

УДК 577.151.3+577.151.63

РОЛЬ PARP-1 У РЕГУЛЯЦІЇ ФУНКЦІОНУВАННЯ КЛІТИНИ

В. Дрель

Львівський національний університет імені Івана Франка
вул. Грушевського, 4, Львів 79005, Україна
e-mail: drelvictor@gmail.com

В огляді розглянуто біологічну роль класу ензимів, які залучені до посттрансляційної модифікації білків шляхом полі-ADP-рибозилування. Детально проаналізовано структурну організацію та основні функції полі-(ADP-рибозо)полімерази-1 (PARP-1) у біологічних системах. Узагальнено результати досліджень стосовно ролі PARP-1 за умов розвитку цукрового діабету та перспективності використання її селективних інгібіторів для лікування ускладнень даного захворювання.

Ключові слова: полі-ADP-рибозилування, односторонні розриви ДНК, цукровий діабет, пероксинітрит, оксидативно-нітративний стрес.

ADP-рибозилування – посттрансляційна модифікація білків, при якій ADP-рибозний залишок переноситься за участю специфічних ензимів із NAD на певні амінокислотні залишки білків [2, 13, 34]. ADP-рибозилування вперше було виявлене при дослідженні механізму дії дифтерійного токсину. Секретований патогенними бактеріями, даний токсин (багатодоменний білок) здатний проникати в еукаріотичні клітини і шляхом ADP-рибозилування інактивувати фактор елонгації 2 [13]. Було також виявлено цілу низку інших патогенних мікроорганізмів, які діють подібним чином. Згодом в еукаріотичних клітинах було виявлено, очищено і охарактеризовано низку білків, які мають властивості, подібні до дифтерійного токсину, тобто можуть здійснювати ADP-рибозилування. Виявилось, що дані ензими належали до двох надродин: глікозилфосфатидилінозитол (GPI), закрючуючих у мембрану білків (RT6), і секреторних моно-ADP-рибозо-трансфераз (mARTs), залучених до моно-ADP-рибозилування поверхневих і секреторних білків клітини [28, 35]. Крім mARTs, залучених до модуляції імунних реакцій, адгезивності клітин, клітинного сигналювання і метаболізму [28], було виявлено й охарактеризовано родину полі(ADP-рибозо)полімераз (PARPs) – ядерних і цитоплазматичних ензимів, які каталізують полі-ADP-рибозилування відповідно ядерних і цитоплазматичних білків [2, 12, 34, 35]. Процес полі-ADP-рибозилування (в сучасній термінології часто використовується назва ПАРилування) здійснюється ензимами, які почали називати полі(ADP-рибозо)трансферазами/синтезазами/полімеразами (PADPRTs, PARSs, PARPs), які є тотожними.

За здатністю використання NAD як субстрату PARPs належать до тих важливих молекул, які перебувають на перехресті метаболічних і сигнальних шляхів, а тому було припущено, що вони можуть відігравати критичну роль у клітині за різних фізіологічних та патологічних умов. І справді, було виявлено, що процес полі-ADP-рибозилування низки білків даними ензимами є критичним у регуляції та реорганізації структури хроматину, регуляції транскрипції, цілісності та стабільності теломери, формування веретена поділу і функціонування центромер, низки сигнальних білків, транскрипційних факторів, активності ензимів та ін. [2, 17, 34].

Найбільший інтерес викликає ізоформа PARP-1, яка є найбільш поширеною і для якої основну функцію пов'язували з наглядом за цілісністю ДНК та її репарацією. Так у відповідь на пошкодження ДНК (у першу чергу односторонні), які відбуваються внаслідок оксидативно-нітративного стресу чи різних типів опромінення, хімічних чинників та ін., PARP-1 активується з подальшим PARилуванням гістонів і низки інших білків ядра. У результаті зміни заряду полі-ADP-рибозильовані білки звільнюються від ДНК, у результаті чого ушкоджена ділянка стає відкритою для репараційних білків [2, 17, 34]. PARP-1 також є залучена і до клітинного сигналювання шляхом білок-білкових взаємодій. Так, наприклад, даний ензим може активувати ядерний фактор-кВ (NF-кВ), активація якого є критичною при різних патологіях, для яких характерною ознакою є запальний процес [11, 29, 34]. Було також виявлено й охарактеризовано родину PARPs (18 білків), що значно розширило уявлення про роль даних ензимів і PARилування, зокрема, в біологічних системах [2].

Вивчення молекулярних механізмів функціонування PARP-1 є важливим, оскільки її активність і полі-ADP-рибозилування білків є ранніми маркерами рівня ушкодження ДНК, а отже, стану клітини в цілому, особливо за умов дії різних патологічних чинників. Дослідження ролі PARP-1 за умов цукрового діабету дасть можливість кращого розуміння усіх процесів, які відбуваються при діабеті, допоможе у розробці нових ліків і виявленні маркерних показників для контролю перебігу захворювання та лікування. У роботі проаналізовані й узагальнені наявні в літературі відомості про функціонування PARP у біологічних системах і власні дані про роль полі(ADP-рибозил)ування за умов цукрового діабету.

