

哺乳动物跨损伤 DNA 聚合酶 Pol κ 研究进展*

吕钢娜¹⁾ 唐铁山²⁾ 郭彩霞^{1)**}

⁽¹⁾ 基因组科学及信息重点实验室, 中国科学院北京基因组研究所, 北京 100029;

⁽²⁾ 生物膜与膜生物工程国家重点实验室, 中国科学院动物研究所, 北京 100101)

摘要 跨损伤 DNA 合成(translesion DNA synthesis, TLS)是细胞应答 DNA 损伤时的一种耐受机制, 它利用特异的低保真度的 DNA 聚合酶直接在损伤的对面合成 DNA, 使复制得以延续. TLS 分为无错旁路和易错旁路两种途径, 其中易错旁路途径是 DNA 损伤诱发基因组突变的主要机制. 另外 TLS 也与肿瘤细胞耐药性相关. 在体内执行 TLS 功能的 DNA 聚合酶主要是 DNA 聚合酶 Y 家族的成员, 其中包括聚合酶 kappa (Pol κ). 就 TLS 的特性, 哺乳动物 Pol κ 的结构及催化活性、表达及调控、蛋白质相互作用及其在 TLS 中可能的调控机制和体内功能等方面做一阐述.

关键词 跨损伤 DNA 合成, Pol κ , 突变产生

学科分类号 Q2, Q7, R73

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00353

生物体的细胞总是受到内源或外源环境中各种损伤因子的影响, 引起基因组 DNA 损伤. 虽然机体自身可以通过多种 DNA 损伤监控和修复机制发现并修复损伤部位来维持基因组的稳定性, 然而总有一些 DNA 损伤逃脱修复机制的监控, 阻碍 DNA 复制. 为了避免 DNA 复制叉被破坏, 进而导致产生更具危害性的 DNA 双链断裂以及细胞死亡, DNA 损伤耐受(DNA damage tolerance)机制被启动^[1-3]. 其中, 跨损伤 DNA 合成(translesion DNA synthesis, TLS)利用特异的低保真度的 DNA 聚合酶直接在损伤的对面合成 DNA, 使复制得以延续. 作为一种对损伤的应激反应, 该途径可以使遭受损伤的细胞存活, 但同时也会促进突变的产生. TLS 中所用的特殊的 DNA 聚合酶被称为跨损伤 DNA 聚合酶. 目前在哺乳动物细胞中已发现大约 15 种不同的跨损伤 DNA 聚合酶, 其中主要的聚合酶属于 DNA 聚合酶 Y 家族^[1,4]. 与复制性 DNA 聚合酶相比, 跨损伤 DNA 聚合酶都没有 3'~5'核酸外切酶的校正功能, 并且在体外复制未损伤 DNA 的保真度低, 延伸能力差. 跨损伤 DNA 聚合酶 Pol κ 是 Y 家族聚合酶中一个重要的成员. 尽管目前人们对 Pol κ 在细菌中的同源物 DinB 进行了深入细致的研究, 对真核生物 Pol κ 的功能和调控机制

还知之甚少. 本文就 TLS 的特性, 哺乳动物聚合酶 Pol κ 的结构及催化活性、表达及调控、蛋白质相互作用及其在 TLS 中可能的调控机制和体内功能等方面做一详细阐述.

1 跨损伤 DNA 合成

跨损伤 DNA 合成又称损伤旁路(lesion bypass), 是指 DNA 在受到损伤后, 复制性 DNA 聚合酶复合体就会在损伤处停顿下来, 由跨损伤聚合酶置换受阻的复制性聚合酶, 以发生损伤的 DNA 为模板掺入特定的碱基而使 DNA 复制绕过损伤继续合成^[1,4]. TLS 分为无错旁路(error-free bypass)和易错旁路(error-prone bypass)两种方式. 无错旁路途径主要是在损伤的模板对侧掺入正确的核苷酸, 体外研究发现, 部分跨损伤聚合酶对特定的损伤类型具有识别能力, 并精确地掺入核苷酸而不引入突变, 如 Pol η 能正确跨越环丁烷嘧啶二聚体(CPD)损伤^[5-7], Pol κ 能正确越过 B[a]P-N2-dG (benzo[a]pyrene-N2-dG)损伤^[8]. 而另外的多数情况下, 跨损伤聚合酶介导

* 国家自然科学基金资助项目(30970588, 30970931).

