Review Article

# *The Role of DNA Polymerases in Carcinogenesis*

*Zahra Aghelan[1], Mojtaba Panjehpour[1*]*

[1]*Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, Isfahan, Iran.*

[*]***Corresponding Author:***
**Mojtaba Panjehpour,**
Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, Isfahan, Iran.

Email:
panjehpour@pharm.mui.ac.ir

Received: 11 Oct, 2015

Accepted: 21 Dec, 2015

***Abstract***

***Background and Objectives:*** The major role of various types of DNA polymerases is genome replication. However, DNA polymerases are also necessary to establish the accuracy, efficiency of replication, repairing process, and consequently decrease in mutations induced by DNA-damaging agents. Cancer initiation is usually associated with induction of mutations in specific oncogenes or tumour suppressor genes by endogenous or exogenous genotoxic agents. Various point mutations occurring in cancer cells arise from error-generating activities of DNA polymerases. Published data show that decrease in the accuracy of DNA polymerases, without affecting their activity, could be the causative agents of tumors. It has also been reported in literature that the expression of DNA polymerases is altered in human cancers compared to normal tissue. In this review, we discuss some evidences of the role of various DNA polymerases in cancer development. The results of this study showed that lack of proper activity of DNA polymerases causes tumors through increase in the number of generated mutations in the genome. Attitude towards the function of these enzymes can result in new achievements for cancer prevention, diagnosis and treatment.

***Keywords:*** DNA-directed DNA Polymerase; Mutagenesis; Carcinogenesis.

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره دهم، شماره پنجم، مرداد ۹۵
صفحه ۱۰۱ الی ۱۱۵

مقاله مروری
(Review Article)

# نقش DNA پلیمرازها در سرطان‌زایی

زهرا عاقلان[۱]، مجتبی پنجه‌پور[۱*]

## چکیده

**زمینه و هدف:** نقش اصلی انواع مختلف آنزیم‌های DNA پلیمراز، تکثیر ژنوم است. با این حال، DNA پلیمرازها برای ایجاد دقت، کارآیی همانندسازی، فرآیند ترمیم و در نتیجه کاهش جهش‌های ناشی از مواد آسیب‌رسان به DNA که می‌تواند منجر به سرطان‌زایی شود، نیز حیاتی هستند. شروع سرطان معمولاً با القای جهش در انکوژن‌های خاص و یا ژن‌های سرکوب‌گر تومور توسط عوامل ژن و توکسیک اندوژنیا اگزوژن همراه است. بسیاری از جهش‌های نقطه‌ای که در سلول‌های سرطانی رخ می‌دهد نتیجه خطاهای ایجادشده بر اثر فعالیت DNA پلیمرازها می‌باشد. اطلاعات منتشرشده نشان می‌دهد کاهش صحت DNA پلیمرازها بدون اینکه روی فعالیت آنها تأثیر بگذارد، می‌تواند از عوامل ایجادکننده تومورها باشد. همچنین در مطالعات گزارش شده است بیان DNA پلیمرازها در سرطان‌های انسانی در مقایسه با بافت سالم تغییر می‌کند. در این مطالعه مروری، شواهدی از تأثیر DNA پلیمرازهای مختلف در پیشرفت سرطان مورد بحث قرار گرفته است. نتایج این مطالعه نشان داد عدم فعالیت صحیح DNA پلیمرازها به‌وسیله افزایش میزان جهش‌های تولیدشده در ژنوم می‌تواند باعث ایجاد تومور گردد. نگرش به عملکرد این آنزیم‌ها نیز می‌تواند دستاوردهای جدیدی برای پیشگیری از سرطان، تشخیص و درمان ایجاد کند.

**کلید واژه‌ها:** دی ان آ پلیمراز؛ جهش‌زایی؛ سرطان‌زایی.

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

**Aghelan Z, Panjehpour M. The Role of DNA polymerases in carcinogenesis. Qom Univ Med Sci J 2016;10(5):100-115. [Full Text in Persian]**

[۱]گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

[*]نویسنده مسئول مکاتبات:
**مجتبی پنجه‌پور،** گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
panjehpour@pharm.mui.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۴/۷/۱۹

تاریخ پذیرش: ۹۴/۹/۳۰

## مقدمه

سرطان بیماریی است که از تکثیر نامناسب و کنترل‌نشده سلول ایجاد می‌شود و با رشد بی‌رویه سلول‌های توموری در یک چرخه سلولی معیوب، کاهش حساسیت به سیگنال‌های مرتبط با توقف سیکل سلولی و درپی آن توقف مرگ سلولی همراه است (۱). فرآیند همانندسازی DNA و تقسیم سلولی که به‌عنوان چرخه سلولی شناخته می‌شود، دارای نقاط کنترلی بوده که این نقاط، نقایصی‌که در وقایع حیاتی سلول مانند همانندسازی DNA و جداشدن کروموزوم‌ها ممکن است وجود داشته باشد را حس می‌کنند. زمانی‌که نقاط کنترلی فعال می‌شوند، برای مثال هنگام همانندسازی DNA آسیب‌دیده، سیگنال‌هایی آزاد می‌شود که این سیگنال‌ها باعث تأخیر در پیشرفت چرخه سلولی شده تا از خطر ایجاد جهش جلوگیری گردد (۳،۲). علاوه بر پروتئین‌های کنترل‌کننده پیشرفت چرخه سلولی، عوامل متعددی نیز وجود دارد که تکثیر و متاستاز سلول‌های توموری را کنترل می‌کنند، از این عوامل می‌توان به پروستاگلاندین‌ها (۴)، اینترلوکین - ۸ (۵)، اریتروپویتین (۶)، آدنوزین (۸،۷)، تغییرات ایجادشده در متابولیسم سلول‌های توموری (۹) و DNA پلیمرازها (۱۰) اشاره کرد. DNA پلیمرازها آنزیم‌هایی هستند که سنتز DNA را برعهده دارند. این آنزیم‌ها علاوه بر نقشی که در دو برابر شدن ژنوم دارند برای حفاظت ژنوم در برابر ترکیباتی‌که باعث آسیب به DNA می‌شوند نیز حیاتی هستند. افزایش دقت و صحت سنتز DNA، همچنین فرآیند ترمیم به‌وسیله DNA پلیمرازها، حفاظت هرچه بیشتر DNA در برابر آسیب‌های وارده به آن و در نتیجه کاهش میزان جهش را درپی دارد (۱۲،۱۱). DNA پلیمرازها می‌توانند به‌عنوان یک سنسور در نقطه‌های کنترل مسیر چرخه سلولی عمل کنند تا به‌وسیله تأخیر تقسیم سلولی، DNA آسیب‌دیده؛ ترمیم و همانندسازی DNA تکمیل گردد (۱۰). تومورها در نتیجه جهش‌های سوماتیک و همانندسازی DNA با کارآیی بالا تشکیل می‌شوند. کاهش صحت DNA پلیمرازها بدون اینکه روی فعالیت آنها تأثیر بگذارد می‌تواند از عوامل ایجادکننده تومورها باشد. عامل دیگری که اخیراً کشف شده، DNA پلیمرازهای مستعد خطا می‌باشد. این آنزیم‌ها، صحت (Fidelity) بسیار پایینی در سنتز توالی سالم DNA نسبت به سنتز توالی آسیب‌دیده در فرآیند سنتز عبور از ضایعه (Translesion Synthesis) را دارا هستند، اما کارآیی این آنزیم‌ها در این فرآیند در مقایسه با DNA پلیمرازهای همانندسازی، بسیار بالاتر است (۱۴،۱۳). این فرآیند، مسئول بسیاری از جهش‌های نقطه‌ای در سلول‌ها، به‌ویژه افزایش جهش‌های نقطه‌ای یافت‌شده در ژنوم‌های سرطانی در مقایسه با بافت‌های سالم می‌باشد (۱۵). از آنجا که در حال حاضر، سرطان مرگ و میر انسانی بالایی دارد و از مشکلات مهم حوزه سلامت محسوب می‌شود، لذا بررسی عواملی‌که بتواند بر بی‌نظمی‌های مولکولی در چرخه تقسیم سلولی اثر داشته و منجر به تشکیل ژن‌های کلیدی معیوب گردد، بسیار حایز اهمیت است. حدود ۱۵ DNA پلیمراز در پستانداران شناسایی شده که تعدادی از آنها در فرآیند همانندسازی شرکت می‌کنند، درحالی‌که اکثر آنها در فرآیند ترمیم آسیب DNA و سنتز عبور از ضایعه نقش دارند. در این مطالعه، ۱۲۵ مقاله دارای متن کامل در فاصله سالهای ۲۰۱۵-۲۰۰۰ در زمینه مکانیسم و عملکرد انواع DNA پلیمرازها و نقش آنها در همانندسازی، فرآیندهای ترمیم، سنتز عبور از ضایعه، تنظیم چرخه سلولی و ایجاد انواع سرطان‌ها مورد بررسی قرار گرفت. این مقالات از پایگاه‌های اطلاعاتی Sciens Direct، Google Scholar، Scopus، Pubmed به دست آمد. از مجموع این مقالات، تعداد ۹۶ مقاله به‌عنوان مرجع برای این مطالعه انتخاب گردید. همچنین در این مطالعه مروری، نقش DNA پلیمرازهای مختلف در سرطان‌زایی بررسی شد.