Структурно-функціональна організація та основні біологічні функції PARP-1

ДНК організму, залежно від оточуючого середовища і внутрішніх факторів (метаболічних процесів), може пошкоджуватися в межах від 1000 до 1 000 000 разів на клітину за день (за різними оцінками). У тому числі припускають, що на частку вільних радикалів припадає близько 10 000 пошкоджень [31]. У відповідь на відповідні зміни у структурі ДНК клітина повинна коректно реагувати: зупинити клітинний цикл, призупинити транскрипцію, встановити рівень уражень і здійснити адекватну відповідь шляхом активації репараційних механізмів і/або ініціювання процесів апоптозу у разі виявлення значної кількості пошкоджень [30, 34]. Вважають, що одну із провідних функцій у даних процесах відіграє саме PARP-1 [2, 34].

PARP-1 (Е.С. 2.4.2.30) є найбільш вивченим і охарактеризованим ензимом із надродини білків PARPs, зважаючи на найбільше його поширення у клітинах еукаріот і функціональне значення. У середньому на одну клітину припадає $1,0 \times 10^6$ молекул ензиму (на кожних 1000 пар нуклеотидів ДНК припадає одна молекула PARP-1), однак залежно від типу клітин даний показник може змінюватись у межах $0,2-2,0 \times 10^6$ молекул. Було виявлено, що PARP-1 може взаємодіяти з різноманітними структурами ДНК: суперспіралізованою, одно- і двонитковими розривами, ДНК-“шпильками” і “хрестами”. Молекулярна маса PARP-1 становить 113 кДа. Для чотирьох із шести доменів ензиму добре вивчені функціональні властивості: N-кінцевого ДНК-зв'язуючого домену (домен **A**), послідовності ядерної локалізації білка і ділянки розщеплення (послідовність, яку впізнає активна каспаза 3) (домен **B**), автокаталітичного домену (домен **D**) і C-кінцевого NAD-зв'язуючого, каталітичного домену (домен **F**) (рис. 1) [2, 17, 34].

Завдяки наявним “цинковим пальцям” PARP-1 виконує функцію моніторингу структури ДНК на наявність ушкоджень. Припускають, що в неактивному стані ензим у ядрі

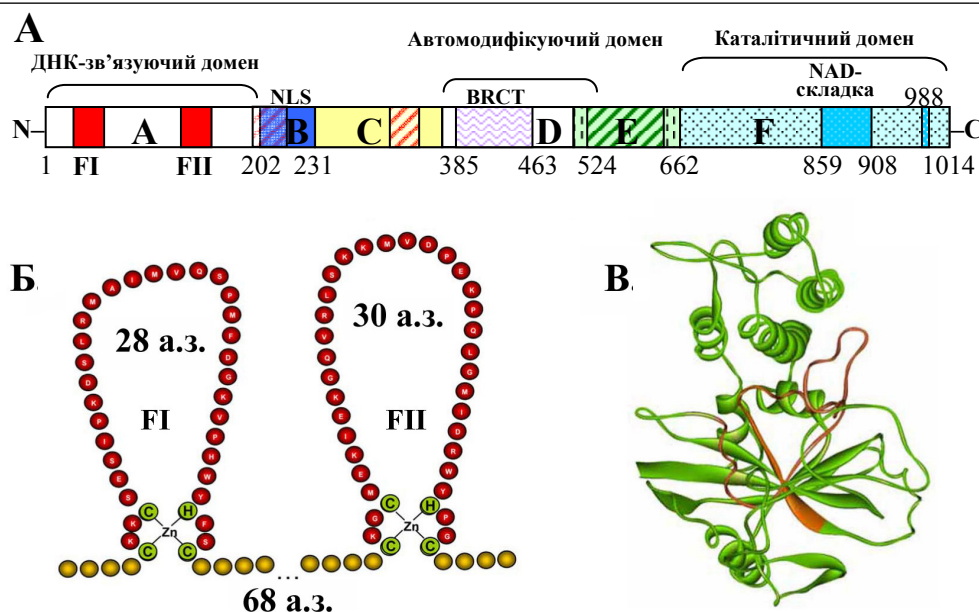


Рис. 1. Структурна організація ензиму PARP-1: А – доменна будова; Б – будова “цинкових пальців”; В – тривимірна будова каталітичного домену (з 656 по 1014 а.з.), здійснена за допомогою програми RasMol; а.з.- амінокислотний залишок.

