы смещен на 1,5–2 ед. pH вниз, а  $pK_a$  карбоксильной группы – на несколько единиц вверх [32]. Аналогичная ситуация наблюдается для белка DenV фага T4 – еще одной ДНК-гликозилазы с нуклеофильной N-концевой аминокетильной группой (в данном случае Thr1) [33]. Более того, депротонированная карбоксильная группа находится в структуре поблизости от O4' и хорошо подходит для переноса протона на этот атом. В отличие от других гликозилаз, где уход основания облегчается его депротонированием или образованием сильной водородной связи, структурные и расчетные данные для Fpg и OGG1 указывают на депротонирование O4' как способ инициации реакции [34–37]. Расчеты методами QM и QM/MM, по крайней мере в случае OGG1, противоречат прямому депротонированию Lys249 с участием Asp268 [38] и поддерживают участие молекул воды в переносе протона [39]. В одной из альтернативных моделей в качестве акцептора протона выступает атом N3 *охоGua*, что одновременно активирует нуклеофил и делает *охоGua* хорошей уходящей группой [38, 39]. Однако такой механизм слабо согласуется с последующим  $\beta$ -элиминированием (см. ниже), поскольку *охоGua* участвует в нем как основание, что было бы затруднено при его депротонировании. Еще одна возможная альтернатива для OGG1 состоит в активации Lys249 остатком Cys253, который, согласно расчетам, находится

в активном центре в виде тиолат-аниона [40]. Вопрос о степени диссоциативности переходного состояния в случае Fpg и OGG1 остается открытым. В отсутствие прямых экспериментальных данных разные системы, моделированные с помощью QM и QM/MM, позволяют получить более низкие величины барьера как для механизма  $S_N1$  [38, 41–43], так и для для механизма  $S_N2$ , который выглядит предпочтительнее в QM/MM-моделях [39, 44, 45]. Структурные и молекулярно-динамические данные указывают на то, что ориентация нуклеофила в активных центрах обоих ферментов совместима только с направлением атаки C1'–N9, но не с направлением C1'–O4' [32, 46]. Примечательно, что после разрыва N-гликозидной связи *охоGua* в виде аниона некоторое время удерживается в активном центре и выступает как основание в реакции  $\beta$ -элиминирования, отрывая протон *про-S* от атома C2' [44, 47].

Стабильность N-гликозидной связи в свободном *охоGua* даже выше, чем в *dGua* [48]. Однако при сравнении энергии разрыва N-гликозидной связи методом QM *охоGua* показывает несколько более низкий барьер, чем *dGua* [49]. Интересно, что в обоих случаях остатки Lys и Pro оказываются менее активными нуклеофилами, чем ион  $OH^-$  или вода, активированная карбоксильной группой, в связи с чем было выдвинуто предположение, что на самом деле в роли нуклеофила в гликозилазной реакции выступает молекула воды, а ковалентный интермедиат образуется позже, уже с АП-сайтом [44, 49].

Еще одним спорным вопросом остается конформация *охоGua* в предкаталитическом состоянии. В ДНК *охоGua*, как и *dGua*, существует в *анти*-конформации, но в отсутствие канонических уотсон-криковских связей переходит в *син*-конформацию из-за невыгодных стерических взаимодействий атома O<sup>8</sup> с 5'-фосфатом. Во всех экспериментально определенных структурах комплексов OGG1–ДНК *охоGua* находится в *анти*-конформации, и только в ней реакция может протекать [50]. В случае Fpg в структурах наблюдается почти весь диапазон конформаций от *син* до *анти*. Молекулярно-динамическое моделирование показывает более высокую стабильность *анти*-конформации и дает основание предполагать, что *син*-конформация, наблюдаемая в некоторых структурах, представляет собой артефакт, вызванный аминокетильной заменой E2Q, введенной с целью инактивировать фермент для кристаллизации [32, 51]. С другой стороны, вычисления QM и

QM/MM показывают, что угол  $\chi$  практически не оказывает влияния на высоту энергетического барьера при разрыве связи в Frg [49, 50, 52, 53].