نگرش در این نقش‌ها می‌تواند در ایجاد دستاوردهای جدید برای جلوگیری از ایجاد سرطان، تشخیص و یا درمان، اهمیت داشته باشد.

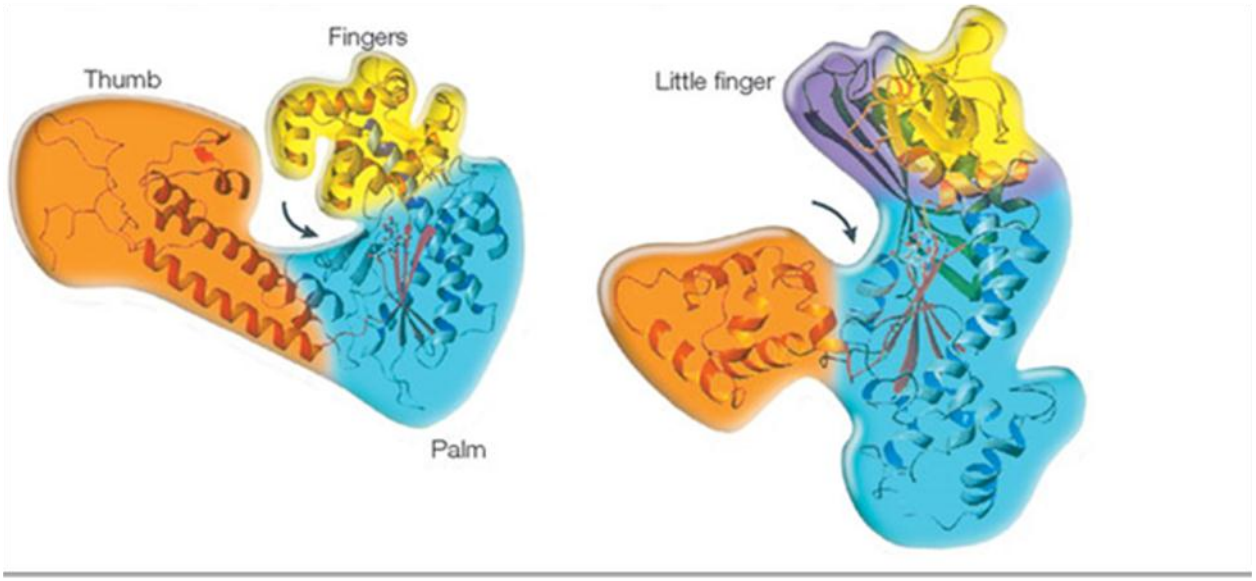
## معرفی و مکانیسم عمل DNA پلیمرازها

کینتیک واکنش DNA پلیمراز را می‌توان به‌وسیله چندین مرحله توصیف کرد: مرحله ۱) شکل‌گیری کمپلکس دوتایی از پلیمراز با DNA؛ ۲) شکل‌گیری کمپلکس سه‌تایی با dNTP؛ ۳) آماده‌سازی برای کاتالیز؛ ۴) شکل‌گیری باند فسفودی استرو تولید پیروفسفات غیرارگانیک و ۵) مرحله آزادشدن پیروفسفات (۱۶).

به‌صورت نرمال، DNA پلیمراز سنتز رشته جدید را با اضافه‌کردن نوکلئوتیدها در انتهای ′۳ رشته پرایمر در مقابل توالی مادر انجام می‌دهد که باعث رشد زنجیره DNA می‌شود. اکثر DNA پلیمرازها علاوه بر خاصیت پلیمرازی، فعالیت ′۳←′۵ اگزونوکلئازی یا به‌عبارتی تصحیح (Proofreading) را نیز دارند که هرگاه یک نوکلئوتید اشتباه در توالی دختر قرار گیرد DNA پلیمراز با این فعالیت، نوکلئوتید اشتباه را برش داده و آن را با نوکلئوتید صحیح جابه‌جا می‌کند که این عمل صحت سنتز DNA را افزایش می‌دهد (۱۷) (شکل شماره ۱).

دومن‌های ساختاری DNA پلیمرازهای خانواده Y

دومن‌های ساختاری DNA پلیمرازهای با Fidelity بالا




**شکل شماره ۱: ساختار DNA پلیمرازها**

DNA پلیمرازها در همه انواع موجودات به ۵ خانواده شامل: خانواده‌های A، B، X، Y، C تقسیم می‌شوند که خانواده C فقط شامل پلیمرازهای پروکاریوتی است. خانواده A شامل پلیمرازهای θ و ν و γ می‌باشد که پلیمراز γ در همانندسازی ژنوم میتوکندری عمل می‌کند و پلیمرازهای θ و ν بیشتر در فرآیند سنتز عبور از ضایعه و ترمیم نقش دارند. فعالیت تصحیح اگزونوکلئازی برای این دو پلیمراز مشاهده نشده است، اما پلیمراز γ فعالیت اگزونوکلئازی′۵←′۳ را دارا می‌باشد. خانواده B از پلیمرازهای α، δ، ε و ζ تشکیل شده است. از وظایف آنزیم‌های این خانواده؛ همانندسازی DNA کروموزوم، ترمیم DNA، فرآیند سنتز عبور از ضایعه و نوترکیبی ژنتیکی همگون را می‌توان نام برد. اکثر اعضای این خانواده بجز پلیمرازهای α و ζ، فعالیت اگزونوکلئازی دارند. پلیمرازهای این خانواده در سلول‌های یوکاریوت‌ها به‌صورت کمپلکس‌های چند زیرواحدی هستند. پلیمرازهای خانواده X متعلق به یک خانواده بزرگ از نوکلئوتید ترانسفرازها بوده و شامل پلیمرازهای β، λ و μ می‌باشند. خانواده Y اخیراً کشف شده و شامل پلیمرازهای π، ι، κ و REV1 می‌باشد. نقش اصلی این خانواده در همانندسازی از DNA آسیب‌دیده است. DNA پلیمرازها دارای دومن‌های ساختاری palm، finger، thumb بوده که شکل این دومن‌ها در DNA پلیمرازهای خانواده Y متفاوت است، همچنین خانواده Y علاوه بر این دومن‌ها دارای یک دومن ساختاری اضافه به‌نام دومن Little-finger می‌باشد (شکل شماره ۲) (۲۱-۱۸).

| خانواده | عملکرد | زیرواحدکاتالیتیک(ژن،اندازه وساختار دومین پروتیین در انسان) | DNAپلیمراز |
|---|---|---|---|
| B | DNA replication priming | POLA1 (166 kDa) | Pol α |
| B | DNA replication, NER and MMR | POLD1 (124 kDa) | Pol δ |
| B | DNA replication, NER and MMR | POLE (262 kDa) | Pol ε |
| A | Mitochondrial DNA replication and repair | POLG (140 kDa) | Pol γ |
| X | BER and meiotic recombination | POLB (38 kDa) | Pol β |
| X | V(D)J recombination; possibly end joining and BER | POLL (63 kDa) | Pol λ |
| X | V(D)J recombination; possibly end joining | POLM (55 kDa) | Pol μ |
| X | Immunoglobulin diversity at junctions of coding regions | DNTT (58 kDa) | TDT |
| B | TLS and mutagenesis | REV3L (353 kDa) | Pol ζ |
| Y | TLS and mutagenesis, anchor for several DNA polymerases | REV1 (138 kDa) | REV1 |
| Y | Bypass of UV radiation-induced DNA adducts, especially CPDs | POLH (78 kDa) | Pol η |
| Y | Backup enzyme for bypass of UV radiation-induced DNA adducts and BER | POLI (80 kDa) | Pol ι |
| Y | Bypass of bulky adducts, backup enzyme for NER | POLK (99 kDa) | Pol κ |
| A | Defence against ionizing radiation-induced DNA damage | POLQ (290 kDa) | Pol θ |
| A | ICL repair or testis-specific function? | POLN (100 kDa) | Pol ν |