** 通讯联系人.

Tel: 010-82995393, Fax: 010-82995401, E-mail: guocx@big.ac.cn

收稿日期: 2010-07-05, 接受日期: 2010-08-23

易错旁路途径, 即识别多种损伤类型, 并在损伤的模板对侧掺入错误的核苷酸, 这种方式可使细胞暂时耐受损伤而存活下来, 但会引发基因突变. 因此, 易错损伤旁路途径是 DNA 损伤诱导细胞基因组突变的主要机制. 由于基因组的不稳定性与癌症发生密切相关, 研究 TLS 聚合酶的调控机理将对预防癌症发生提供十分重要的理论基础. 另外由于 TLS 能使细胞耐受 DNA 损伤, 降低肿瘤细胞对化疗的敏感性, 其后果往往导致产生肿瘤耐药性. 因此, 探讨 TLS 聚合酶在 DNA 损伤反应中的作用机制, 将对了解癌症发生发展机理、开发抑癌新手段提供重要的理论基础.

TLS 不仅能帮助 DNA 损伤后受阻的复制叉继续前进, 最近研究显示, 它还参与新复制链的 gap 填充, 保证基因组的完整性^[4]. TLS 的生物学意义主要是增强细胞对内外源各种 DNA 损伤剂杀伤作用的抵抗力和促进突变的产生. 前者对生命个体而言是有益的, 而后者发生需要区别对待. 若突变发生在体细胞则可能出现各种疾病表型, 而突变若是发生在生殖细胞, 则能够促进其进化和适应, 尤其在遗传毒性应激条件下, 这在医学上具有重要的意义.

2 Polk 结构及催化活性

2.1 POLK 基因及其编码蛋白的结构特性

Y 家族 DNA 聚合酶 Polk 是由 *POLK* 基因编码, 该基因与 *E. coli* 的 *DinB* 基因同源^[9]. 人类 *POLK* 定位于染色体 5q13 上^[9], 其编码氨基酸序列不同于它的同源物 PolIV (*DinB* 基因的产物) 和 DNA 聚合酶 4 (Dpo4) (*sulfolobus solfataricus*), N 端多出 100 个氨基酸, 包含一个独特的结构域(N-clasp), 此结构域在真核生物 Polk 蛋白中高度保守, 是 Polk 执行催化作用时必不可少的结构^[10]. 与其他 Y 家族 DNA 聚合酶的晶体结构类似, Polk 的催化活性区域包括手指域、拇指域、手掌及小指域(little finger or polymerase associated domain, LF 或 PAD). 当 Polk 复制 DNA 时, “N-clasp” 能增强手指域、拇指域、手掌及小指域与 DNA 作用, 使 DNA 上模板 / 引物区域几乎完全被 Polk 催化中心包裹住, 使其热力学稳定性增强. Polk 的 C 端除了具有保守的 PIP 盒(PCNA-interacting peptide box) 之外, 还具有一个核定位信号(nuclear localization signal, NLS) 和两个泛素结合锌指结构域(ubiquitin binding zinc-fingers, UBZs)(图 1).

