

# Molekularne podstawy ginekologii onkologicznej – białko TopBP1 jako strażnik integralności genomu

Molecular basis of gynecological oncology – TopBP1 protein as the guardian of genome integrity

Ewa Forma<sup>1</sup>, Katarzyna Wójcik-Krowiranda<sup>2</sup>, Andrzej Bienkiewicz<sup>2</sup>, Magdalena Bryś<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra Cytobiochemii, Uniwersytet Łódzki, Polska

<sup>2</sup> Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

## Streszczenie

*Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet. Rocznie na świecie notuje się około miliona nowych zachorowań. Zidentyfikowano liczne czynniki ryzyka raka piersi, do których zalicza się wczesny wiek pierwszej miesiączki, późny wiek menopauzy, niezachodzenie w ciążę oraz przypadki raka piersi u najbliższych krewnych. Ponadto zidentyfikowano liczne geny wysokiej penetracji, których mutacje wpływają na ryzyko zachorowania na raka piersi i jajnika. Do genów tych zalicza się przede wszystkim BRCA1 i BRCA2.*

*Ostatnie wyniki badań sugerują, że również gen TopBP1 może wpływać na ryzyko wystąpienia raka piersi i jajnika, jak również może stanowić istotny czynnik prognostyczny dla złośliwych nowotworów piersi. Białko TopBP1 uczestniczy w wielu istotnych procesach komórkowych, w tym w replikacji DNA, w mitozie i mejozie, a także w naprawie uszkodzeń DNA. Zaburzenia tych procesów mogą mieć bezpośredni lub pośredni wpływ na proces transformacji nowotworowej.*

Słowa kluczowe: **rak piersi / rak jajnika / TopBP1 / replikacja DNA / mitoza / mejoza / naprawa DNA /**

## Adres do korespondencji:

Magdalena Bryś  
Katedra Cytobiochemii Uniwersytetu Łódzkiego  
Polska, 90-236 Łódź, ul. Pomorska 141/143  
tel: +48 42 635 43 71; fax: +48 42 635 44 84  
e-mail: zreg@biol.uni.lodz.pl

Otrzymano: 15.11.2012  
Zaakceptowano do druku: 10.04.2013

Ewa Forma et al. Molekularne podstawy ginekologii onkologicznej – białko TopBP1 jako strażnik integralności genomu.

## Abstract

Breast cancer is the most common malignancy in women. Its estimated annual incidence is about one million cases worldwide. A number of risk factor have been identified, among them early menarche, late menopause, nulliparity and positive family history. Moreover, a number of highly penetrant breast and ovarian cancer susceptibility genes, such as BRCA1 and BRCA2, have been identified.

Recent findings suggest TopBP1 to be a breast and ovarian cancer susceptibility gene. Moreover, TopBP1 protein may be an important prognostic marker of breast cancer. TopBP1 protein is involved in DNA replication, mitosis and meiosis, as well as DNA repair. Deregulation of these processes may have pathological implications in cancer.

Key words: **breast cancer / ovarian cancer / TopBP1 / DNA replication / mitosis / meiosis / DNA repair /**

## Wstęp

Nowotwory złośliwe stanowią drugą co do częstości przyczynę zgonów w Polsce. Najczęściej występującym nowotworem złośliwym kobiet w Polsce i na świecie jest rak piersi [1]. Rocznie na świecie stwierdza się około miliona nowych zachorowań na raka piersi, co stanowi około 20% wszystkich zachorowań na choroby nowotworowe [2-5]. W 2009 roku według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce stwierdzono 15 752 nowych zachorowań na raka piersi, co stanowi 22,8% wszystkich spośród 69 178 nowych zachorowań na choroby nowotworowe kobiet. Poważny problem ginekologii onkologicznej stanowi także rak jajnika, który jest szóstym pod względem częstości występowania, stanowiąc piątą przyczynę zgonów wśród kobiet cierpiących na choroby nowotworowe [6]. W 2009 roku zanotowano ponad 3470 nowych zachorowań na raka jajnika. Wciąż trwają poszukiwania czynników wpływających na ryzyko zachorowania na raka piersi i/lub jajnika oraz markerów diagnostycznych, prognostycznych i predykcyjnych użytecznych w diagnostyce i terapii tych nowotworów [7, 8].