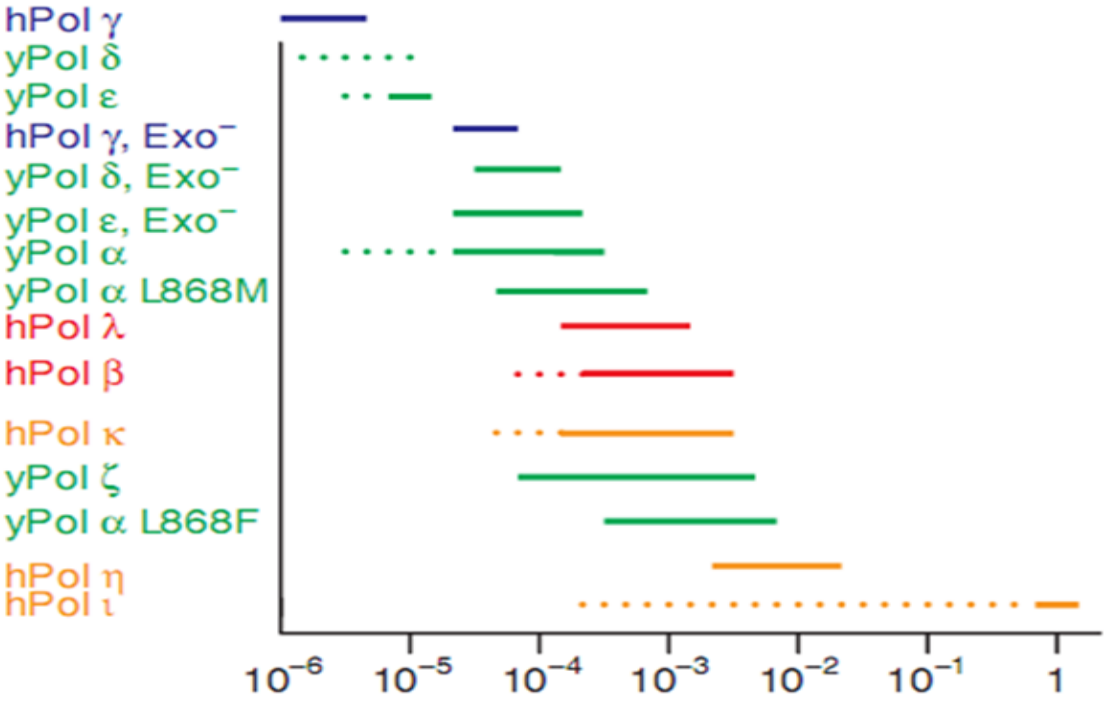
**شکل شماره ۲: طبقه‌بندی DNA پلیمرازها در پستانداران.**

**در سلول‌های پستانداران، این آنزیم‌ها به ٤ خانواده متمایز شامل A، B، X و Y براساس ارتباط توالی آمینواسیدی طبقه‌بندی می‌شوند. BER (ترمیم برش باز)، CPD (سیکلوبوتان پیریمیدین دیمر)، ICL (اتصالات عرضی داخل رشته‌ای)، MMR (ترمیم عدم‌تطابق)، Pol (پلیمراز)، TDT (دئوکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز انتهایی). رنگ آبی: دومین DNA پلیمراز، رنگ سبز: دومین اگزونوکلئازی، رنگ قرمز: دومین ′٥-دئوکسی ریبوزفسفات لیاز، رنگ زرد: دومین BCRT، رنگ خاکستری: دومین شبه‌هلیکاز و خط قرمز: فعالیت dRP لیاز می‌باشد.**

## ارتباط صحت سنتز DNA پلیمرازها و ایجاد سرطان

صحت سنتز **DNA (Fidelity)** پلیمرازها؛ به‌معنی انتقال صحیح اطلاعات ژنتیکی بوده که مهم‌ترین خصوصیت آنها می‌باشد. پلیمرازها DNA را با Fidelity مختلف سنتز می‌کنند؛ حتی پلیمرازهای متعلق به یک خانواده که Fidelity متفاوتی دارند. اعضای خانواده A و B، بیشترین صحت و خانواده Y، کمترین صحت را در سنتز DNA دارا هستند. بیشترین اشتباهاتی‌که پلیمرازها در هنگام سنتز DNA انجام می‌دهند مربوط به جانشینی بازهای منفرد و یا حذف بازها در توالی DNA است. میزان خطای جانشینی بازها طی سنتز DNA توسط خانواده Y پلیمرازها روی توالی سالم معمولاً از $10^{-1}$ تا $10^{-3}$ می‌باشد (شکل شماره ۳).

پلیمرازها حتی در انواع اشتباهاتی‌که طی سنتز DNA انجام داده و تأثیری که روی توالی DNA می‌گذارند، متفاوت هستند، مثلاً توانایی پلیمرازهای μ و λ برای ایجاد خطاهای تغییرات چهارچوب، بیشتر از پلیمراز π می‌باشد. انتخاب بازها به‌وسیله پلیمرازها، فعالیت تصحیح اگزونوکلئازی آنها و ترمیم عدم تطابق به ترتیب باعث می‌شوند مولکول‌های DNA با صحت بالا سنتز شوند؛ درصورتی‌که هرکدام از این مراحل کنترل صحت سنتز DNA پلیمرازها به‌درستی انجام نشود (به‌طور مثال استفاده از پلیمرازهایی با صحت سنتز پایین در سنتز توالی سالم) منجر به عدم انتقال صحیح اطلاعات ژنتیکی و ایجاد جهش می‌شود (۲۵-۲۲).




**شکل شماره ۳: میزان خطا در جانشینی بازهای آلی توسط DNA پلیمرازهای مختلف.**
**بیشترین خطا مربوط به پلیمرازهای خانواده Y بوده و کمترین میزان خطا مربوط به پلیمرازهای خانواده A و B می‌باشد.**

## DNA پلیمرازهای همانندسازی

DNA پلیمرازهای همانندسازی، مسئول کپی‌کردن ژنوم DNA در هر دو نوع پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها می‌باشد. این آنزیم‌ها با اضافه‌کردن نوکلئوتیدها به انتهای ′۳ رشته پرایمر و با توجه به الگوی رشته مادر، رشته جدید DNA را سنتز می‌کنند. همانندسازی DNA باید بسیار دقیق انجام گیرد تا از ایجاد جهش در ژنوم و عدم انتقال صحیح اطلاعات ژنتیکی جلوگیری شود. DNA پلیمرازهای همانندسازی معمولاً یک فعالیت اگزونوکلئازی دارند که صحت سنتز همانندسازی DNA را افزایش می‌دهد. اگر یک نوکلئوتید غیرصحیح را به جای نوکلئوتید صحیح در رشته در حال سنتز قرار دهند، رشته پرایمر از جایگاه پلیمرازی به جایگاه اگزونوکلئازی DNA پلیمرازها منتقل و در این جایگاه، نوکلئوتید اشتباه بریده می‌شود (۲۶). پلیمرازهای همانندسازی شامل پلیمرازهای α، δ و ε می‌باشد. پلیمراز α سنتز DNA را در هر دو رشته رهبر و پیرو، شروع و یک RNA پرایمر را فراهم می‌کند و سنتز DNA را تا ۳۰-۲۰ نوکلئوتید ادامه می‌دهد. فعالیت این پلیمراز در سلول پایین است؛ مگر زمانی‌که سلول برای تقسیم‌شدن تحریک شود (۲۸،۲۷). از آنجا که این آنزیم، فعالیت اگزونوکلئازی ندارد، میزان صحت آن در سنتز DNA، پایین است (۲۹). پلیمراز δ، اولین آنزیم از یوکاریوت‌ها بوده که با فعالیت ′۵→′۳ اگزونوکلئازی کشف گردید. جهش در این پلیمراز می‌تواند یک یافته مهم در سرطان‌ها باشد که یک فنوتیپ جهش‌زا را بیان می‌کنند، هرچند که جهش‌ها در دومن کاتالیتیک پلیمراز δ، اغلب فعالیت کاتالیتیک را کاهش می‌دهند و سلول‌های حاوی این ژن‌های جهش‌یافته نیز ممکن است آهسته‌تر همانندسازی شوند و از رقابت با سلول‌ها، طی تکامل یک تومور خارج گردند (نقشی در تکامل یک تومور نداشته باشند) (۳۱،۳۰). پلیمراز ε، مسئول سنتز رشته رهبر است و علاوه بر فعالیت پلیمرازی، دارای فعالیت تصحیح اگزونوکلئازی نیز می‌باشد، همچنین در مراحل سنتز DNA در ترمیم برش باز و برش نوکلئوتید شرکت می‌کند (۳۲).