**Аденин-ДНК-гликозилазы.** В отличие от большинства ДНК-гликозилаз, монофункциональные ферменты MutY бактерий и MUTYH эукариот (суперсемейство HhH) удаляют из ДНК не поврежденное, а нормальное основание – Ade из пар dAdo:oxodGuo. На основании структур комплекса MutY из *Geobacillus stearothermophilus* с ДНК, кинетического изотопного эффекта и моделирования QM/MM первоначально был предложен механизм  $S_N1$ , в котором остаток Glu43 протонирует уходящий Ade по положению N7, а абсолютно консервативный остаток Asp144 (аналог Asp268 в OGG1) стабилизирует положительный заряд, развивающийся на дезоксирибозе [54, 55]. Однако ряд структур, имитирующих интермедиаты реакции, в совокупности с определением стереохимии продуктов их метанолиза и кинетики высвобождения продуктов реакции недавно позволили предложить принципиально новый вариант механизма  $S_N1$ , ранее вообще не рассматривавшийся для ДНК-гликозилаз [56–58]. Согласно этому варианту, фермент быстро высвобождает удаленное основание, но остается связанным с ДНК в ковалентном ацилокси-конъюгате с Asp144, который

затем атакуется молекулой воды с противоположной стороны дезоксирибозного кольца (рисунк, В). Таким образом, в АП-продукте сохраняется  $\beta$ -конфигурация аномерного центра. Анализ координаты реакции методом QM/MM поддерживает возможность такого процесса [59]. Аналогичный механизм предлагался для MBD4 исключительно на основании структурных данных [60], однако установленные позднее структуры более высокого разрешения однозначно показывают отсутствие ковалентной связи и  $\alpha$ -конфигурацию АП-сайта [61].

Исследования последних двух десятилетий выявили удивительное разнообразие стратегий, используемых ДНК-гликозилазами для катализа. Сравнительно невысокая стабильность N-гликозидной связи в ДНК приводит к тому, что для большинства поврежденных dN нуклеофильное замещение может легко протекать и по механизму  $S_N1$ , и по механизму  $S_N2$  [62], что сделало возможной независимую эволюцию катализа этой реакции ферментами на основе разных структурных укладок. Понимание механизма действия ДНК-гликозилаз открывает путь к получению их ингибиторов для борьбы с онкологическими и инфекционными заболеваниями, а также к дизайну новых вариантов гликозилаз для генетических технологий.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zharkov D.O. // Cell. Mol. Life Sci. 2008. Vol. 65. N 10. P. 1544.
2. Hindi N.N., Elsakrmy N., Ramotar D. // Cell. Mol. Life Sci. 2021. Vol. 78. N 24. P. 7943.
3. Paz-Elizur T., Sevilya Z., Leitner-Dagan Y., Elinger D., Roisman L.C., Livneh Z. // Cancer Lett. 2008. Vol. 266. N 1. P. 60.
4. Mechetin G.V., Endutkin A.V., Diatlova E.A., Zharkov D.O. // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21. N 9. 3118.
5. Rallapalli K.L., Komor A.C. // Annu. Rev. Biochem. 2023. Vol. 92. P. 43.
6. Dodson M.L., Michaels M.L., Lloyd R.S. // J. Biol. Chem. 1994. Vol. 269. N 52. P. 32709.
7. Stivers J.T., Jiang Y.L. // Chem. Rev. 2003. Vol. 103. N 7. P. 2729.
8. Berti P.J., McCann J.A.B. // Chem. Rev. 2006. Vol. 106. N 2. P. 506.
9. Drohat A.C., Maiti A. // Org. Biomol. Chem. 2014. Vol. 12. N 42. P. 8367.
10. Hagen L., Peña-Díaz J., Kavli B., Otterlei M., Slupphaug G., Krokan H.E. // Exp. Cell Res. 2006. Vol. 312. N 14. P. 2666.
11. Stivers J.T., Drohat A.C. // Arch. Biochem. Biophys. 2001. Vol. 396. N 1. P. 1.
12. Dinner A.R., Blackburn G.M., Karplus M. // Nature. 2001. Vol. 413. N 6857. P. 752.
13. Bianchet M.A., Seiple L.A., Jiang Y.L., Ichikawa Y., Amzel L.M., Stivers J.T. // Biochemistry. 2003. Vol. 42. N 43. P. 12455.
14. Jiang Y.L., Ichikawa Y., Song F., Stivers J.T. // Biochemistry. 2003. Vol. 42. N 7. P. 1922.
15. Parker J.B., Stivers J.T. // Biochemistry. 2008. Vol. 47. N 33. P. 8614.
16. Jiang Y.L., Stivers J.T. // Biochemistry. 2001. Vol. 40. N 25. P. 7710.
17. Parikh S.S., Walcher G., Jones G.D., Slupphaug G., Krokan H.E., Blackburn G.M., Tainer J.A. // Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A. 2000. Vol. 97. N 10. P. 5083.
18. Kellie J.L., Navarro-Whyte L., Carvey M.T., Wetmore S.D. // J. Phys. Chem. B. 2012. Vol. 116. N 8. P. 2622.
19. Przybylski J.L., Wetmore S.D. // Biochemistry. 2011. Vol. 50. N 19. P. 4218.
20. Naydenova E., Roßbach S., Ochsenfeld C. // J. Chem. Theory Comput. 2019. Vol. 15. N 8. P. 4344.