Karppinen i wsp. (2006) sugerują, że jednym z nowych genów, którego mutacje mogą mieć wpływ na predyspozycję do raka piersi i jajnika jest TopBP1 (*topoisomerase II $\beta$  binding protein 1*) [9]. Poza tym wykazano, że białko TopBP1 może być ważnym czynnikiem prognostycznym dla bardziej zaawansowanych raków piersi. Kobiety, u których stwierdzono podwyższony poziom ekspresji TopBP1 w preparatach raków piersi, cechował krótszy czas przeżycia całkowitego oraz krótszy czas przeżycia bez progresji [10].

Białko TopBP1 pełni istotne funkcje w utrzymaniu integralności genomu poprzez udział w regulacji transkrypcji i replikacji, naprawie uszkodzeń DNA oraz w procesie podziału mitotycznego i mejotycznego [11-15].

### Podobieństwa białka TopBP1 do BRCA1

Białko TopBP1 wykazuje liczne podobieństwa do BRCA1 (*breast cancer gene 1*). C-końcowy region białka TopBP1 zawiera dwie tandemowo ułożone domeny BRCT i wykazuje znaczące podobieństwo do analogicznego regionu białka BRCA1 [9, 16-20].

Oprócz podobieństwa strukturalnego białko TopBP1 wykazuje również podobieństwo funkcjonalne z BRCA1. Ekspresja obu białek najwyższy poziom osiąga w fazie S cyklu komórkowego. Zarówno TopBP1, jak i BRCA1 są fosforylowane przez kinazę ATM w czasie odpowiedzi komórki na uszkodzenia DNA. W odpowiedzi na stres replikacyjny oba białka, wraz z PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*), gromadzą się w miejscu zatrzymania widełek replikacyjnych [17, 20]. TopBP1 i BRCA1 wykazują wspólną lokalizację w komórce podczas późnej mitozy oraz w czasie profazy I podziału mejotycznego [9, 13].

TopBP1 i BRCA1 wydają się pełnić podobne funkcje w punkcie kontrolnym G2/M cyklu komórkowego [9]. Wykazano, że w komórkach z obniżoną ekspresją TopBP1 lub zawierających zmutowane białko BRCA1 dochodziło do częściowego zniesienia funkcji punktu kontrolnego G2/M. Jeśli wyżej wymienione warunki zachodziły jednocześnie to w komórkach tych obserwowano całkowite zniesienie punktu kontrolnego G2/M [20].

Poza tym, w odpowiedzi na działanie promieniowania jonizującego białko TopBP1 i BRCA1 gromadzą się w ogniskach jądrowych wraz z innymi białkami zaangażowanymi w sygnalizację i naprawę dwuniciowych pęknięć DNA, takimi jak Rad50, ATM (*ataxia telangiectasia mutated*), Rad9, BLM (*Bloom's syndrome protein*), PCNA, Nbs1 (*Nijmegen breakage syndrome 1*) i  $\gamma$ H2AX [21, 22].

### Udział TopBP1 w replikacji DNA

Liczne badania funkcji białka TopBP1 wykazały, że białko to pełni istotną rolę w czasie przejścia G1/S oraz w przebiegu fazy S cyklu komórkowego i replikacji DNA, a także proliferacji komórek [17, 23-31].

Białko TopBP1 jest niezbędne dla proliferacji komórek we wczesnej embriogenezie. Embryony myszy pozbawione genu *TopBP1* rozwijały się tylko do stadium blastocysty, natomiast embryony z niepełną inaktywacją genu *TopBP1* zamierały w okresie preimplantacyjnym. Obniżenie ekspresji *TopBP1* przy użyciu interferencji RNA prowadziło do starzenia się prawidłowych komórek człowieka w hodowlach pierwotnych, natomiast w przypadku komórek nowotworowych wyciszenie ekspresji *TopBP1* indukowało apoptozę [26].