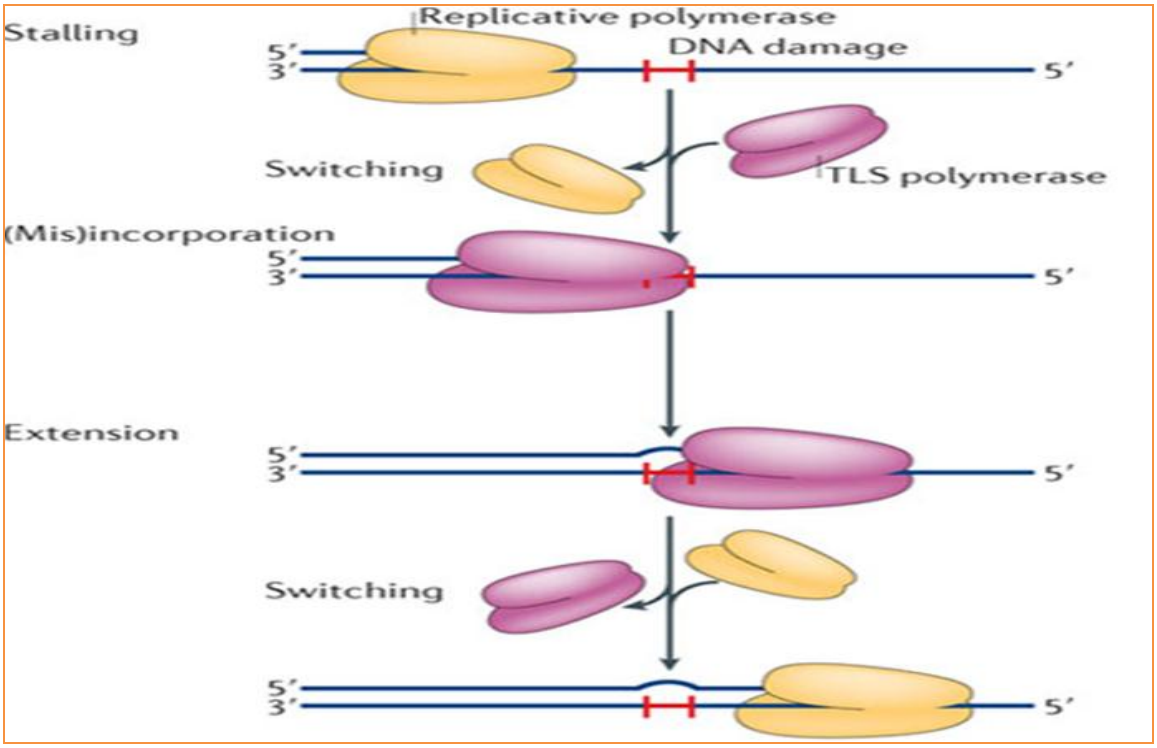
فعالیت اگزونوکلئازی ′۵→′۳ پلیمرازهای δ و ε برای جلوگیری از ایجاد جهش ضروری می‌باشد. دیده شده است موش‌هایی‌که دارای جهش در ژن کدکننده ساب‌یونیت کاتالیتیک پلیمراز δ ($POL\ d_1^{(exo-/exo-)}$) هستند در ۸ ماهگی به‌علت لنفومای تیموس یا پیشرفت تومور پوست یا آدنوکارسینوما می‌میرند (۳۳). همچنین موش‌های $POLe^{(exo-/exo-)}$ قبل از بلوغ به‌علت آدنومای روده‌ای و آدنوکارسینوما می‌میرند (۳۴).

تعدادی از جهش‌ها در ژن‌های کدکننده زیرواحدهای کاتالیتیکی آنزیم‌های پلیمراز δ و ε نیز به‌وسیله افزایش میزان جهش‌ها در ژنوم می‌تواند در تومورزایی و یا پیشرفت تومور در انسان نقش داشته باشد.

**پلیمرازها Translesion Synthesis (TLS)**

آسیب به DNA، مرگ سلولی یا بیماری‌هایی که در ارتباط با آسیب DNA ازجمله سرطان هستند را باعث می‌شود. لژیون‌های DNA و شکست‌های تک‌رشته‌ای DNA می‌توانند با همانندسازی تداخل کرده و موجب موتاسیون یا توقف رونویسی شوند و یا روی بیان ژن، همچنین فیزیولوژی سلول تأثیر بگذارند (۳۵). این آسیب‌ها در DNA به‌وسیله سیستم‌های ترمیمی که در سلول وجود دارد شامل: ترمیم برش باز، برش نوکلئوتید و عدم تطابق، همچنین ترمیم شکست‌های تک‌رشته‌ای و شکست‌های دو رشته‌ای به‌وسیله نوترکیبی همولوگوس یا غیرهمولوگوس انتهای چسبنده، برطرف می‌شوند. اگر این آسیب باقی بماند و از بین نرود، سلول‌ها مکانیسم‌هایی دارند که قادرند به‌صورت موقت این آسیب را تحمل کرده تا سیستم‌های ترمیم بتوانند این آسیب را برطرف کنند.

در یوکاریوت‌ها این فرآیند می‌تواند شامل یک مسیر عاری از خطا و یا به‌موازات آن یک مسیر جهش‌زا باشد (۳۶). این فرآیند تحمل آسیب، باعث توانایی سلول به ادامه همانندسازی در میان توالی آسیب‌دیده می‌شود. این فرآیند، سنتز عبور از ضایعه (TLS) نامیده می‌شود. بدون تحمل آسیب DNA؛ سلول‌ها با توقف چنگال همانندسازی، ناپایداری ژنومی و در نهایت، مرگ سلولی مواجهه می‌شوند. اما این مسیر از سیستم‌های ترمیم متفاوت است؛ زیرا بعد از مسیر تحمل آسیب DNA، ضایعه همچنان در DNA حضور دارد (۳۷). سلول‌ها این مسیر را به‌وسیله یک‌سری DNA پلیمرازهای مخصوص که TLS پلیمراز نام دارند، انجام می‌دهند. TLS پلیمرازها در سالهای اخیر کشف شده که ۴ آنزیم آنها متعلق به خانواده Y (η ،κ ،REV1، ι) و ۲ آنزیم آنها متعلق به خانواده A (θ ،ν) و یک آنزیم متعلق به خانواده X به‌نام پلیمراز β و دیگری متعلق به خانواده B به‌نام پلیمراز ζ می‌باشد. هیچ‌یک از این آنزیم‌ها فعالیت تصحیح اگزونوکلئازی ندارند (۳۹،۳۸). فرآیند سنتز عبور از ضایعه شامل دو مرحله است: ابتدا اضافه کردن باز در مقابل جایگاه آسیب روی توالی DNA، سپس گسترش توالی پس از آن تا چند نوکلئوتید تأثیرگذار بر روی عدم تطابق (شکل شماره ۴) (۴۰).