21. Dong J., Drohat A.C., Stivers J.T., Pankiewicz K.W., Carey P.R. // *Biochemistry*. 2000. Vol. 39. N 43. P. 13241.
22. O'Brien P.J., Ellenberger T. // *Biochemistry*. 2003. Vol. 42. N 42. P. 12418.
23. Sun X., Lee J.K. // *J. Org. Chem.* 2007. Vol. 72. N 17. P. 6548.
24. Liu M., Xu M., Lee J.K. // *J. Org. Chem.* 2008. Vol. 73. N 15. P. 5907.
25. Lingaraju G.M., Davis C.A., Setser J.W., Samson L.D., Drennan C.L. // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286. N 15. P. 13205.
26. Rutledge L.R., Wetmore S.D. // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. Vol. 133. N 40. P. 16258.
27. Lenz S.A.P., Wetmore S.D. // *J. Phys. Chem. B*. 2017. Vol. 121. N 49. P. 11096.
28. Cao C., Kwon K., Jiang Y.L., Drohat A.C., Stivers J.T. // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. N 48. P. 48012.
29. Rutledge L.R., Campbell-Verduyn L.S., Hunter K.C., Wetmore S.D. // *J. Phys. Chem. B*. 2006. Vol. 110. N 39. P. 19652.
30. Lenz S.A.P., Wetmore S.D. // *Biochemistry*. 2016. Vol. 55. N 5. P. 798.
31. Berdal K.G., Johansen R.F., Seeberg E. // *EMBO J*. 1998. Vol. 17. N 2. P. 363.
32. Popov A.V., Endutkin A.V., Vorobjev Yu.N., Zharkov D.O. // *BMC Struct. Biol.* 2017. Vol. 17. 5.
33. Fuxreiter M., Warshel A., Osman R. // *Biochemistry*. 1999. Vol. 38. N 30. P. 9577.
34. Zharkov D.O., Shoham G., Grollman A.P. // *DNA Repair*. 2003. Vol. 2. N 8. P. 839.
35. Sadeghian K., Flaig D., Blank I.D., Schneider S., Strasser R., Stathis D., Winnacker M., Carell T., Ochsenfeld C. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014. Vol. 53. N 38. P. 10044.
36. Blank I.D., Sadeghian K., Ochsenfeld C. // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. 10369.
37. Sadeghian K., Ochsenfeld C. // *J. Am. Chem. Soc.* 2015. Vol. 137. N 31. P. 9824.
38. Calvaresi M., Bottoni A., Garavelli M. // *J. Phys. Chem. B*. 2007. Vol. 111. N 23. P. 6557.
39. Kellie J.L., Wilson K.A., Wetmore S.D. // *J. Phys. Chem. B*. 2015. Vol. 119. N 25. P. 8013.
40. Banerjee A., Yang W., Karplus M., Verdine G.L. // *Nature*. 2005. Vol. 434. N 7033. P. 612.
41. Schyman P., Danielsson J., Pinak M., Laaksonen A. // *J. Phys. Chem. A*. 2005. V. 109. N 8. P. 1713.
42. Zheng Y., Xue Y., Yan G.S. // *J. Mol. Struct. (Theochem)*. 2008. Vol. 860. N 1-3. P. 52.
43. Šebera J., Trantírek L., Tanaka Y., Sychrovský V. // *J. Phys. Chem. B*. 2012. Vol. 116. N 41. P. 12535.
44. Kellie J.L., Wetmore S.D. // *J. Phys. Chem. B*. 2012. Vol. 116. N 35. P. 10786.
45. Sowlati-Hashjin S., Wetmore S.D. // *J. Phys. Chem. B*. 2014. Vol. 118. N 50. P. 14566.
46. Попов А.В., Юдкина А.В., Воробьев Ю.Н., Жарков Д.О. // *Биохимия*. 2020. Т. 85. № 2. С. 225.
47. Fromme J.C., Bruner S.D., Yang W., Karplus M., Verdine G.L. // *Nat. Struct. Biol.* 2003. Vol. 10. N 3. P. 204.
48. Bialkowski K., Cysewski P., Olinski R. // *Z. Naturforsch. C*. 1996. Vol. 51. N 1-2. P. 119.
49. Shim E.J., Przybylski J.L., Wetmore S.D. // *J. Phys. Chem. B*. 2010. Vol. 114. N 6. P. 2319.