клітини існує у вигляді гомодимерів [37]. За наявності одониткових розривів у ДНК PARP-1 активується. Так, у відповідь на утворений комплекс ензиму з ДНК відбуваються конформаційні зміни за участю “цинкових пальців”, що і призводить до активації ензиму, активність якого зростає більш ніж у 500 разів [7, 34]. Надзвичайно довгі “цинкові пальці” не лише забезпечують впізнавання ушкодженої ДНК, але і, захоплюючи простір біля семи пар нуклеотидів від місця ушкодження по обидва боки, механічно забезпечують звільнення ДНК від сторонніх білків (у першу чергу гістонів), відкриваючи її ушкоджену ділянку для власне репараційних білків. Саме вивільнення таких білків від ДНК відбувається завдяки каталітичній активності PARP-1. Використовуючи NAD як субстрат і енергію розриву макроергічного зв'язку між нікотинамідом і ADP-рибозою, PARP-1 переносить останню на гамма-карбоксілну групу глутамінової кислоти білка-акцептора, утворюючи ковалентний зв'язок. У наступних реакціях дана ковалентно-приєднана ADP-рибоза до білка є затравкою для PARP-1, яка може каталізувати ріст такого ланцюга, причому для його подовження на один мономер (ADP-рибозу) необхідна одна молекула NAD. Довжина ланцюга полі-ADP-рибози (ПАР) може коливатися від 2 до 200 залишків. Такі послідовності можуть бути лінійними або розгалуженими, з початком галуження приблизно після кожних 20-50 лінійних залишків, а термін, як уже зазначалось, отримав назву полі(ADP-рибозил)ювання, або ПАРильювання [2, 7, 34]. У результаті внесення значного від'ємного заряду (один залишок ADP-рибози вносить два від'ємних заряди), ПАРильювані білки (в першу чергу гістони H1 і H2B) від'єднуються від ДНК, звільняючи місце (ділянку завдовжки приблизно 30 нм) для дії наступних репараційних білків [1].

Вважають, що наступним кроком після ПАРильювання гістонів є значне за розміром полімеру авто-ПАРильювання самої PARP-1, у результаті чого ушкоджене місце на ДНК повністю звільняється, а каталітична активність ензиму значно знижується. У той

же час виявлено, що час існування PAR-модифікованих білків є досить коротким і вимірюється від кількох секунд до 7-8 хвилин (за деякими винятками, для PARP-1 цей показник становить близько 4 хв). Полі(ADP-рибозо)глікогідролаза (PARG (E.C. 3.2.1.143)) є ензимом, який здійснює гідроліз PAR (як одониткових, так і розгалужених її ланцюгів), володіючи як екзо-, так і ендоглікозидазною активністю [2, 17, 23, 38]. Припускають, що саме за такий час має відбуватися ексцизійна репарація ДНК. Однак при постійному (хронічному) пошкодженні ДНК PARильовання може відбуватися постійно, змінюючи лише місця локалізації у структурі ДНК, призводячи до значних енергетичних втрат клітиною. У разі значного вмісту PARильованих білків у ядрі клітини (за наявності великої кількості пошкоджень ДНК) відбувається відповідне накопичення вільної PAR, яка сама по собі може виконувати низку функцій, розширюючи таким чином спектр дії PARP-1. Так, наприклад, зв'язана з білками PAR може впливати на активність і конформацію білків, а у вільному стані ініціювати вивільнення апоптоз-індукуючого фактора (AIF) із мітохондрій [41].

Як саме відбувається подальша активація репараційного комплексу – достовірно невідомо, однак показано, що PARP-1 може взаємодіяти з більшістю його компонентів і PARильовати їх. Крім того, з деякими із них PARP-1 може взаємодіяти через білок-білкові взаємодії. Так, припускають, що на першому етапі “скафолд” білок XRCC1 (перехресно-комплементуючий білок-1), який виконує функцію своєрідного рихтування для факторів репарації одониткових розривів/репарації шляхом заміни нуклеотидної основи (SSBR/BER), взаємодіє переважно саме з PARильованою PARP-1 [21]. Це, у свою чергу, стимулює до взаємодії і приєднання більшості репараційних ензимів (ДНК-лігазу III α , ДНК-полімерази β , полінуклеотид кіназу/фосфатазу, 8-оксогуанін ДНК глікозилазу (OGG1) та ін. [20]), формуючи складний багатобілковий комплекс [5, 20]. Після виконання репараційними ензимами своїх функцій PARP-1 PARильє як репараційні ензими, так і білок XRCC1, що призводить до їхнього інгібування та від'єднання від ДНК. Цікаво відзначити, що, крім ковалентної модифікації, такі ензими мають здатність взаємодіяти з PAR (як вільною, так і зв'язаною з іншими білками). У свою чергу, довгі ланцюги PAR PARP-1, взаємодіючи з репараційними білками, здатні направляти їх до сайтів ушкоджень ДНК значно швидше, ніж якби вони шукали такі ушкодження самі по всій довжині геномної ДНК. Таким чином, PARP-1 після авто-PARильовання перебуває поблизу ушкодженого місця на ДНК, виконує не тільки роль сенсора ушкодженої ДНК, але і функції ініціатора й організатора утворення репараційного комплексу.