**شکل شماره ٤: فرآیند عملکرد TLS پلیمراز در جایگاه آسیب DNA.**

**فرآیند سنتز عبور از ضایعه شامل دو مرحله است: ابتدا اضافه کردن باز در مقابل جایگاه آسیب روی توالی DNA و سپس گسترش توالی پس از آن تا چند نوکلئوتید.**

**پلیمراز η:** پلیمراز η شاید ویژه‌ترین TLSپلیمراز باشد؛ زیرا در انسان فقدان فعالیت این پلیمراز منجر به سندرم مستعد سرطان در بیماران گزرودرماپیگمنتوزوم می‌شود (۴۱).این بیماری یک اختلال ژنتیکی است که مشخصه آن حساسیت بیش از حد پوست به اشعه خورشید و پیگمانت‌های پوستی القاشده در اثر نور خورشید، همچنین یک افزایش استعداد ابتلا به سرطان پوست است. در بیشتر موارد، آسیب وارده به DNA در اثر اشعه UV توسط سیستم ترمیم برش نوکلئوتید از بین می‌رود، اما در ۲۰٪ بیماران این سیستم ترمیم، مؤثر نیست که این افراد XP Variants (XPV) نامیده می‌شوند که در همانندسازی از ناحیه بعد از آسیب القاشده در DNA توسط UV ناتوان هستند. در انسان این پلیمراز توسط ژن *POL H* کد می‌شود که به‌نام ژن *XPV* نیز نامیده می‌شود (۴۲). پلیمراز η می‌تواند دیمرهای پیریمیدین سیکلو بوتان T-T که شکل اصلی آسیب القاشده توسط اشعه UV است را بای‌پس کند (۴۳)، و این عمل را با صحت بالا انجام دهد. پلیمراز η تخلیص‌شده از انسان، آدنین دئوکسی نوکلئوتیدها را در مقابل بای‌پس مرتبط از یک TT-CDP به‌صورت صحیح قرار می‌دهد (۴۴). فقدان این پلیمراز باعث کاهش توانایی در کپی‌کردن محتویات DNA آسیب‌دیده از اشعه UV و پیشرفت شکست‌های دو رشته‌ای DNA می‌شود.

در بیمارانی‌که از گزرودرماپیگمنتوزوم رنج می‌برند و جهشی در ژن‌های مربوط به سیستم ترمیم نوکلئوتید ندارند؛ ژن‌های جهش‌یافته پلیمراز η یافت شده است (۴۵). این پلیمراز علاوه بر دیمرهای پیریمیدین، به‌صورت کارا می‌تواند میزان گسترده‌ای از ضایعات DNA، شامل اداکت‌های سیس پلاتین و میتومایسین (ترکیبات بسیار جهش‌زا و سرطان‌زا) را در هر دو حالت عاری از خطا و مستعد خطا، بای‌پس کند، اما این پلیمراز پیش‌روندگی و صحت کمتری به روی توالی سالم DNA دارد (۴۶). دیده شده است بیان زیاد پلیمراز η در سلول‌های انسانی باعث افزایش جهش‌زایی نمی‌شود و فقط باعث یک جهش ضعیف تأثیرگذار در *S. cervisia* می‌گردد که این موضوع نشان می‌دهد این پلیمراز توسط مکانیسم‌های تنظیمی، در دسترسی به DNA سالم محدودیت دارد؛ حتی زمانی‌که بیان آن زیاد شده باشد (۴۷).

**پلیمراز ι:** ژن *POL I*، پلیمراز ι انسانی را کد می‌کند. این پلیمراز دارای توانایی بای‌پس کردن بسیاری از آسیب‌های DNA مانند دیمرهای پیریمیدین، آسیب‌های اکسیداتیو و اداکت‌های PHA می‌باشد (۴۸). این آنزیم نمی‌تواند عمل بای‌پس کردن ضایعه را تکمیل کند؛ زیرا توانایی انجام مرحله دوم فرآیند سنتز عبور از ضایعه را ندارد و معمولاً این فرآیند را با همکاری پلیمراز دیگری که توانایی انجام مرحله دوم را داشته باشد انجام می‌دهد (۴۹). همچنین قرار گرفتن پلیمراز ι در جایگاه آسیب، وابسته به حضور پلیمراز η است؛ زیرا در سلول‌های *XPV* که ژن پلیمراز η نقص دارد، قرار گرفتن پلیمراز ι نیز کاهش یافته است (۵۰). پلیمراز ι توانایی قراردادن باز آلی در مقابل یک TT-CPD را دارد، اگرچه این بای‌پس کردن می‌تواند جهش‌زا باشد (۵۱). زمانی‌که به پلیمراز ι اجازه داده شود روی توالی سالم DNA همانندسازی کند ممکن است بیشترین ایجادکننده خطا در بین DNA، پلیمرازها باشند که عدم تطابق‌های رایج باز آلی G در مقابل باز آلی T را باعث می‌شوند (۵۲). در مطالعات مشاهده شده است بیان ژن پلیمراز ι در سرطان پستان افزایش می‌یابد که این مطلب با صحت پایین این آنزیم در سنتز DNA (مانند پلیمراز η) مرتبط است (۵۳)، در موش و انسانهای فاقد پلیمراز ι نیز میزان بالاتری از سرطان وجود دارد که نشان داده شده پلیمراز ι در حضور سایر سیستم‌های ترمیم و تحمل آسیب، نقش قابل‌توجهی در جهش‌زایی در موجود ندارد (۵۴).

**پلیمراز κ:** این پلیمراز به‌وسیله ژن *POL K* در انسان کد می‌شود. پلیمراز κ توانایی بای‌پس کردن اداکت‌های بنزوپیرن دیول اپوکسید روی $N_2$ گوانین را در یک حالت بدون خطا و AAF- گوانین و اداکت‌های اتنو دئوکسی آدنوزین را در یک حالت مستعد خطا را دارد (۵۵). مطالعات نشان می‌دهد بیان این پلیمراز در سلول‌های کارسینومای پستانداران، رت‌ها و پریمات‌ها در مقایسه با بافت‌های سالم کاهش می‌یابد (۵۶)، و برعکس در سرطان ریه بیان این پلیمراز، افزایش شدیدی نشان می‌دهد (۵۷). بیان ژن پلیمراز κ در موش تحت کنترل رسپتور اریل هیدروکربن بوده که یک فاکتور مهم برای فعال‌شدن متابولیک بنزوپیرن به BPDE در سلول پستانداران است (۵۸).

غیرفعال شدن پلیمراز κ می‌تواند باعث جهش‌زایی القاشده توسط دهیدروکربن‌های آروماتیک پلی‌سیکلیک (PAH) و سرطان در سلول‌هایی که در معرض این ترکیبات قرار گرفته‌اند شود. همچنین بقای بالای این پلیمراز، شکست‌های تک‌رشته‌ای و ایجاد تومور را در موش‌ها افزایش می‌دهد (۵۹). در نتیجه هم افزایش و هم کاهش بیان پلیمراز κ می‌تواند به‌نوعی باعث افزایش تومورزایی گردد.

**پلیمراز REV1:** یک DNA پلیمراز در معنای محدود است؛ زیرا توانایی سنتز یک DNA پلیمر را ندارد، اما در مواقع خاص می‌تواند یک باقیمانده سیتوزین منفرد را در انتهای پرایمر اضافه کند. REV1 انسانی ترجیحاً سیتوزین را در مقابل یک توالی گوانین ویوراسیل و یا یک AP site قرار می‌دهد. این آنزیم در پستانداران در بای‌پس کردن آسیب القاشده از اشعه UV و اتصالات عرضی نقش دارد. همچنین REV1 می‌تواند در اتصال DNA پلیمراز به جایگاه آسیب در پاسخ به انواع مختلف از آسیب‌های DNA نقش داشته باشد. سلول‌هایی که دارای جهش در این پلیمراز هستند، یک کاهش مشخص در جهش‌زایی القاشده به‌وسیله طیف وسیعی از ترکیبات آسیب‌رسان به DNA را نشان می‌دهند (۶۰). اگرچه این پلیمراز فقط یک ارتباط حاشیه‌ای با شروع سرطان دارد، اما توانایی در ایجاد فراوانی سلول‌های مقاوم به سیس – پلاتین که در سرطان تخمدان تولید می‌شوند را نشان داده است (۶۱). بنابراین، نقش پلیمراز REV1 در پیشرفت سرطان می‌تواند قابل‌توجه باشد.