50. Sowlati-Hashjin S., Wetmore S.D. // *Biochemistry*. 2018. Vol. 57. N 7. P. 1144.
51. Song K., Hornak V., de los Santos C., Grollman A.P., Simmerling C. // *Biochemistry*. 2006. Vol. 45. N 36. P. 10886.
52. Sowlati-Hashjin S., Wetmore S.D. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2015. Vol. 17. N 38. P. 24696.
53. Kreppel A., Blank I.D., Ochsenfeld C. // *J. Am. Chem. Soc.* 2018. Vol. 140. N 13. P. 4522.
54. McCann J.A.B., Berti P.J. // *J. Am. Chem. Soc.* 2008. Vol. 130. N 17. P. 5789.
55. Kellie J.L., Wilson K.A., Wetmore S.D. // *Biochemistry*. 2013. Vol. 52. N 48. P. 8753.
56. McCann J.A.B., Berti P.J. // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. N 32. P. 29587.
57. Woods R.D., O'Shea V.L., Chu A., Cao S., Richards J.L., Horvath M.P., David S.S. // *Nucleic Acids Res.* 2016. Vol. 44. N 2. P. 801.
58. Demir M., Russelburg L.P., Lin W.-J., Trasviña-Arenas C.H., Huang B., Yuen P.K., Horvath M.P., David S.S. // *Nucleic Acids Res.* 2023. Vol. 51. N 3. P. 1034.
59. Nikkel D.J., Wetmore S.D. // *J. Am. Chem. Soc.* 2023. Vol. 145. N 24. P. 13114.
60. Hashimoto H., Zhang X., Cheng X. // *Nucleic Acids Res.* 2012. Vol. 40. N 17. P. 8276.
61. Pidugu L.S., Bright H., Lin W.-J., Majumdar C., Van Ostrand R.P., David S.S., Pozharski E., Drohat A.C. // *J. Mol. Biol.* 2021. Vol. 433. N 15. 167097.
62. Lenz S.A.P., Kellie J.L., Wetmore S.D. // *J. Phys. Chem. B*. 2015. Vol. 119. N 51. P. 15601.
63. Aravind L., Koonin E.V. // *Genome Biol.* 2000. Vol. 1. N 4. research0007.
64. Doherty A.J., Serpell L.C., Ponting C.P. // *Nucleic Acids Res.* 1996. Vol. 24. N 13. P. 2488.
65. Wyatt M.D., Allan J.M., Lau A.Y., Ellenberger T.E., Samson L.D. // *Bioessays*. 1999. Vol. 21. N 8. P. 668.
66. Morikawa K., Matsumoto O., Tsujimoto M., Katayanagi K., Ariyoshi M., Doi T., Ikehara M., Inaoka T., Ohtsuka E. // *Science*. 1992. Vol. 256. N 5056. P. 523.
67. Shi R., Shen X.-X., Rokas A., Eichman B.F. // *Bioessays*. 2018. Vol. 40. N 11. 1800133.
68. Bradley N.P., Wahl K.L., Steenwyk J.L., Rokas A., Eichman B.F. // *MBio*. 2022. Vol. 13. N 2. e0329721.
69. Kojima K.K., Kobayashi I. // *DNA Res.* 2023. Vol. 30. N 4. dsad009.

### **Информация об авторах**

Антон Валентинович Ендуткин – ст. науч. сотр. лаборатории геномной и белковой инженерии ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, канд. хим. наук (aend@niboch.nsc.ru; ORCID: 0000-0002-3647-6591);

Дмитрий Олегович Жарков – зав. лабораторией геномной и белковой инженерии ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, докт. биол. наук, чл.-корр. РАН (dzharkov@niboch.nsc.ru; ORCID: 0000-0001-5013-0194).

### **Соблюдение этических стандартов**

В данной работе отсутствуют исследования человека и животных.

### **Вклад авторов**

Оба автора внесли равный вклад в подготовку публикации.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 30.10.2023;  
одобрена после рецензирования 12.11.2023;  
принята к публикации 14.11.2023