Однак дослідження, проведені з використанням гомозиготних PARP-1^{-/-} нокаутних мишей, показали можливість репарації пошкодженої ДНК і без участі PARP-1. Слід відзначити, що такі репараційні процеси відбувалися зі значним запізненням. Крім того, у таких мишей спостерігалася нестабільність генома, яка характеризувалася зростанням рівня гомологічних рекомбінацій та обміну між сестринськими хроматидами, ймовірністю виникнення мутацій у геномі (виявлено почастищення випадків утворення лімфоми) та втратою генів ампліфікації [22, 25, 40]. Однак саме такий механізм (інгібування PARP-1) недавно почали використовувати при лікуванні раку молочної залози. Білки BRCA1 і BRCA2, як відомо, є білками, важливими при репарації подвійних розривів у ДНК шляхом гомологічної рекомбінації. За умов раку молочної залози, гени BRCA1 і/або BRCA2 і відповідні їм білки є мутованими (з втратою активності). Таким чином, при інгібуванні PARP-1 за даної патології відбувається значне накопичення двониткових розривів у ДНК, що призводить до смерті канцерогенної клітини [6].

Залежно від стану PARP-1 (її активації або надактивації), даний ензим був віднесений до молекулярних перемикачів процесів апоптозу та некрозу [19]. Так, показано, що у відповідь на інгібування каспазної активності апоптичні механізми загибелі клітини змінюються на некротичні, що часто виникає при значній і швидкій втраті АТФ, наприклад, при ішемії [24]. Відомо, що при таких патологічних процесах, як запалення, інфаркт міокарда та ішемічний інсульт, саме некроз є переважаючим типом клітинної загибелі. Тому було запропоновано використання селективних інгібіторів PARP-1 для лікування таких захворювань [3, 29].

Подальші дослідження продемонстрували роль PARP-1 у регулюванні транскрипції низки генів, яке відбувається у відповідь на біологічні, хімічні або фізичні стимули, принаймні через два механізми, які не виключають один одного: через модуляцію структури хроматину і через пряму взаємодію з факторами транскрипції та/або їхніми ділянками взаємодії на ДНК [2, 12, 34]. Так, у відповідь на низку таких подразників, як стероїдні гормони або тепловий шок, відбувається активація PARP-1 і ПАР-залежне від'єднання гістонов від хроматину, внаслідок чого структура хроматину "відкривається" з подальшою транскрипцією відповідного гена [16]. Саме за таким механізмом відбувається активація генів у політених хромосомах слинної залози личинок *Drosophila melanogaster* [39].

Однак останні дослідження вказують на те, що PARP-1 може взаємодіяти з ДНК-метил трансферазою-1 (Dnmt1), регулюючи активність останньої, що, у свою чергу, впливає на активацію/інактивацію генів на рівні структури ДНК [4].

Іншим механізмом, яким PARP-1 (та інші PARPs) або ПАР може модулювати транскрипцію, є безпосередня взаємодія з факторами транскрипції та кофакторами. Однак часто такі взаємодії відбуваються без участі ПАР, тобто не залежать від активації ензиму у відповідь на uszkodження ДНК. Так, PARP-1 має стимулюючий ефект на низку транскрипційних факторів і кофакторів: на спарений фактор гена 6 (PAX6), білок активатор-2 (AP 2), фактор В-Myb і енхансер-фактор транскрипції-1 (TEF1). Слід відзначити, що такі стимулюючі ефекти не обов'язково відбуваються при активованій PARP-1 [17, 18].

Одним із найважливіших значень PARP-1 вважають її здатність взаємодіяти й активувати транскрипційний фактор κB (NF- κB), який регулює експресію генів, відповідальних за запальні процеси та імунні відповіді, причому така взаємодія відбувається без участі формування ПАР [11, 18]. Як відомо, активація експресії даного гена спостерігається при розвитку патологічних ускладнень за участі запальних процесів, наприклад, при цукровому діабеті. Так, у PARP^{-/-} нокаутних мишей не розвиваються ускладнення, пов'язані із запальними процесами, що є наслідком зниженої транскрипції деяких NF- κB -залежних прозапальних генів, таких як індукцибельна NO-синтаза (iNOS), макрофагальний запальний білок 2 (MIP2), але не інгібітора для NF- κB NF(I $\kappa\text{B}\alpha$) чи інтерлейкіну-6 (IL-6) [11, 18].