### سایر TLS پلیمرازها

بیشترین ضایعاتی که به‌طور خودبه‌خودی در DNA ایجاد می‌شوند، جایگاه‌های بدون باز بوده که در نتیجه آزادشدن باز آلی از ساختمان قند و فسفات به‌وجود می‌آیند (۶۲). پلیمراز θ در توانایی قرار دادن یک باز آلی آدنین در مقابل جایگاه بدون باز، سپس گسترش دادن رشته در آن ناحیه، کارایی بی‌همتایی دارد (۶۳). بر روی توالی سالم DNA، این پلیمراز دارای صحت سنتز بسیار کمتری نسبت به سایر اعضای خانواده A بوده و در حذف یا اضافه کردن باز منفرد طی همانندسازی DNA نقش دارد (۶۴). باقیمانده‌های تیمین گلیکول، یک محصول عمده آسیب‌های القاشده توسط اشعه‌های یونیزان می‌باشد. چندین DNA پلیمراز می‌تواند این آسیب‌ها را بای‌پس کند که یکی از آنها پلیمراز θ است (۶۵). بیان این پلیمراز در سلول‌های توموری ممکن است نسبت به سلول‌های سالم، بالاتر باشد. مشاهده شده است بیان این آنزیم در نمونه‌های سرطان کولورکتال نسبت به بافت سالم اطراف آن، بالاتر است (۶۶). پلیمراز ζ، پروتئین کنترلی فرآیند سنتز عبور از ضایعه در *S. cervisia* می‌باشد. اکثر جهش‌زایی‌هایی که توسط ترکیبات آسیب‌رسان به DNA ایجاد می‌شوند وابسته به عملکرد این پلیمراز هستند (۶۷).

پلیمراز ζ در بای‌پس کردن انواع زیادی از ضایعات مربوط به DNA، شامل: سیس‌پلاتین G-G، BPDE-G-G (۶۸)، محصولات نوری (۶۹)، جایگاه‌های بدون باز (۶۸) و تیمین گلیکول‌ها (۷۰) شرکت می‌کند. هریک از این ترکیبات نیز می‌توانند باعث ایجاد جهش‌های ژنی شوند. ترمیم برش باز، یکی از مسیرهای اصلی ترمیم DNA است که بازهای آلی اکسیدشده و آلکیله‌شده DNA را حذف می‌کند. پلیمراز β آنزیمی است که برای سیستم ترمیم برش باز ضروری بوده و پر کردن فاصله ایجادشده را به‌وسیله سنتز DNA برعهده دارد (۷۱). این آنزیم هنگام اضافه‌کردن باز در مقابل آسیب نیز می‌تواند خطاهای حذف و یا جانشینی ایجاد کند (۷۲). مشاهده شده است رونویسی پلیمراز β در تعدادی از سرطان‌ها مانند پروستات، کولون، پستان، تخمدان و لوسمی‌ها افزایش یافته است (۷۳). این پلیمراز صحت سنتز بسیار پایین‌تری در مقابل آسیب‌های ۸- اکسو گوانین و ۱ و ۲ دی هیدرو
۲ - اکسو آدنین از خود نشان می‌دهد (۷۴). این اطلاعات بیانگر این است که پلیمراز β می‌تواند یک فاکتور مهم در ایجاد یک‌سری تغییرات ژنی مرتبط با سرطان باشد.

## ارتباط بین کنترل بیان پلیمرازهای شرکت‌کننده در سنتز عبور از ضایعه و سرطان‌زایی

در مطالعات گزارش شده بیان DNA پلیمرازها در سرطان‌های انسانی تغییر می‌کند. به‌طور مثال بیان *POL H* در سرطان ریه و معده در مقایسه با بافت سالم کاهش می‌یابد (۷۵). همچنین افزایش بیان *POL B* در سرطان معده، مثانه، پروستات، تخمدان و تیروئید گزارش شده است (۷۶).

سرطان پستان، رایج‌ترین نوع سرطان و عامل بیشترین مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان است؛ به‌طوری‌که سرطان پستان با بروز سالیانه یک‌میلیون مورد در جهان، شایع‌ترین بدخیمی در بین زنان بوده است (۷۸،۷۷). شواهد جدید نشان می‌دهد بیان *POL Q* در سرطان پستان در مقایسه با بافت سالم افزایش می‌یابد و دارای بیشترین تفاوت در بیان بین سلول‌های توموری پستان و سلول‌های غیرتوموری می‌باشد (۷۹). بیان بیش از حد یک DNA پلیمراز در یک تومور ممکن است اثرات سمّی نامطلوب به‌وسیله تداخل با همانندسازی ایجاد کند. هرچند TLS پلیمرازها ممکن است صحت بالایی در قرار دادن باز آلی در مقابل آسیب داشته باشند، ولی این حقیقت که آنها روی توالی سالم DNA صحت سنتز پایینی دارند، نشان می‌دهد بیان آنها به‌صورت قوی در بدن تنظیم شده است تا از شیوع جهش‌زایی جلوگیری شود. بنابراین، زمانی‌که بیش از حد بیان شوند یا به‌صورت نامنظم بیان گردند، به‌طور مسلم فنوتیپ‌های جهش‌زای بالا و یا تغییر در پیشرفت چنگال همانندسازی را باعث می‌شوند (۸۳-۸۰). در مورد افزایش بیان TLS پلیمرازها در برخی از سرطان‌ها می‌توان گفت شاید دسترسی نسبی به پروتئین‌های تسریع‌کننده که برای هدایت این پلیمرازها به مکان‌هایی از آسیب‌های DNA که از شیوع جهش‌زایی جلوگیری می‌کنند تأثیر داشته باشد. در ارگانیسم‌های چندسلولی، فقدان TLS پلیمرازها نسبت به افزایش بیش از حد آنها ممکن است تأثیر بیشتری داشته باشد. به‌طور مثال فقدان پلیمراز η منجر به انواع متفاوتی از *XPV* (وضعیتی که همراه با افزایش حساسیت به اشعه UV و مستعد شدن به سرطان می‌باشد) می‌شود (۸۴).

## بحث

براساس آنچه تاکنون در مطالعات مختلف گزارش شده است انتخاب بازها به‌وسیله پلیمرازها و فعالیت تصحیح اگزونوکلئازی آنها و ترمیم عدم تطابق، به ترتیب باعث می‌شوند مولکول‌های DNA با صحت بالا سنتز شوند، درصورتی‌که هرکدام از این مراحل کنترل صحت سنتز DNA پلیمرازها به‌درستی انجام نشود منجر به عدم انتقال صحیح اطلاعات ژنتیکی و ایجاد جهش می‌گردد (۱۵). نتایج نشان می‌دهند اگرچه TLS پلیمرازها باعث تحمل DNA نسبت به آسیب واردشده به آن و ادامه همانندسازی در میان توالی آسیب‌دیده می‌شوند و در نتیجه از توقف چنگال همانندسازی و ناپایداری ژنومی جلوگیری می‌کنند، اما همین آنزیم‌ها به دلیل صحت کم سنتز روی توالی سالم می‌توانند باعث افزایش فراوانی جهش و در نتیجه ایجاد و یا پیشرفت سرطان شوند (۴۰). اطلاعات منتشرشده نشان می‌دهد بیشتر تومورهای جامد به‌طور ژنتیکی، به‌خصوص در مرحله اول سرطان‌زایی، ناپایدار هستند. این ناپایداری یافت‌شده در سطح نوکلئوتیدی به دلیل خطاهای حین همانندسازی و یا ترمیم DNA به‌وسیله DNA پلیمرازها می‌باشد (۸۵).

## نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد عدم فعالیت صحیح DNA پلیمرازها به‌وسیله افزایش میزان جهش‌های تولیدشده در ژنوم می‌تواند باعث ایجاد تومور گردد. همچنین این احتمال وجود دارد که آنزیم‌های بیشتری با فعالیت DNA پلیمرازی کشف شود. لذا به‌نظر می‌رسد پروتئین‌های بیشتری در تنظیم فعالیت این آنزیم‌ها نقش داشته باشند و دانش بیشتر در مورد این فاکتورها نیز می‌تواند ارتباط این آنزیم‌ها با سرطان‌زایی و طراحی داروهای ضدسرطانی را درپی داشته باشد.

## References:

1. Kohnken R, Kodigepalli KM, Wu L. Regulation of deoxynucleotide metabolism in cancer: Novel mechanisms and therapeutic implications. Mol Cancer 2015;14:176.

2. Obaya AJ, Sedivy JM. Regulation of cyclin-Cdk activity in mammalian cells. Cell Mol Life Sci 2002;59(1):126-42.

3. Li L, Zou L. Sensing, signaling, and responding to DNA damage: Organization of the checkpoint pathways mammalian cells. J Cell Biochem 2005;94(2):298-306.

4. Bishop-Bailey D, Calatayud S, Warner TD, Hla T, Mitchell JA. Prostaglandins and the regulation of tumor growth. J Environ Pathol Toxicol Oncol 2002;21(2):93-101.

5. Sun Q, Li F, Sun F, Niu J. Interleukin-8 is a prognostic indicator in human hilar cholangiocacinoma. Int J Clin Exp Pathol 2015;8(7):8376-84.