Ewa Forma et al. *Molekularne podstawy ginekologii onkologicznej – białko TopBP1 jako strażnik integralności genomu.*

Badania z wykorzystaniem siRNA (*small interfering RNA*) wykazały, że brak ekspresji białka TopBP1 w komórkach prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G1 w wyniku obniżenia aktywności kompleksu cykliny E/CDK2 (*cyclin dependent kinase 2*) pełniącego istotną funkcję w czasie przejścia komórki z fazy G1 do S. Przyczyną spadku aktywności tego kompleksu był wzrost poziomu białek p21 i p27, będących inhibitorami kinaz zależnych od cyklin [25].

Najwyższy poziom ekspresji białka TopBP1 obserwuje się w fazie S cyklu komórkowego, co sugeruje jego udział również w replikacji DNA. Zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciwko domenie BRCT6 białka TopBP1 hamowało replikację DNA w jądrach komórkowych wyizolowanych z komórek HeLa [17]. Analogiczny efekt uzyskano poprzez zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciwko polimerazie DNA  $\alpha$  oraz  $\epsilon$ , z którą oddziałuje białko TopBP1 [17, 32].

Białko TopBP1 jest bezpośrednio zaangażowane w tworzenie kompleksu inicjacyjnego replikacji poprzez oddziaływanie z białkiem Cdc45 (*cell division cycle 45*) [29]. Białko Cdc45 zaangażowane jest w proces replikacji DNA zarówno na etapie inicjacji, jak i elongacji [29, 33]. Wykazano, że białko TopBP1 za pośrednictwem domen BRCT1, 2 i 6 oddziałuje z białkiem Cdc45, co prowadzi do zablokowania domeny aktywującej transkrypcję w białku TopBP1. Oddziaływanie między białkiem TopBP1 i Cdc45 obserwowano wyłącznie w czasie przejścia komórki z fazy G1 do S. Wyniki te sugerują, że białko TopBP1 jest zaangażowane w tworzenie replikacyjnego kompleksu inicjacyjnego poprzez rekrutację białka Cdc45 do miejsca inicjacji replikacji [29]. Również liczne badania homologów TopBP1 potwierdziły, że pełnią one istotne funkcje w inicjacji replikacji, jednakże, dokładny mechanizm oddziaływania TopBP1 z replikacyjnym kompleksem inicjacyjnym nie został jeszcze dokładnie poznany [23, 24, 30, 34-36]. Liczne doniesienia sugerują udział dodatkowych białek pośredniczących w zależnej od CDK2 rekrutacji Cdc45 do miejsca inicjacji replikacji przez białko TopBP1 [37-40]. Białkiem, które oddziałuje z TopBP1 i wpływa na proces replikacji DNA jest TICRR (*TopBP1-interacting, checkpoint, and replication regulator*). Brak ekspresji białka TICRR w komórce prowadzi do silnego zahamowania replikacji DNA oraz uniemożliwia oddziaływanie białka Cdc45 z chromatyną [38]. Wyniki te wskazują, że TopBP1 i TICRR współdziałają w rekrutacji białka Cdc45 do kompleksu inicjacyjnego replikacji [38, 40].

### TopBP1 w mitozie i mejozie

Wiele białek odpowiedzialnych za utrzymanie integralności genomu odgrywa również istotną funkcję w czasie podziału mitotycznego i mejotycznego. Do tej grupy białek zalicza się m.in. BRCA1, p53, ATM i ATR (*ATM and Rad3-related kinase*). Najnowsze badania sugerują, że również białko TopBP1 jest zaangażowane w przebieg zarówno mitozy, jak i mejozy [13-15, 41].