Роль PARP-1 за умов цукрового діабету

Як відомо, при взаємодії супероксид аніону ($\bullet\text{O}^{2-}$) з оксидом азоту в клітині утворюється надзвичайно цитотоксична сполука – пероксинітрит (ONOO⁻). За умов гіперглікемії, яка є основною характерною ознакою цукрового діабету (незалежно від його типу), відбувається значне зростання вмісту ONOO⁻ у низці клітин і тканин організму, таких як ендотелій, мезангіальні клітини нирок, периферична нервова система, сітківка ока та ін. Накопичення ONOO⁻, у свою чергу, призводить до виникнення цілої низки

патологічних порушень: стимуляції перекисного окиснення ліпідів, модифікації білків, ушкоджень ДНК та ін. [29]. Таким чином, у відповідь на ушкодження ДНК активними формами кисню та ONOO^- активується PARP-1. Припускалося, що оскільки цукровий діабет характеризується хронічною гіперглікемією, то і ушкодження ДНК будуть тривалими, що в кінцевому результаті призведе до енергетичного виснаження клітини з індукцією апоптозу чи некрозу. Так, було показано, що ензим гліколітичного циклу гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа (GAPDH (E.C. 1.2.1.12)) може транслокуватися в ядро у разі надходження ранніх апоптичних сигналів і виходити з нього, коли такі сигнали зникають [33]. У ядрі GAPDH може ПАРИлюватися, втрачаючи при цьому свою ензиматичну активність [10]. Пригнічення активності GAPDH поряд із високим вмістом глюкози у клітині призводить до накопичення проміжних продуктів катаболізму глюкози в гліколітичному ланцюзі її розщеплення до стадії утворення гліцеральдегіду-3-фосфату. Це зумовлює пригнічення наступної стадії, що і призводить до активації чотирьох механізмів, які посилюють патологічні зміни за умов цукрового діабету: поліольний та гексозамінний шляхи, накопичення продуктів і попередників неензиматичного глікозилювання, активації РКС (рис. 2) [2].

Майклом Браунлі (Dr. Michael Brownlee) було сформульовано уніфіковану теорію виникнення діабетичних ушкоджень, в основі якої лежать вищеперелічені чотири механізми [3]. Активація даних шляхів призводить до значного посилення неензиматичного глікозилювання, яке і так є значним при гіперглікемії, до порушення багатьох біохімічних і фізіологічних параметрів, а також до збіднення клітин на ендогенні антиоксиданти й енергетичні ресурси. У результаті реакцій неензиматичного глікозилювання за участю низки вуглеводів і їхніх похідних з протеїнами утворюються так звані кінцеві

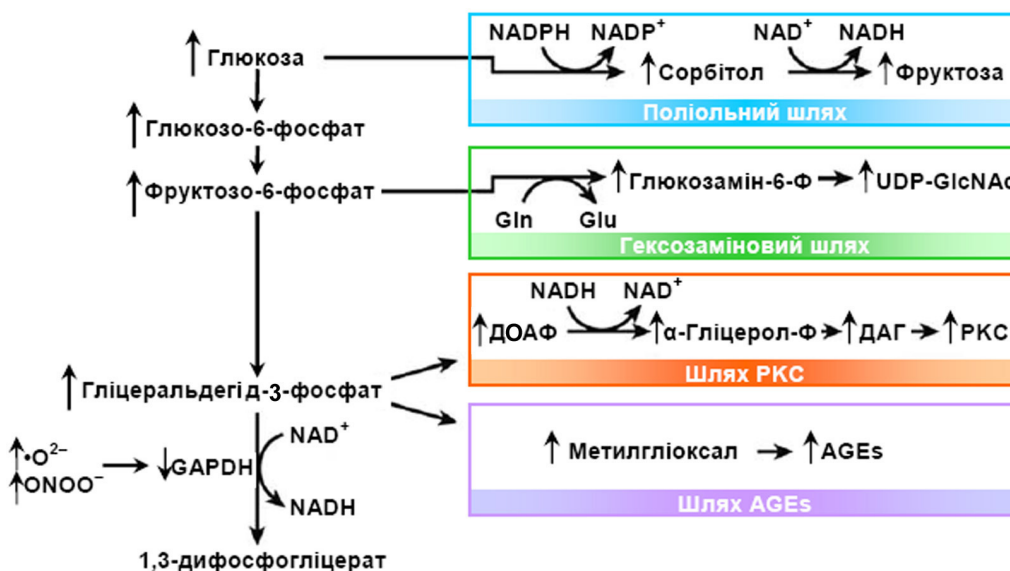


Рис. 2. Чотири основних механізми (поліольний, гексозамінний, активація РКС та накопичення кінцевих продуктів глікозилювання), активація яких за умов гіперглікемії і надпродукції супероксиду значно посилює оксидативний стрес і веде до виникнення хронічних діабетичних уражень. UDP-GlcNAc - UDP-N-ацетил-D-глюкозамін; ДООФ – діоксиацетонфосфат; ДАГ – діацилгліцерол; GAPDH – гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа.

продукти глікозилювання (AGEs), які можуть накопичуватись як усередині клітини, так і поза нею, порушуючи функціонування окремих молекул і клітини загалом [32]. Внутрішньоклітинні AGEs, як правило, досить швидко деградують шляхом протеолізу, а для позаклітинних, які є довгоживучими, існують спеціальні шляхи видалення.