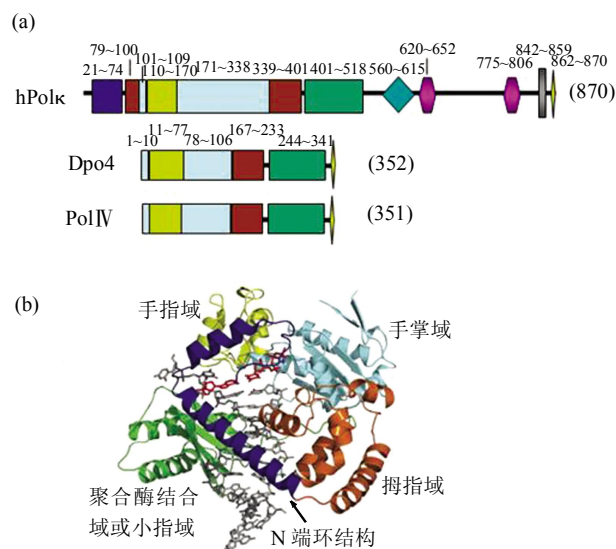


Fig. 1 The structure of polymerase kappa

图 1 Polk 的结构区域

(a) 人源 Polk、Dpo4 与 PolIV 的结构域. ■: 拇指域(Thumb domain); ■: 手指域(Finger domain); ◆: Rev1 作用区(Rev1 interaction region); ■: N 端环结构(N-clasp); ■: 聚合酶结合域或小指域(PAD domain or LF); ■: 核定位信号(Nuclear localization signal, NLS); ■: 泛素结合结构域(UBZ); ■: 手掌域(Palm domain); ■: PCNA 作用区或 β 滑动夹作用区(PIP or BIP). (b) 人源 Polk 催化中心与 DNA 模板 / 引物三元络合物晶体结构示意图^[10]. 手指域、拇指域、手掌及小指域、N-clasp 的颜色标记同(a).

2.2 Polk 的催化活性

在体外 Polk 能够识别并跨越一系列不同类型的损伤, 如脱碱基位点(AP 位点)、被雌激素修饰的鸟嘌呤、被 N-乙酰氨基修饰的鸟嘌呤以及 thymine glycol(胸腺嘧啶乙二醇)等^[11](表 1). 体内实验也证实 Polk 与另一具有跨损伤合成作用的 B 家族 DNA 聚合酶 Polζ 协同作用来正确地跨越模板上 BPDE-dG 损伤^[7]. 而当损伤模板含有 AP 位点时, Polk 体外催化合成的产物常比未损伤模板的产物短一个核苷酸^[8]. 值得注意的是, 体外实验显示 Polk 不能在某些损伤类型的对侧插入和 / 或延伸核苷酸, 如 UV 照射产生的损伤如 CPDs 或 6,4 光聚物, 顺铂诱导的链间交联以及 6-氧甲基鸟苷(O⁶-MeG)等. 然而, 应用含有损伤的 gapped-plasmid 分析细胞内的 TLS 活性时发现, Polk 与 Polζ 协同作用, 在 CPD 和顺铂 -GG(一种链内加合物)的对侧引入错误的核苷酸完成 TLS^[7, 12]. 目前还不清楚为什么 Polk 能够在体内参与跨越这些损伤而在体外却不行, 推测可能是源于来自体内的其他

调节因子或翻译后修饰改变了 Polk 的催化活性。与 Pol ζ 类似, Polk 在体外能够有效地利用错配的引物末端继续合成一段序列, 因此 Polk 可能还具有 TLS 聚合酶两步反应模型中延伸酶的作用^[13]。此外, Polk 还能催化 8- 氧鸟苷(8-oxo-dGTP)整合到 DNA 模板上 dA 的对侧, Katafuchi 等^[14]最新研究发现, 位于 Polk 催化活性位点的 Tyr112 对引导 8- 氧鸟苷错误掺入到 dA 的对侧具有促进作用, 从而诱发 A $\rightarrow$ C 突变。体外研究还显示 Polk 的 TLS 催化活性会被 PCNA/RFC/RPA 复合体增强, 但它的持续合成能力(processivity)并不会显著增加^[15]。除了在 TLS 中发挥作用外, 最近有研究表明 Polk 也能通过核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)途径修复紫外线照射引起的 DNA 损伤^[16]。