Wykazano obecność TopBP1 w obrębie wrzeciona podziałowego w metafazie i anafazie podziału mitotycznego, natomiast w czasie metafazy białka TopBP1 i BRCA1 znajdowały się w centrosomach [13]. W profazie podziału mitotycznego stwierdzono kolokalizację białka TopBP1 i tubuliny  $\gamma$  w centrosomach. W telofazie natomiast, TopBP1 oddysocjuje od centrosomów i znajduje się w jądrach komórek potomnych. C-końcowy fragment TopBP1 obejmujący domenę BRCT7, jest niezbędny dla lokalizacji tego białka w centrosomach. Mutacje w regionie genu

*TopBP1* kodującym domenę BRCT7 mogą prowadzić do zaburzenia lokalizacji białka TopBP1 w centrosomach i powodować znaczne wydłużenie czasu trwania prometafazy i metafazy. Fakt ten sugeruje, że białko TopBP1 niezbędne jest dla prawidłowego przebiegu podziału mitotycznego i szczególnie wpływa na prometafazę oraz metafazę mitozy [41].

Analiza ekspresji TopBP1 u myszy wykazała, że białko to ulega ekspresji głównie w tkankach zawierających proliferujące komórki. Wysoki poziom TopBP1 stwierdzono w jelicie cienkim, płucach, grasicy i śledzionie, podczas gdy w wątrobie i nerkach jego ekspresja nie została wykryta. Szczególnie wysoki poziom TopBP1 zanotowano w jądrach myszy, co może sugerować udział tego białka w procesie spermatogenezy [13]. TopBP1 zostało wykryte w spermatocytach i oocytach myszy w profazie I podziału mejotycznego. Dokładna analiza wykazała obecność tego białka w centralnej części łączącej autosomalne chromosomy homologiczne zarówno w oocytach i spermatocytach we wczesnej profazie I, tj. w leptotenie i zygotenie, a także w centralnej części połączonych chromosomów X-Y w spermatocytach w późnej profazie I (pachyten). Natomiast w parze chromosomów X nie wykryto obecności białka TopBP1 w żadnej fazie podziału mejotycznego [13, 14]. Ponadto wykazano, że białko TopBP1 wraz z kinazą ATR i histonem  $\gamma$ H2AX gromadzi się w miejscach dwuniciowych pęknięć DNA powstających w początkowych etapach rekombinacji DNA w profazie I podziału mejotycznego. Sugeruje to, że białko TopBP1 i ATR uczestniczą w monitorowaniu przebiegu rekombinacji DNA w profazie I i aktywacji punktu kontrolnego w pachytenie [15].

### Udział TopBP1 w naprawie uszkodzeń DNA

Istotną funkcję w odpowiedzi komórki na uszkodzenia DNA odgrywają kinaza ATM, która aktywowana jest przez dwuniciowe pęknięcia DNA oraz kinaza ATR aktywowana w odpowiedzi na stres replikacyjny, który obejmuje m.in. zatrzymanie widełek replikacyjnych [42-44]. Do aktywacji kinazy ATR wymagana jest obecność białka TopBP1, które rekrutowane jest do miejsca uszkodzenia przez kompleks 9-1-1 (Rad9-Hus1-Rad1) [12, 17, 45]. W aktywację kinazy ATR zaangażowana jest domena AAD (ATR activating domain) białka TopBP1 zlokalizowana pomiędzy domeną BRCT6 i BRCT7 [12, 46-48]. Dokładny mechanizm aktywacji ATR przez TopBP1 nie został poznany, jednakże sugeruje się, że może polegać na zmianie domeny kinazowej, co ułatwia substratom dostęp do tego enzymu, czego wyrazem jest obniżenie wartości stałej Michaelisa [47]. Ponadto, TopBP1 jest białkiem, które pełni istotną funkcję w szlaku transmisji sygnału, który łączy szlak zależny od ATM ze szlakiem ATR, w odpowiedzi na dwuniciowe pęknięcia DNA [49]. Dwuniciowe pęknięcia DNA rozpoznawane są przez kompleks MRN (Mre11-Rad50-Nbs1). Kompleks MRN nie tylko promuje aktywację ATM, ale także uczestniczy w modyfikacji końców DNA niezbędnej do naprawy uszkodzeń przez rekombinację homologiczną [50, 51]. W wyniku modyfikacji końców DNA w obrębie dwuniciowych pęknięć DNA przez białko CtIP (*C-terminal binding protein (CtBP) interacting protein*), Exo1 (*exonuclease 1*) i BLM generowane są jednoniciowe fragmenty DNA (ssDNA) rozpoznawane następnie przez RPA. Powstanie kompleksu RPA-ssDNA jest pierwszym etapem szlaku sygnalizacyjnego prowadzącego do aktywacji kinazy ATR przy udziale białka TopBP1 [12].