6. Ke Liang, Songbo Qiu, Yang Lu, Zhen Fan. Autocrine/paracrine erythropoietin regulates migration and invasion potential and the stemness of human breast cancer cells. Cancer Biol Ther 2014;15(1):89-98.

7. Panjehpour M, Castro M, Klotz KN. Human breast cancer cell line MDA-MB-231 expresses endogenous A2B adenosine receptors mediating a Ca2+signal. Br J Pharmacol 2005;145(2):211-8.

8. Zadhoush F, Panjehpour M. Physiological role of adenosine and its receptors in tissue hypoxia-induced angiogenesis. Physiol Pharmacol 2012;16(3):209-21.

9. Jones RG, Thompson CB. Tumor suppressors and cell metabolism: A recipe for cancer growth. Genes Dev 2009;23(5):537-48.

10. Parsons JL, Nicolay NH, Sharma RA. Biological and therapeutic relevance of nonreplicative dna polymerases to cancer. Antioxid Redox Signal 2013;18(8):851-73.

11. Friedberg EC, Wagner R, Radman M. Specialized DNA polymerases, cellular survival, and the genesis of mutations. Science 2002;296(5573):1627–30.

12. Bielas JH, Loeb LA. Mutator phenotype in cancer: Timing and perspectives. Environ Mol Mutagen 2005;45(2-3):206-13.

13. Kunkel TA, PavlovYI, Bebenek K. Functions of human DNA polymerases eta, kappa and iota suggested by their properties, including fidelity with undamaged DNA templates. DNA Repair (Amst.) 2003;2(2):135-49.

14. Bi X. Mechanism of DNA damage tolerance. World J Biol Chem 2015;6(3):48-56.

15. Bielas JH, Loeb KR, Rubin BP, True LD, Loeb LA. Human cancers express a mutator phenotype. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103(48):18238-42.

16. Albertson TM, Preston BD. DNA replication fidelity: Proofreading in trans. Curr Biol 2006;16(6):209-11.

17. Stagg J, Smyth MJ. Extracellular adenosine triphosphate and adenosine in cancer. Oncogene 2010;29(39):5346-58.

18. Filee J, Forterre P, Sen-Lin T, Laurent J. Evolution of DNA polymerase families: Evidences for multiple gene exchange between cellular and viral proteins. J Mol Evol 2002;54(6):763-73.

19. Seki M, Marini F, Wood RD. POLQ (Pol θ), a DNA polymerase and DNA dependent ATPase in human cells. Nucleic Acids Res 2003;31(21):6117–26.

20. Garg P, Burgers PM. DNA polymerases that propagate the eukaryotic DNA replication fork. Crit Rev Biochem Mol Biol 2005;40(2):115-28.

21. Sharma S, Helchowski CM, Canman CE. The roles of DNA polymerase ζ and the Y family DNA polymerases in promoting or preventing genome instability. Mutat Res 2013;743-4:97-110.

22. Prakash S, Johnson RE, Prakash L. Eukaryotic translesion synthesis DNA polymerases: Specificity of structure and function. Annu Rev Biochem 2005;74:317-53.

23. Bebenek K, Tissier A, Frank EG, McDonald JP, Prasad R, Wilson SH, et al. 50-Deoxyribose phosphate lyase activity of human DNA polymerase i in vitro. Science 2001;291(5511):2156-59.

24. Bebenek A. DNA replication fidelity. Postepy Biochem 2008;54(1):43-56.

25. Johnson A, O'Donnell M. Cellular DNA replicases: Components and dynamics at the replication fork. Annu Rev Biochem 2005;74:283–315.

26. Dubarry M, Lawless C, Banks AP, Cockell S, Lydall D. Genetic networks required to coordinate chromosome replication by DNA Polymerases α, δ, and ε in Saccharomyces cerevisiae. G3(Bethesda) 2015;5(10):2187-97.

27. Muzi-Falconi M, Giannattasio M, Foiani M, Plevani P. The DNA polymerase α-primase complex: Multiple functions and interactions. Sci World J 2003;3:21-33.

28. Tahirov TH. Structure and function of eukaryotic DNA polymerase δ. Subcell Biochem 2012;62:217-36.

29. Prindle MJ, Loeb LA. DNA Polymerase Delta in DNA replication and genome maintenance. Environ Mol Mutagen 2012;53(9):666-82.

30. Pospiech H, Syväoja JE. DNA Polymerase ε - More than a polymerase. Sci World J 2003;3:87-104.

31. Goldsby RE, Hays LE, Chen X, Olmsted EA, Slayton WB, Spangrude GJ, et al. High incidence of epithelial cancers in mice deficient for DNA polymerase delta proofreading. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99(24):15560-65.

32. Uchimura A, Hidaka Y, Hirabayashi T, Hirabayashi M, Yagi T. DNA polymerase delta is required for early mammalian embryogenesis. PLoS One 2009;4(1):e4184.

33. Albertson TM, Ogawa M, Bugni JM, Hays LE, Chen Y, Wang Y, et al. DNA polymerase epsilon and delta proofreading suppress discrete mutator and cancer phenotypes in mice. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106(40):17101–04.

34. Lindahl T, Barnes DE. Repair of endogenous DNA damage. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 2000;65:127-33.

35. Andersen PL, Xu F, Xiao W. Eukaryotic DNA damage tolerance and translesion synthesis through covalent modifications of PCNA. Cell Res 2008;18(1):162-73.

36. Loeb LA, Monnat RJ Jr. DNA polymerases and human disease. Nature Rev Genet 2008;9(8):594-604.

37. Lange SS, Takata K, Wood RD. DNA polymerases and cancer. Nat Rev Cancer 2011;11(2):96-110.

38. Lehman AR. Replication of damaged DNA. Cell Cycle 2003;2(4):300-2.

39. Kawamoto TK, Araki E, Sonoda YM, Yamashita K, Harada K, Kikuchi C, et al. Dual roles for DNA polymerase eta in homologous DNA recombination and translesion DNA synthesis. Mol Cell 2005;20(5):793-9.

40. Lehmann AR. Replication of damaged DNA by translesion synthesis in human cells. FEBS Lett 2005;579(4):873-6.

41. Cruet-Hennequart S, Gallagher K, Sokol AM, Villalan S, Prendergast AM, Carty MP. DNA polymerase eta, a key protein in translesion synthesis in human cells. Subcell Biochem 2010;50:189-209.

42. Choi JH, Pfeifer GP. The role of DNA polymerase eta in UV mutational spectra. DNA Repair (Amst) 2005;4(2):211-20.

43. Wyrick JJ, Roberts SA. Genomic approaches to DNA repair and mutagenesis. DNA Repair (Amst) 2015;36:146-55.

44. Minko IG, Washington MT, Kanuri M, Prakash L, Prakash S, Lloyd RS. Translesion synthesis past acrolein-derived DNA adduct, gamma -hydroxypropanodeoxyguanosine, by yeast and human DNA polymerase eta. J Biol Chem 2003;278(2):784-90.

45. King NM, Nikolaishvili-Feinberg N, Bryant MF, Luche DD, Heffernan TP, Simpson DA, et al. Overproduction of DNA polymerase eta does not raise the spontaneous mutation rate in diploid human fibroblasts. DNA Repair (Amst) 2005;4(6):714-24.

46. Mayorov VI, Rogozin IB, Adkison LR, Gearhart PJ. DNA polymerase eta contributes to strand bias of mutations of A versus T in immunoglobulin genes. J Immunol 2005;174(12):7781-6.

47. Wang Y, Woodgate R, McManus TP, Mead S, McCormick JJ, Maher VM. Evidence that in xeroderma pigmentosum variant cells, which lack DNA polymerase eta, DNA polymerase iota causes the very high frequency and unique spectrumof UV-induced mutations. Cancer Res 2007;67(7):3018-26.

48. Kannouche P, Fernandez de Henestrosa AR, Coull B, Vidal AE, Gray C, Zicha D, et al. Localization of DNA polymerases η and ι to the replication machinery is tightly co-ordinated in human cells. EMBO J 2003;22(5):1223-33.

49. Vaisman A, Frank EG, Iwai S, Ohashi E, Ohmori H, Hanaoka F, et al. Sequence context-dependent replication of DNA templates containing UV-induced lesions by human DNA polymerase iota. DNA Repair (Amst) 2003;2(9):991–1006.