Table 1 The DNA base damages bypassed by Polk *in vitro* and *in vivo*

表 1 目前已知的 Polk 能跨越的主要 DNA 损伤类型

体外(<i>in vitro</i>)	体内(<i>in vivo</i>)
N ² dG-acetylaminofluorene	N ² dG-benzo[a]pyrene
N ² dG-benzo[a]pyrene	Cisplatin-GG
N ² dG-acrolein derivatives	TT-CPD
N ² dG-estrogen adducts	
8-Oxoguanine	
Thymine glycol	
AP sites	
N ⁶ -ethenoadenine	
2'-Deoxyxanthosine	

3 POLK 基因表达及其调控

3.1 POLK 基因的表达

实验发现 Polk 广泛表达于人和小鼠多种组织中, 尤以睾丸中表达水平为最高, Polk 在精母细胞分裂的中期和后期表达, 这说明 Polk 在精子发生过程中可能扮演特殊角色^[18-20]。通过反转录 PCR 扩增睾丸组织中 POLK 基因的编码区, 发现了多种不同拼接的转录本(小鼠中为 11 种, 人类中为 5 种)^[18], 序列分析表明绝大多数转录本编码的肽段无 UBZs 结构域。推测这些转录产物可能对 POLK 基因的表达进行调控, 但其真正的生物学功能有待进一步探索。另外, Polk 的 mRNA 也在小鼠胚胎和成年动物的结直肠中高表达^[20]。此外, 还发现 Polk 的细胞特异性表达存在于成年小鼠肺支气管

上皮细胞、胃内膜细胞、卵巢黄体酮和幼体囊细胞、皮肤上皮细胞、眼角膜、视网膜、虹膜以及唾液腺中^[20]。但有关这种细胞特异性表达的生理学解释有待进一步研究去阐明。

3.2 POLK 基因表达水平的调控

对 POLK 表达的调控主要发生在转录水平上。在用 UV 照射或阿霉素(doxorubicin)处理后, 小鼠细胞中 POLK 的表达水平以 P53 依赖的方式被上调^[20], 但在人细胞中没有得到类似结果。小鼠 POLK 基因在睾丸中的表达受发育阶段调控, 并且在精子发生中使用了两个不同的转录起始位点, 而在其他组织中只利用其中一个转录起始位点^[19]。人的 POLK 在睾丸中的表达也只使用其中一个转录起始位点。人和小鼠的 POLK 基因启动子区都有两个芳香烃受体结合位点, 芳香族的复合物如苯并[a]芘(B[a]P)或二氧杂芑(dioxin)能通过对受体活化来增强 POLK 的表达^[22]。有实验证实, BPDE 处理或 UV-B 照射处理后细胞中 Polk 的表达量升高^[21]。另外抑制细胞的组蛋白去乙酰化能显著增强 POLK 的转录, 而去甲基化处理基本不影响 POLK 的表达^[22]。进一步研究发现定位于 POLK 基因启动子区的激活蛋白 1(stimulating protein 1, SP1)元件和环化 AMP 反应元件参与调控 POLK 的转录激活^[22]。由此可见, POLK 的表达受到多种因素的调节, 并且具有物种特异性。

4 Polk 的作用伙伴及其参与 TLS 的可能调控机制

由于 Polk 在复制未损伤模板时保真性大大降低, 因此 Polk 参与 TLS 的过程需要被精确调控来避免严重的突变损害。目前研究表明蛋白质-蛋白质相互作用以及蛋白质翻译后修饰在其中起重要作用^[1]。哺乳动物细胞中 Polk 可以通过其保守的 PIP box 与 PCNA 结合^[15], 最近研究显示 Polk C 端有两个新的泛素结合域 UBZs^[21, 23], 其功能可能是调节泛素与 Polk 间相互作用并且影响 Polk 的单泛素化, UBZs 还可以使 Polk 与单泛素化的 PCNA 结合力比未泛素化的 PCNA 更强^[21]。另外有报道称, 裂殖酵母(*S. pombe*)中 Polk 可以与 DNA 损伤检测点 Rad9-Rad1-Hus1 复合体的 Hus1 和 Rad1 发生相互作用^[24], 不过该相互作用在哺乳动物中似乎不保守^[25]。目前认为 Polk 与 PCNA 相互作用以及 Polk 的泛素化修饰对 Polk 介导的 TLS 过程有重要调控作用^[1]。此外, 研究发现 Polk_{560~615} 区段可与