## Podsumowanie

Białko TopBP1 pełni istotną funkcję w proliferacji komórek poprzez udział w replikacji DNA oraz w czasie podziału mitotycznego i mejotycznego. Ponadto poprzez udział w naprawie uszkodzeń DNA wpływa na zachowanie integralności genomu. Mutacje genu *TopBP1* i zmiany ekspresji mogą prowadzić do zaburzenia procesów komórkowych, które to białko reguluje, co może wpływać na proces karcynogenezy.

## Piśmiennictwo

- Supernat A, Welnicka-Jaskiewicz M, Żaczek A. Farmakogenetyka w hormonoterapii raka piersi. *Współcz Onkol.* 2010, 14, 242-247.
- Da Silva L, Lakhani S. Pathology of hereditary breast cancer. *Mod Pathol.* 2010, 23, Supl. 2, 46-51.
- Oldenburg R, Meijers-Heijboer H, Cornelisse C, Devilee P. Genetic susceptibility for breast cancer: how many more genes to be found? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007, 63, 125-149.
- Vargas A, Reis-Filho J, Lakhani S. Phenotype-genotype correlation in familial breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2011, 16, 27-40.
- Wu J, Lu L, Yu X. The role of BRCA1 in DNA damage response. *Protein Cell.* 2010, 1, 117-123.
- Synowicz A, Wcisło G, Bondar L. [et al.]. Status genu BRCA1 a zachorowania na dziedziczną postać raka jajnika. *Współcz Onkol.* 2010, 14, 72-78.
- Shuen A, Foulkes W. Inherited mutations in breast cancer genes - risk and response. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2011, 16, 3-15.
- Pierzchała R, Pasz-Walczyk G, Jezierski A. Nowe czynniki rokownicze w raku piersi – przegląd piśmiennictwa. *Współcz Onkol.* 2004, 8, 429-434.
- Karppinen S, Erkkö H, Reini K. [et al.]. Identification of a common polymorphism in the TopBP1 gene associated with hereditary susceptibility to breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2006, 42, 2647-2652.
- Liu K, Bellam N, Lin H. [et al.]. Regulation of p53 by TopBP1: a potential mechanism for p53 inactivation in cancer. *Mol Cell Biol.* 2009, 29, 2673-2693.
- Forma E, Wójcik-Krowiranda K, Bienkiewicz A, Bryś M. Molekularne podstawy ginekologii onkologicznej – udział TopBP1 w transkrypcji. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 363-367.
- Smits V, Warmerdam D, Martin Y. [et al.]. Mechanisms of ATR-mediated checkpoint signalling. *Front Biosci.* 2010, 15, 840-853.
- Reini K, Uitto, Perera D. [et al.]. TopBP1 localises to centrosomes in mitosis and to chromosome cores in meiosis. *Chromosoma.* 2004, 112, 323-330.
- Kolas N, Marcon E, Crackower M. [et al.]. Mutant meiotic chromosome core components in mice can cause apparent sexual dimorphic endpoints at prophase or X-Y defective male-specific sterility. *Chromosoma.* 2005, 114, 92-102.
- Perera D, Perez-Hidalgo L, Moens PB. [et al.]. TopBP1 and ATR colocalization at meiotic chromosomes: role of TopBP1/Cut5 in the meiotic recombination checkpoint. *Mol Biol Cell.* 2004, 15, 1568-1579.
- Going J, Nixon C, Dorman E. [et al.]. Aberrant expression of TopBP1 in breast cancer. *Histopathology.* 2007, 50, 418-424.