Так, для видалення довгоживучих AGEs (білків позаклітинного матриксу і крові), які також можуть накопичуватись з віком, існує декілька шляхів, включаючи ензиматичний репараційний механізм. Однак основним механізмом є видалення таких білків і їхня протеолітична деградація за участю специфічних рецепторів до AGEs – RAGEs [32]. Такі рецептори виявлено в ендотеліальних клітинах, моноцитах, макрофагах та ін. [26]. При взаємодії AGEs з рецептором відбувається активація цілого каскаду сигнальних механізмів, що призводить до зростання експресії та виділення низки прозапальних цитокінів (TNF- α , інтерлейкінів 1, та 6), вазоконстрикторів (сполук, що звужують кровоносні судини) – ендотеліну-1, молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1) та ростових факторів, які порушують функцію судин і сприяють передчасному розвитку атеросклерозу, запальним процесам [26, 32]. Для запальних процесів характерною є активація імунокомпетентних клітин із відповідною активацією індукцибельної NO-синтази, що, у свою чергу, призводить до локального збільшення концентрації NO в сотні-тисячу разів понад норму, залежно від типу клітин [29]. Таким чином, зростання концентрації NO за умов високого вмісту $\bullet\text{O}^{2-}$ буде індукувати збільшення концентрації пероксинітриду.

Проведені нами дослідження вказують на те, що активація PARP-1, яка відбувається при розвитку нейропатій (використовуючи тваринну модель 1-го типу цукрового діабету), не призводить до апоптозу нейронів дорсальних спинномозкових гангліїв поперекового відділу [14]. Було виявлено також зростання на 40–120% вмісту ПАРильованих білків у тканинах сідничного нерва, дорсальних спинномозкових гангліях, спинному мозку, нирках і сітківці ока діабетичних тварин (при використанні моделей 1-го і 2-го типів діабету) порівняно з контролем [8, 9, 14, 27]. Крім того, у сітківці ока діабетичних тварин поряд із надактивацією PARP спостерігався апоптоз, який нівелювався до рівня контролю за дії специфічних інгібіторів до ензиму [9]. Нами було також виявлено взаємозалежність між активацією/інгібуванням PARP і відповідним розвитком/інгібуванням нітративного стресу, та навпаки. Також було показано значний корегуючий вплив інгібіторів PARP і сполук, які розщеплювали пероксинітрид у діабетичних тварин на низку фізіологічних та біохімічних показників [9, 27, 36].

PARP-1 є складним багатофункціональним ензимом, який залучений до процесів репарації ДНК і перебуває на перехресті метаболічних та сигнальних механізмів клітини. Білок-білкові взаємодії даного ензиму з низкою сигнальних білків, факторами транскрипції та ензимами є не менш важливою його функцією, ніж залучення до репарації пошкодженої ДНК, а процес ПАРильовання є необхідним для нормального функціонування клітини. Дослідження механізмів функціонування PARP-1 вказує на можливість використання її специфічних інгібіторів при лікуванні низки патологічних процесів (ішемії, інфарктів, інсультів, цукрового діабету) та при лікуванні раку молочної залози.

Активація PARP у результаті пошкодження ДНК пероксинітридом разом із високим вмістом глюкози (за умов цукрового діабету) призводить до активації поліольного і гексозамінного шляхів, накопичення продуктів та попередників неензиматичного глікозилювання, активації РКС. Дані метаболічні та сигнальні зміни призводять до значного посилення неензиматичного глікозилювання, порушення багатьох біохімічних і фізіологічних параметрів, до загострення запальних процесів із залученням імунокомпетентних

клітин, збіднюють клітину на вміст ендogenous антиоксидантів. Усе це в кінцевому результаті значно підсилює оксидативно-нітративний стрес, викликає патологічні зміни із наростаючими шкідливими перетвореннями. Детальне вивчення механізмів функціонування PARP-1 при виникненні та розвитку діабетичних ускладнень є актуальною проблемою, оскільки дає змогу створити нові діагностичні/прогностичні підходи для раннього виявлення патологічних змін і з'ясувати можливі молекулярні механізми впливу на ці процеси для запобігання їхньому виникненню.