REV1 上高度保守的 C 端区域结合^[26-27]. 对 Polk₅₆₀₋₆₁₅ 进行氨基酸序列分析显示, 一个新的包含两个苯丙氨酸残基(FF567~568)的结构域可以与 REV1 的 C 端结合^[28], 结合其他两个与 REV1 相互作用的 Y-家族聚合酶 eta 和 iota 的结果, 该 REV1 结合域的氨基酸一致序列通常表示为 xxx-FF-yyyy(其中 x 代表任意一种氨基酸, y 代表除了 Pro 以外的任意一种氨基酸).

在正常情况下, Polk 主要在细胞核内弥散分布, 经过 UV 照射或 BPDE 处理细胞后, 散布在核内的 Polk 会聚集到阻滞的复制叉处形成 foci^[1, 21, 29]. Polk 的 UBZs 是损伤后 foci 形成所必需的^[21]. 另外, Polk 的 PIP 盒和位于 C 端的 NLS 也是损伤后 foci 形成必需的^[29]. 这种调控方式同样存在于其他 Y 家族聚合酶的 foci 形成过程中^[1]. 然而, 与其他 Y 家族 DNA 聚合酶相比, 人源的 Polk 应答外源损伤时产生的 foci 数量明显低下^[21, 29].

目前对于 Polk 如何被特异性地招募到阻滞的复制叉处, 以及与其他聚合酶如何发生转换 (switching), 跨损伤 DNA 合成完成后 Polk 如何及时离开复制叉还很不清楚, 还需要进一步深入的研究.

5 Polk 在体内的功能

迄今为止已建立了两种不同的 Polk 敲除小鼠模型^[30-31], 但都没有出现明显的表型变化. 尽管 Polk 在睾丸中大量表达, Polk 缺陷的小鼠仍然可以存活并且可育, 这似乎提示该基因是非必需的. 另外, Polk 缺陷的小鼠能进行正常的体细胞超突变(SHM)过程, 似乎揭示 Polk 不参与 SHM 过程^[30]. 然而最新研究表明, 当 Pol η 完全缺陷时, Polk 可以替代 Pol η 在 Ig 基因的 SHM 中发挥作用^[32]. 有意思的是 Polk 缺陷小鼠的生殖细胞(germline)和其他组织突变频率升高^[33], 这提示 Polk 在体内具有抗突变的作用. 另外, Friedberg 实验室还发现 Polk 缺陷小鼠的一些后代自发地出现各种病症, 这说明 Polk 的缺失导致了自发突变表型的产生.

Polk 功能缺陷导致小鼠细胞对 BPDE 处理非常敏感^[31, 33], 经 BPDE 损伤的 Polk 缺陷小鼠的胚胎干细胞(ES)染色体上 *HPRT* 位点的突变频率也显著增加^[31]. 与此相关的是发现一些接触或摄入稠环芳香烃类物质的结直肠癌患者肿瘤细胞中 Polk 表达水平明显降低^[22]. 除此之外, 有研究表明 Polk 特异性地参与 BPDE 诱导的 S 期检验点阻滞的恢

复^[35]. 这些证据都证实了 Polk 在特异性地跨越稠环类 DNA 损伤中具有重要作用. Polk 缺陷的小鼠胚胎干细胞和成纤维细胞还对 UV 照射和甲基甲磺酸盐具有中等程度的敏感性, 但对离子辐射处理不敏感^[30-31, 36].