- Mäkinen M, Hillukkala T, Tuusa J. [et al.]. BRCT domain-containing protein TopBP1 functions in DNA replication and damage response. *J Biol Chem.* 2001, 276, 30399-30406.
- Morris J, Nixon C, King O. [et al.]. Expression of TopBP1 in canine mammary neoplasia in relation to histological type, Ki67, ER and p53. *Vet J.* 2009, 179, 422-429.
- Yamane K, Kawabata M, Tsuruo T. A DNA-topoisomerase-II-binding protein with eight repeating regions similar to DNA-repair enzymes and to a cell-cycle regulator. *Eur J Biochem.* 1997, 250, 794-799.
- Yamane K, Chen J, Kinsella T. Both DNA topoisomerase II-binding protein 1 and BRCA1 regulate the G2-M cell cycle checkpoint. *Cancer Res.* 2003, 63, 3049-3053.
- Germann S, Oestergaard V, Haas C. [et al.]. Dpb11/TopBP1 plays distinct roles in DNA replication, checkpoint response and homologous recombination. *DNA Repair.* 2011, 10, 210-224.
- Xu Z, Timanova-Atanasova A, Zhao R. [et al.]. PML colocalizes with and stabilizes the DNA damage response protein TopBP1. *Mol Cell Biol.* 2003, 23, 4247-4256.
- Garcia V, Furuya K, Carr A. Identification and functional analysis of TopBP1 and its homologs. *DNA Repair.* 2005, 4, 1227-1239.
- Hashimoto Y, Takisawa H. Xenopus Cut5 is essential for a CDK-dependent process in the initiation of DNA replication. *EMBO J.* 2003, 22, 2526-2535.
- Jeon Y, Lee K, Ko M. [et al.]. Human TopBP1 participates in cyclin E/CDK2 activation and preinitiation complex assembly during G1/S transition. *J Biol Chem.* 2007, 282, 14882-14890.
- Jeon Y, Ko E, Lee K. [et al.]. TopBP1 deficiency causes an early embryonic lethality and induces cellular senescence in primary cells. *J Biol Chem.* 2011, 286, 5414-5422.
- Kim J, McAvoy S, Smith D, Chen J. Human TopBP1 ensures genome integrity during normal S phase. *Mol Cell Biol.* 2005, 25, 10907-10915.
- Saka Y, Fantes P, Sutani T. [et al.]. Fission yeast cut5 links nuclear chromatin and M phase regulator in the replication checkpoint control. *EMBO J.* 1994, 13, 5319-5329.
- Schmidt U, Wollmann Y, Franke C. [et al.]. Characterization of the interaction between the human DNA topoisomerase II $\beta$ -binding protein 1 (TopBP1) and the cell division cycle 45 (Cdc45) protein. *Biochem J.* 2008, 409, 169-177.
- Van Hatten R, Tutter A, Holway A. [et al.]. The Xenopus Xmsu101 protein is required for the recruitment of Cdc45 to origins of DNA replication. *J Cell Biol.* 2002, 159, 541-547.
- Yamamoto R, Axton J, Yamamoto Y. [et al.]. The Drosophila mus101 gene, which links DNA repair, replication and condensation of heterochromatin in mitosis, encodes a protein with seven BRCA1 C-terminus domains. *Genetics.* 2000, 156, 711-721.
- Pospiech H, Kursula I, Abdel-Aziz W. [et al.]. A neutralizing antibody against human DNA polymerase  $\epsilon$  inhibits cellular but not SV40 DNA replication. *Nucleic Acids Res.* 1999, 27, 3799-3804.
- Broderick R, Nasheuer H. Regulation of Cdc45 in the cell cycle and after DNA damage. *Biochem Soc Trans.* 2009, 37, 926-930.