1. *Althaus F. R., Höfner L., Kleczkowska H. E.* et al. Histone shuttling by poly ADP-ribosylation // *Mol. Cell Biochem.* 1994. Vol. 138. N 1–2. P. 53–59.
2. *Amé J. C., Spenlehauer C., de Murcia G.* The PARP superfamily // *Bioessays.* 2004. Vol. 26. N 8. P. 882–893.
3. *Brownlee M.* The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes.* 2005. Vol. 54. N 6. P. 1615–1625.
4. *Caiafa P., Guastafierro T., Zampieri M.* Epigenetics: poly(ADP-ribose)ylation of PARP-1 regulates genomic methylation patterns // *FASEB J.* 2009. Vol. 23. N 3. P. 672–678.
5. *Caldecott K.W.* XRCC1 and DNA strand break repair. *DNA Repair (Amst).* 2003. Vol. 2. N 9. P. 955–969.
6. *Comen E. A., Robson M.* Poly(ADP-ribose)polymerase inhibitors in triple-negative breast cancer // *Cancer J.* 2010. Vol. 16. N 1. P. 48–52.
7. *D'Amours D., Desnoyers S., D'Silva I.* et al. Poly(ADP-ribose)ylation reactions in the regulation of nuclear functions // *Biochem. J.* 1999. Vol. 342. N Pt 2. P. 249–268.
8. *Drel V. R., Pacher P., Stevens M. J.* et al. Aldose reductase inhibition counteracts nitrosative stress and poly(ADP-ribose)polymerase activation in diabetic rat kidney and high-glucose-exposed human mesangial cells // *Free Radic. Biol. Med.* 2006. Vol. 40. N 8. P. 1454–1465.
9. *Drel V. R., Xu W., Zhang J.* et al. Poly(ADP-ribose)polymerase inhibition counteracts cataract formation and early retinal changes in streptozotocin-diabetic rats // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009. Vol. 50. N 4. P. 1778–1790.
10. *Du X., Matsumura T., Edelstein D.* et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112. N 7. P. 1049–1057.
11. *Hassa P. O., Haenni S. S., Buerki C.* et al. Acetylation of poly(ADP-ribose)polymerase-1 by p300/CREB-binding protein regulates coactivation of NF-kappaB-dependent transcription // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. N 49. P. 40450–40464.
12. *Hassa P. O., Hottiger M. O.* The diverse biological roles of mammalian PARPS, a small but powerful family of poly-ADP-ribose polymerases // *Front. Biosci.* 2008. Vol. 13. P. 3046–3082.
13. *Honjo T., Nishizuka Y., Hayaishi O.* Diphtheria toxin-dependent adenosine diphosphate ribosylation of aminoacyl transferase II and inhibition of protein synthesis // *J. Biol. Chem.* 1968. Vol. 243. N 12. P. 3553–3555.
14. *Ilhnytska O., Lyzogubov V. V., Stevens M. J.* et al. Poly(ADP-ribose)polymerase inhibition alleviates experimental diabetic sensory neuropathy // *Diabetes.* 2006. Vol. 55. N 6. P. 1686–1694.
15. *Kauppinen T. M., Chan W. Y., Suh S. W.* et al. Direct phosphorylation and regulation of poly(ADP-ribose)polymerase-1 by extracellular signal-regulated kinases 1/2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. Vol. 103. N 18. P. 7136–7141.
16. *Kim M. Y., Mauro S., Gévry N.* et al. NAD⁺-dependent modulation of chromatin structure and transcription by nucleosome binding properties of PARP-1 // *Cell.* 2004. 119. N 6. P. 803–814.

17. Kim M. Y., Zhang T., Kraus W. L. Poly(ADP-ribosyl)ation by PARP-1: 'PAR-laying' NAD⁺ into a nuclear signal // *Genes Dev.* 2005. Vol. 19. N 17. P. 1951–1967.
18. Kraus W. L., Lis J. T. PARP goes transcription // *Cell.* 2003. Vol. 113. N 6. P. 677–683.
19. Los M., Mozoluk M., Ferrari D. et al. Activation and caspase-mediated inhibition of PARP: a molecular switch between fibroblast necrosis and apoptosis in death receptor signaling // *Mol. Biol. Cell.* 2002. Vol. 13. N 3. P. 978–988.
20. Marsin S., Vidal A. E., Sossou M. et al. Role of XRCC1 in the coordination and stimulation of oxidative DNA damage repair initiated by the DNA glycosylase hOGG1 // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. N 45. P. 44068–44074.
21. Masson M., Niedergang C., Schreiber V. et al. XRCC1 is specifically associated with poly(ADP-ribose)polymerase and negatively regulates its activity following DNA damage // *Mol. Cell Biol.* 1998. Vol. 18. N 6. P. 3563–3571.
22. Masutani M., Nakagama H., Sugimura T. Poly(ADP-ribosyl)ation in relation to cancer and autoimmune disease // *Cell Mol. Life Sci.* 2005. Vol. 62. N 7-8. P. 769–783.
23. Meyer-Ficca M. L., Meyer R. G., Coyle D. L. et al. Human poly(ADP-ribose) glycohydrolase is expressed in alternative splice variants yielding isoforms that localize to different cell compartments // *Exp. Cell Res.* 2004. Vol. 297. N 2. P. 521–532.
24. Miesel R., Kurpisz M., Kröger H. Modulation of inflammatory arthritis by inhibition of poly(ADP-ribose)polymerase // *Inflammation.* 1995. Vol. 19. N 3. P. 379–387.
25. de Murcia J. M., Niedergang C., Trucco C. et al. Requirement of poly(ADP-ribose) polymerase in recovery from DNA damage in mice and in cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. Vol. 94. N 14. P. 7303–7307.
26. Nogueira-Machado J. A., Chaves M. M. From hyperglycemia to AGE-RAGE interaction on the cell surface: a dangerous metabolic route for diabetic patients // *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2008. Vol. 12. N 7. P. 871–82.
27. Obrosova I. G., Xu W., Lyzogubov V. V. et al. PARP inhibition or gene deficiency counteracts intraepidermal nerve fiber loss and neuropathic pain in advanced diabetic neuropathy // *Free Radic. Biol. Med.* 2008. Vol. 44. N 6. P. 972–981.
28. Okazaki I. J., Moss J. Structure and function of eukaryotic mono-ADP-ribosyltransferases // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1996. Vol. 129. P. 51–104.
29. Pacher P., Beckman J. S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol. Rev.* 2007. Vol. 87. N 1. P. 315–424.
30. Petrucco S. Sensing DNA damage by PARP-like fingers // *Nucleic Acids Res.* 2003. Vol. 31. N 23. P. 6689–6699.
31. Poon H. F., Calabrese V., Scapagnini G. et al. Free radicals and brain aging // *Clin. Geriatr. Med.* 2004. Vol. 20. N 2. P. 329–359.
32. Rees M. D., Kennett E. C., Whitelock J. M. et al. Oxidative damage to extracellular matrix and its role in human pathologies // *Free Radic. Biol. Med.* 2008. Vol. 44. N 12. P. 1973–2001.
33. Schmidtz H. D. Reversible nuclear translocation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase upon serum depletion // *Eur. J. Cell. Biol.* 2001. Vol. 80. N 6. P. 419–427.
34. Schreiber V., Dantzer F., Ame J. C. et al. Poly(ADP-ribose): novel functions for an old molecule // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2006. Vol. 7. N 7. P. 517–528.
35. Seman M., Adriouch S., Haag F. et al. Ecto-ADP-ribosyltransferases (ARTs): emerging actors in cell communication and signaling // *Curr. Med. Chem.* 2004. Vol. 11. N 7. P. 857–872.
36. Shevalye H., Stavniichuk R., Xu W. et al. Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) inhibition counteracts multiple manifestations of kidney disease in long-term streptozotocin-diabetic rat model // *Biochem. Pharmacol.* 2010. Vol. 79. N 7. P. 1007–1014.