Polk 过表达也会导致有害结果^[1]. 实验证明, 在小鼠细胞中过表达 Polk 会使其自发突变频率增加 10 倍^[37]. 另外, 在中国仓鼠卵巢细胞中异位过表达人源 Polk 则诱导细胞发生 DNA 断裂、同源重组、杂合性丢失以及染色体非整倍性增多等多种引发基因组不稳定性后果^[38], 在裸鼠中接种这些过表达细胞促进肿瘤发生. 因此, Polk 缺失或过表达都会引起自发突变的产生. 另外, Polk 的过表达还可能与肺癌的发生和神经胶质瘤的恶化相关^[39-40].

因此, 将 Polk 在体内表达量控制在合适的水平可能有助于癌症预防和治疗.

6 结束语

综上所述, Polk 在多种类型 DNA 损伤的 TLS 中起着重要的作用, PCNA、REV1 和其他一些因子可能调控着 Polk 的 TLS 功能. 对 Polk 及其相互作用因子的研究为揭示 TLS 的作用机制奠定了一定的基础, 随着研究发现, 越来越多的因子和信号通路 TLS 相关联, 新的问题也被不断地提出, 例如发现于睾丸组织中的多种转录本究竟有何生物学功能? Polk 是如何与复制性聚合酶发生转换的? TLS 完成后 Polk 是如何及时从复制叉处解离的? Polk 和其他 TLS 聚合酶之间的确切关系如何? Polk 的活性是如何受到泛素化和 / 或其他翻译后修饰的调节? Polk 介导的 TLS 与细胞周期及信号通路有何联系等等. 显然, Polk 所介导的 TLS 研究尚处于起步阶段, 要彻底揭示它在细胞内 DNA 损伤耐受中的作用机制还需要更深入的研究.

参 考 文 献

- [1] Guo C, Kosarek-Stancel J N, Tang T S, *et al.* Y-family DNA polymerases in mammalian cells. *Cell Mol Life Sci*, 2009, **66**(14): 2363-2381
- [2] Friedberg E C, Wagner R, Radman M. Specialized DNA polymerases, cellular survival, and the genesis of mutations. *Science*, 2002, **296**(5573): 1627-1630
- [3] Friedberg E C. Suffering in silence: the tolerance of DNA damage. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, **6**(12): 943-953
- [4] Waters L S, Minesinger B K, Wiltrout M E, *et al.* Eukaryotic translesion polymerases and their roles and regulation in DNA damage tolerance. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2009, **73**(1): 134-154