- Araki H, Leem S, Phongdara A. [et al.]. Sugino A. Dpb11, which interacts with DNA polymerase II( $\epsilon$ ) in *Saccharomyces cerevisiae*, has a dual role in S-phase progression and at a cell cycle checkpoint. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995, 92, 11791-11795.
- Dolan W, Sherman D, Forsburg S. Schizosaccharomyces pombe replication protein Cdc45/Sna41 requires Hsk1/Cdc7 and Rad4/Cut5 for chromatin binding. *Chromosoma.* 2004, 113, 145-156.
- Taricani L, Wang T. Rad4TopBP1, a scaffold protein, plays separate roles in DNA damage and replication checkpoints and DNA replication. *Mol Biol Cell.* 2006, 17, 3456-3468.
- Balestrini A, Cosentino C, Errico A. [et al.]. GEMC1 is a TopBP1-interacting protein required for chromosomal DNA replication. *Nat Cell Biol.* 2010, 12, 484-491.
- Kumagai A, Shevchenko A, Shevchenko A, Dunphy W. Treslin collaborates with TopBP1 in triggering the initiation of DNA replication. *Cell.* 2010, 140, 349-359.
- Piergiorganni G, Costanzo V. GEMC1 is a novel TopBP1-interacting protein involved in chromosomal DNA replication. *Cell Cycle.* 2010, 9, 3662-3666.
- Sansam C, Cruz N, Danielian P. [et al.]. A vertebrate gene, ticc1, is an essential checkpoint and replication regulator. *Genes Dev.* 2010, 24, 183-194.
- Bang S, Ko M, Kang S. [et al.]. Human TopBP1 localization to the mitotic centrosome mediates mitotic progression. *Exp Cell Res.* 2011, 317, 994-1004.
- Lopez-Contreras A, Fernandez-Capetillo O. The ATR barrier to replication-born DNA damage. *DNA Repair.* 2010, 9, 1249-1255.
- Shih Y. ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity. *Nat Rev Cancer.* 2003, 3, 155-168.
- Nam E, Cortez D. ATR signalling: more than meeting at the fork. *Biochem J.* 2011, 436, 527-536.
- Greer D, Besley B, Kennedy K. [et al.]. hRad9 rapidly binds DNA containing double-strand breaks and is required for damage-dependent topoisomerase II beta binding protein 1 focus formation. *Cancer Res.* 2003, 63, 4829-4835.
- Kumagai A, Lee J, Yoo H. [et al.]. TopBP1 activates the ATR-ATRIP complex. *Cell.* 2006, 124, 943-955.
- Mordes D, Cortez D. Activation of ATR and related PIKKs. *Cell Cycle.* 2008, 7, 2809-2812.
- Takeishi Y, Ohashi E, Ogawa K. [et al.]. Casein kinase 2-dependent phosphorylation of human Rad9 mediates the interaction between human Rad9-Hus1-Rad1 complex and TopBP1. *Genes Cells.* 2010, 15, 761-771.
- Yoo H, Kumagai A, Shevchenko A. [et al.]. Ataxia-telangiectasia mutated (ATM)-dependent activation of ATR occurs through phosphorylation of TopBP1 by ATM. *J Biol Chem.* 2007, 282, 17501-17506.
- Ciccia A, Elledge SJ. The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Mol Cell.* 2010, 40, 179-204.
- Williams R, Williams J, Tainer J. Mre11-Rad50-Nbs1 is a keystone complex connecting DNA repair machinery, double-strand break signaling, and the chromatin template. *Biochem Cell Biol.* 2007, 85, 509-520.