37. Skalitzky D. J., Marakovits J. T., Maegley K. A. et al. Tricyclic benzimidazoles as potent poly(ADP-ribose)polymerase-1 inhibitors // *J. Med. Chem.* 2003. Vol. 46. N 2. P. 210–213.
38. Tulin A., Naumova N. M., Menon A. K. et al. Drosophila poly(ADP-ribose) glycohydrolase mediates chromatin structure and SIR2-dependent silencing // *Genetics*. 2006. Vol. 172. N 1. P. 363–371.
39. Tulin A., Spradling A. Chromatin loosening by poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) at Drosophila puff loci // *Science*. 2003. Vol. 299. N 5606. P. 560–562.
40. Wang Z. Q., Stingl L., Morrison C. et al. PARP is important for genomic stability but dispensable in apoptosis // *Genes Dev.* 1997. Vol. 11. N 18. P. 2347–2358.
41. Yu S. W., Andrabi S. A., Wang H. et al. Apoptosis-inducing factor mediates poly(ADP-ribose) (PAR) polymer-induced cell death // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. N 48. P. 18314–18319.

ROLE OF PARP IN REGULATION OF CELL FUNCTION

V. Drel

*Ivan Franko National University of Lviv
4, Hrushevskiy St., Lviv 79005, Ukraine
e-mail: drelvictor@gmail.com*

In the review described the biological role of enzymes which are involved in the process of post-translational modifications of proteins by poly ADP-ribosylation. It is analysed in detail the structural organization and main functions of poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP-1) in the biological systems. The results of the role of PARP-1 under the development of diabetic complications and perspective of its selective inhibitors for the treatment of this disease were summarized.

Key words: poly-ADP-ribosylation, DNA single-strand break, diabetes mellitus peroxinitrite, oxidative-nitrative stress, glycosylation.

РОЛЬ PARP В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ КЛЕТКИ

В. Дрель

*Львовский национальный университет имени Ивана Франко
ул. Грушевского, 4, Львов 79005, Украина
e-mail: drelvictor@gmail.com*

В обзоре рассмотрена биологическая роль класса энзимов, которые вовлечены в посттрансляционную модификацию белков путем поли-ADP-рибозилирования. Детально проанализирована структурная организация и основные функции поли(ADP-рибозо) полимеразы-1 (PARP-1) в биологических системах. Обобщены результаты исследований относительно роли PARP-1 при развитии сахарного диабета и перспективности использования ее селективных ингибиторов для лечения осложнений при данном заболевании.

Ключевые слова: поли-ADP-рибозилирование, однониточные разрывы ДНК, сахарный диабет, пероксинитрит, оксидативно-нитративный стресс, гликозилирование.

Стаття надійшла до редколегії 14.06.10

Прийнята до друку 04.10.10