- [5] Johnson R E, Washington M T, Prakash S, *et al.* Fidelity of human DNA polymerase ϵ . *J Biol Chem*, 2000, **275**(11): 7447–7450
- [6] Johnson R E, Prakash S, Prakash L. Efficient bypass of a thymine-thymine dimer by yeast DNA polymerase δ . *Science*, 1999, **283**(5404): 1001–1004
- [7] Shachar S, Ziv O, Avkin S, *et al.* Two-polymerase mechanisms dictate error-free and error-prone translesion DNA synthesis in mammals. *Embo J*, 2009, **28**(4): 383–393
- [8] Zhang Y, Yuan F, Wu X, *et al.* Error-free and error-prone lesion bypass by human DNA polymerase κ *in vitro*. *Nucleic Acids Res*, 2000, **28**(21): 4138–4146
- [9] Gerlach V L, Aravind L, Gotway G, *et al.* Human and mouse homologs of *Escherichia coli* DinB (DNA polymerase IV), members of the UmuC/DinB superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**(21): 11922–11927
- [10] Jia L, Geacintov N E, Broyde S. The N-clasp of human DNA polymerase κ promotes blockage or error-free bypass of adenine- or guanine-benzo[a]pyrenyl lesions. *Nucleic Acids Res*, 2008, **36**(20): 6571–6584
- [11] Lone S, Townson S A, Uljon S N, *et al.* Human DNA polymerase κ encircles DNA: implications for mismatch extension and lesion bypass. *Mol Cell*, 2007, **25**(4): 601–614
- [12] Ziv O, Geacintov N, Nakajima S, *et al.* DNA polymerase ζ cooperates with polymerases κ and ι in translesion DNA synthesis across pyrimidine photodimers in cells from XPV patients. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(28): 11552–11557
- [13] Washington M T, Johnson R E, Prakash L, *et al.* Human DINB1-encoded DNA polymerase κ is a promiscuous extender of mispaired primer termini. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(4): 1910–1914
- [14] Katafuchi A, Sassa A, Niimi N, *et al.* Critical amino acids in human DNA polymerases ϵ and κ involved in erroneous incorporation of oxidized nucleotides. *Nucleic Acids Res*, 2010, **38**(3): 859–867
- [15] Haraeska L, Unk I, Johnson R E, *et al.* Stimulation of DNA synthesis activity of human DNA polymerase κ by PCNA. *Mol Cell Biol*, 2002, **22**(3): 784–791
- [16] Ogi T, Lehmann A R. The Y-family DNA polymerase κ (pol κ) functions in mammalian nucleotide-excision repair. *Nat Cell Biol*, 2006, **8**(6): 640–642
- [17] Ogi T, Limsirichaikul S, Overmeer R M, *et al.* Three DNA polymerases, recruited by different mechanisms, carry out NER repair synthesis in human cells. *Mol Cell*, 2010, **37**(5): 714–727
- [18] Guo C, Gao T, Confer N, *et al.* Multiple PolK (POLK) transcripts in mammalian testis. *DNA Repair (Amst)*, 2005, **4**(3): 397–402
- [19] Ogi T, Mimura J, Hikida M, *et al.* Expression of human and mouse genes encoding polkappa: testis-specific developmental regulation and AhR-dependent inducible transcription. *Genes Cells*, 2001, **6**(11): 943–953
- [20] Velasco-Miguel S, Richardson J A, Gerlach V L, *et al.* Constitutive and regulated expression of the mouse Dinb (Polkappa) gene encoding DNA polymerase κ . *DNA Repair (Amst)*, 2003, **2**(1): 91–106
- [21] Guo C, Tang T S, Bienko M, *et al.* Requirements for the interaction of mouse Polkappa with ubiquitin and its biological significance. *J Biol Chem*, 2008, **283**(8): 4658–4664
- [22] Lemée F, Bavoux C, Pillaire M J, *et al.* Characterization of promoter regulatory elements involved in downexpression of the DNA polymerase κ in colorectal cancer. *Oncogene*, 2007, **26**(23): 3387–3394
- [23] Bienko M, Green C M, Crosetto N, *et al.* Ubiquitin-binding domains in Y-family polymerases regulate translesion synthesis. *Science*, 2005, **310**(5755): 1821–1824
- [24] Kai M, Wang T S. Checkpoint activation regulates mutagenic translesion synthesis. *Genes Dev*, 2003, **17**(1): 64–76
- [25] Bi X, Barkley L R, Slater D M, *et al.* Rad18 regulates DNA polymerase κ and is required for recovery from S-phase checkpoint-mediated arrest. *Mol Cell Biol*, 2006, **26**(9): 3527–3540
- [26] Guo C, Fischhaber P L, Luk-Paszyc M J, *et al.* Mouse Rev1 protein interacts with multiple DNA polymerases involved in translesion DNA synthesis. *Embo J*, 2003, **22**(24): 6621–6630
- [27] Ohashi E, Murakumo Y, Kanjo N, *et al.* Interaction of hREV1 with three human Y-family DNA polymerases. *Genes Cells*, 2004, **9**(6): 523–531
- [28] Ohashi E, Hanafusa T, Kamei K, *et al.* Identification of a novel REV1-interacting motif necessary for DNA polymerase κ function. *Genes Cells*, 2009, **14**(2): 101–111
- [29] Ogi T, Kannouche P, Lehmann A R. Localisation of human Y-family DNA polymerase κ : relationship to PCNA foci. *J Cell Sci*, 2005, **118**(Pt 1): 129–136
- [30] Schenten D, Gerlach V L, Guo C, *et al.* DNA polymerase κ deficiency does not affect somatic hypermutation in mice. *Eur J Immunol*, 2002, **32**(11): 3152–3160
- [31] Ogi T, Shinkai Y, Tanaka K, *et al.* Polkappa protects mammalian cells against the lethal and mutagenic effects of benzo[a]pyrene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(24): 15548–15553
- [32] Faili A, Stary A, Delbos F, *et al.* A backup role of DNA polymerase κ in Ig gene hypermutation only takes place in the complete absence of DNA polymerase ϵ . *J Immunol*, 2009, **182** (10): 6353–6359
- [33] Stancel J N, McDaniel L D, Velasco S, *et al.* Polk mutant mice have a spontaneous mutator phenotype. *DNA Repair (Amst)*, 2009, **8**(12): 1355–1362
- [34] Burr K L, Velasco-Miguel S, Duvvuri V S, *et al.* Elevated mutation rates in the germline of Polkappa mutant male mice. *DNA Repair (Amst)*, 2006, **5**(7): 860–862
- [35] Bi X, Slater D M, Ohmori H, *et al.* DNA polymerase κ is specifically required for recovery from the benzo[a]pyrene-dihydrodiol epoxide (BPDE)-induced S-phase checkpoint. *J Biol Chem*, 2005, **280**(23): 22343–22355
- [36] Takenaka K, Ogi T, Okada T, *et al.* Involvement of vertebrate Polkappa in translesion DNA synthesis across DNA monoalkylation damage. *J Biol Chem*, 2006, **281**(4): 2000–2004
- [37] Ogi T, Ohashi E, Ohmori H. Mutagenesis by *Escherichia coli* DinB