50. Johnson RE, Washington MT, Haracska L, Prakash S, Prakash L. Eukaryotic polymerases iota and zeta act sequentially to bypass DNA lesions. Nature 2000;406(6799):1015-19.

51. Yang J, Chen Z, Liu Y, Hickey RJ, Malkas LH. Altered DNA polymerase iota expression in breast cancer cells leads to a reduction in DNA replication fidelity and a higher rate of mutagenesis. Cancer Res 2004;64(16):5597-607.

52. Choi JH, Besaratinia A, Lee DH, Lee CS, Pfeifer GP. The role of DNA polymerase iota in UV mutational spectra. Mutat Res 2006;599(1-2):58-65.

53. Rechkoblit O, ZhangY, Guo D, Wang Z, Amin S, Krzeminsky J, et al. Trans-lesion synthesis past bulky benzo [a] pyrene diol epoxide N2-dG and N6-dA lesions catalyzed byDNA bypass polymerases. J Biol Chem 2002;277(34):30488-94.

54. Pan Q, Fang Y, Xu Y, Zhang K, Hu X. Down-regulation of DNA polymerases kappa, eta, iota, and zeta in human lung, stomach, and colorectalcancers. Cancer Lett 2005;217(2):139-47.

55. O-Wang J, Kawamura K, Tada Y, Ohmori H, Kimura H, Sakiyama S, et al. Tagawa M. DNA polymerase kappa, implicatedin spontaneous and DNA damage- induced mutagenesis, is overex- pressed in lung cancer. Cancer Res 2001;61(14):5366-69.

56. Ogi T, Mimura J, Hikida M, Fujimoto H, Fujii-Kuriyama Y, Ohmori H. Expression of human and mouse genes encoding pol kappa: Testis-specific developmental regulation and AhR- dependent inducible transcription. Genes Cells 2001;6:943-53.

57. Bavoux C, Leopoldino AM, Bergoglio V, O-Wang J, Ogi T, Bieth A, et al. Up-regulation of the error-prone DNA polymerase {kappa} promotes pleiotropic genetic alterations and tumorigenesis. Cancer Res 2005;65(1):325–30.

58. Zhang Y, Wu X, Guo D, Rechkoblit O, Geacintov NE, Wang Z. Two-step error-prone bypass of the (+)- and (-)-trans-anti-BPDE-N2-dG adducts by human DNA polymerases eta and kappa. Mutat Res 2002;510(1-2):23-35.

59. Hlavin EM, Smeaton MB, Noronha AM, Wilds CJ. Miller PS. Cross-link structure affects replication-independent DNA interstrand cross-link repair in mammalian cells. Biochemistry 2010;49(18):3977-88.

60. Lawrence CW. Cellular functions of DNA polymerase zeta and Rev1 protein. Adv Protein Chem 2004;69:167–203.

61. Lin X, Okuda T, Trang J, Howell SB. Human REV1 modulates the cytotoxicity and mutagenicity of cisplatin in human ovarian carcinoma cells. Mol Pharmacol 2006;69(5):1748-54.

62. Obeid S, Blatter N, Kranaster R, Schnur A, Diederichs K, Welte W, et al. Replication through an abasic DNA lesion: Structural basis for adenine selectivity. EMBO J 2010;29(10):1738-47.

63. Seki M, Masutani C, Yang LW, Schuffert A, Iwai S, Bahar I, et al. High-efficiency bypass of DNA damage by human DNA polymerase Q. EMBO J 2004;23(22):4484-94.

64. Arana ME, Seki M, Wood RD, Rogozin IB, Kunkel TA. Low-fidelity DNA synthesis by human DNA polymerase theta. Nucleic Acids Res 2008;36:3847-56.

65. Takata KI, Arana ME, Seki M, Kunkel TA. Wood RD. Evolutionary conservation of residues in vertebrate DNA polymerase N conferring low fidelity and bypass activity. Nucleic Acids Res 2010;38(10):3233–44.

66. Pillaire MJ, Selves J, Gordien K, Gourraud PA, Gentil C, Danjoux M, et al. DNA replication signature of progression and negative outcome in colorectal cancer. Oncogene 2010;29(6):876-87.

67. Hirano Y, Sugimoto K. ATR homolog Mec1 controls association of DNA polymerase zeta-Rev1 complex with regions near a double-strand break. Curr Biol 2006;16(6):586–90.

68. Szuts D, Marcus AP, Himoto M, Iwai S, Sale JE. REV1 restrains DNA polymerase zeta to ensure frame fidelity during translesion synthesis of UV photoproducts in vivo. Nucleic Acids Res 2008;36(21):6767-80.

69. Shachar S, Ziv O, Avkin S, Adar S, Wittschieben J, Reissner T, et al. Two-polymerase mechanisms dictate error-free and error-prone translesion DNA synthesis in mammals. EMBO J 2009;28(4):383-93.

70. Yoon JH, Bhatia G, Prakash S, Prakash L. Error-free replicative bypass of thymine glycol by the combined action of DNA polymerases kappa and zeta in human cells. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107(32):14116-21.

71. Jiang Z, Xu M, Lai Y, Laverde EE, Terzidis MA, Masi A, et al. Bypass of a 5',8-cyclopurine-2'-deoxynucleoside by DNA polymerase β during DNA replication and base excision repair leads to nucleotide misinsertions. DNA Repair (Amst) 2015;33:24-34.

72. Tan X, Wang H, Luo G, Ren S, Li W, Cui J, et al. Clinical significance of a point mutation in DNA polymerase beta (POLB) gene in gastric cancer. Int J Biol Sci 2015;11(2):144-55.

73. Cabelof DC, Guo Z, Raffoul JJ, Sobol RW, Wilson SH, Richardson A, et al. Base excision repair deficiency caused by polymerase beta haplo insufficiency: Accelerated DNA damage and increased mutational response to carcinogens. Cancer Res 2003;63(18):5799-807.

74. Frechet M, Canitrot Y, Bieth A, Dogliotti E, Cazaux C, Hoffmann JS. Deregulated DNA polymerase beta strengthens ionizin gradiation-induced nucleotidic and chromosomal instabilities. Oncogene 2002;15(21):2320–7.

75. Pan Q, Fang Y, Xu Y, Zhang K, Hu X. Down-regulation of DNA polymerases kappa, eta, iota, and zeta in human lung, stomach, and colorectal cancers. Cancer Lett 2005;217(2):139-47.

76. Albertella MR, Lau A, O'Connor MJ. The overexpression of specialized DNA polymerases in cancer. DNA Repair (Amst) 2005;4(5):583-93.

77. Aghajany-Nasab M, Panjehpour M, Samiee SM, Rahimi F, Movahedian A. Glutathione S transferase mu gene variants and colorectal cancer development-use of sequence specific probesfor an Iranian population. Asian Pac J Cancer Prev 2011;12(6):1511-5.

78. Panjehpour M, Moosavi Nasab M. Expression of A2A and a2b adenosine receptors in human breast tumors. J Isfahan Med Sch 2011;28(115):915-23. [Full Text in Persian]

79. Lemée F, Bergoglio V, Fernandez-Vidal A, Machado-Silva A, Pillaire MJ, Bieth A, et al. DNA polymerase theta up-regulation is associated with poor survival in breast cancer, perturbs DNA replication, and promotes genetic instability. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107(30):13390-5.

80. Godoy VG, Jarosz DF, Simon SM, Abyzov A, Ilyin V, Walker GC. UmuD and RecA directly modulate the mutagenic potential of the Y family DNA polymerase DinB. Mol Cell 2007;28(6):1058-70.

81. Fujii S, Fuchs RP. Defining the position of the switches between replicative and bypass DNA polymerases. EMBO J 2004;23(21):4342–52.

82. Sharma S, Helchowski CM, Canman CE. The roles of DNA polymerase ζ and the Y family DNA polymerases in promoting or preventing genome instability. Mutat Res 2013;743-744:97-110.

83. Pillaire MJ, Betous R, Conti C, Czaplicki J, Pasero P, Bensimon A, et al. Upregulation of error-prone DNA polymerases beta and kappa slows down fork progression without activating the replication checkpoint. Cell Cycle 2007;6(4):471-7.

84. Leibeling D, Laspe P, Emmert S. Nucleotide excision repair and cancer. J Mol Histol 2006;37(5-7):225-38.

85. Loeb LA, Monnat RJ Jr. DNA polymerases and human disease. Nat Rev Genet 2008;9(8):594-604.