- and its mammalian homolog Pol kappa. *Tanpakushitsu Kakusan Koso*, 2001, **46**(8 Suppl): 1155–1161
- [38] Bavoux C, Leopoldino A M, Bergoglio V, *et al.* Up-regulation of the error-prone DNA polymerase {kappa} promotes pleiotropic genetic alterations and tumorigenesis. *Cancer Res*, 2005, **65** (1): 325–330
- [39] 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**(7): 637–646
- [40] Wang H, Wu W, Wang H W, *et al.* Analysis of specialized DNA polymerases expression in human gliomas: association with prognostic significance. *Neuro Oncol*, 2010, **12**(7): 679–686

Advances of Study on Translesion DNA Synthesis Polymerase kappa in Mammalian Cells*

LÜ Ling-Na¹⁾, TANG Tie-Shan²⁾, GUO Cai-Xia^{1)**}

¹⁾ CAS Key Laboratory of Genome Sciences & Information, Beijing Institute of Genomics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100029, China;

²⁾ State Key Laboratory of Biomembrane and Membrane Biotechnology, Institute of Zoology, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Translesion DNA synthesis (TLS) is one mode of DNA damage tolerance in cells upon genotoxic agent treatments, which utilizes specialized low-fidelity DNA polymerases to traverse replication-blocking lesions. TLS can be classified into two categories: error-prone TLS and error-free TLS. Error-prone TLS is one of the fundamental mechanisms for genome mutagenesis. In addition, recent studies suggest that TLS is closely related to tumor chemoresistance. So far, multiple TLS polymerases have been identified. The known major TLS polymerases belong to Y-family DNA polymerases, which include Polκ. The general properties of TLS and the current understanding of Polκ in mammals were summarized.

Key words translesion DNA synthesis, Polκ, mutagenesis

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00353

*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (30970588, 30970931).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-82995393, Fax: 86-10-82995401, E-mail: guocx@big.ac.cn

Received: July 5, 2010 Accepted: August 23, 2010