

Każda komórka aerobowa w trakcie przemian metabolicznych wytwarza określone ilości reaktywnych form tlenu (RFT). Organizmy aerobowe wykształciły systemy obrony, polegające na wytworzeniu układów enzymatycznych i antyoksydacyjnych osłaniających komórkę przed toksycznymi formami tlenu. Do mechanizmów obronnych należy również zaliczyć systemy naprawcze polegające na wycinaniu zmodyfikowanych zasad azotowych i nukleozydów z DNA.

Istnieją 2 uniwersalne ścieżki naprawiające uszkodzenia DNA spowodowane RFT: naprawa przez wycinanie zasad (BER – ang. base excision repair) i naprawa przez wycinanie nukleotydów (NER – ang. nucleotide excision repair). Odzwierciedleniem w organizmie tych procesów są: poziom 8-oksyguaniny (8-oksyaGua) i 8-oksya-2'-deoksyguanozyny (8-oksyaG). Naprawa przez wycinanie nukleotydów (NER) jest procesem bardziej złożonym niż BER oraz wymaga ATP jako źródła energii. NER nie jest też tak specyficznym systemem w porównaniu do BER. Usunięciu z DNA mogą ulec zarówno fotodimery pirymidyn, addukty o różnej wielkości podstawnika, jak i część uszkodzeń usuwanych przez BER.

Mechanizmy naprawy BER i NER są uniwersalnymi systemami naprawy, funkcjonującymi zarówno w komórkach zdrowych, jak i nowotworowych, poddanych działaniu czynników toksycznych, takich jak chemioterapia czy radioterapia. Istotą problemu naprawy uszkodzeń w komórkach nowotworowych jest niewątpliwie złożona i stanowi wyzwanie dla wielu dyscyplin z zakresu biologii molekularnej i kliniki onkologicznej.

W pracy, na podstawie bieżącego piśmiennictwa, przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat mechanizmów naprawy przez wycinanie zasad i naprawy przez wycinanie nukleotydów uszkodzeń oksydacyjnych DNA.

Słowa kluczowe: BER, NER, oksydacyjne uszkodzenia DNA.

Mechanizmy naprawy oksydacyjnych uszkodzeń DNA

Repair mechanisms of oxidative DNA damage

Krzysztof Roszkowski

Katedra Biochemii Klinicznej, Akademia Medyczna w Bydgoszczy

WSTĘP

Uszkodzenia DNA mogą powstawać na skutek działania czynników egzogennych i endogennych [1]. Znaczącym źródłem endogennego uszkodzenia DNA są reaktywne formy tlenu (RFT), powstające w procesach oddychania komórkowego.

Określenie reaktywne formy tlenu obejmuje zarówno rodniki tlenowe, jak i pochodne tlenu nie będące rodnikami, takie jak: nadtlenek wodoru (H_2O_2), tlen singletowy czy ozon (O_3) [2]. Natomiast wysoce reaktywne cząsteczki lub atomy, posiadające niesparowany elektron na orbicie zewnętrznej znane są jako wolne rodniki. Każda komórka aerobowa wytwarza, w przebiegu metabolizmu, pewne ilości RFT [3, 4]. Przyjmuje się, że w zdrowym organizmie dorosłego człowieka może powstać w ciągu roku ok. 2 kg (2 kilogramów) anionorodnika ponadtlenkowego [2]. W reakcji dysmutacji zachodzącej w komórce, może zachodzić przemiana anionorodnika ponadtlenkowego i powstawanie H_2O_2 . W warunkach *in vivo*, głównym miejscem powstawania H_2O_2 są mitochondria [2]. H_2O_2 , który nie jest wolnym rodnikiem, łatwo przenika przez błony komórkowe i może być przekształcany wg reakcji Fentona z udziałem jonów Fe^{+2} bądź Cu^{+1} w rodnik hydroksylowy [5, 6].

Głównymi produktami utleniania zasad azotowych DNA są: 8-oksya-guanina oraz glikole tyminy. Ponadto w wyniku dezaminacji cytozyny i adeniny w DNA mogą powstawać odpowiednio: uracyl i hipoksantyna [7].

Poziom RFT w organizmie jest zmienny w czasie, dlatego organizmy tlenowe wykształciły mechanizmy adaptacyjne do takich zmiennych warunków, indukując syntezę enzymów antyoksydacyjnych lub/i enzymów naprawiających oksydacyjne uszkodzenia DNA [8–10].

Istnieją 2 uniwersalne ścieżki naprawiające uszkodzenia DNA spowodowane RFT:

- ▶ naprawa przez wycinanie zasad reprezentowana przez, np. poziom 8-oksya-guaniny (8-oksyaGua),
- ▶ naprawa przez wycinanie nukleotydów reprezentowana m.in. przez 8-oksya-2'-deoksyguanozynę (8-oksyaG).

NAPRAWA PRZEZ WYCINANIE ZASAD – BER (ang. *base excision repair*)

Oksydacyjnie zmodyfikowane zasady azotowe mogą być wycięte z DNA w wyniku hydrolizy wiązania N-glikozydowego. Wyróżnia się 2 typy N-glikozylaz:

- ▶ **glikozylazy monofunkcyjne** – rozbijają wiązanie N-glikozydowe pomiędzy uszkodzoną zasadą

Each aerobic cell during its metabolism produces definite amount of reactive oxygen species (ROS). Aerobic organisms developed defence system that produces antioxidizing enzymes defending the cell from toxic forms of oxygen. Repair systems excising modified nitrogen base and nucleosides from DNA should also be numbered among defence systems.

There are two universal paths of repairing DNA impairments caused by ROS: base excision repair (BER) and nucleotide excision repair (NER). The reflection of those two processes in the organism is 8-Oxyguanine and 8-Oxy-2'-Deoxyguanosine levels.

Nitrogen bases modified by oxidation can be excised from DNA as a result of glycoside bond hydrolysis between damaged base and deoxyribose molecule that causes emerging of apurinic/aprimidinic (AP) sites in DNA. Bifunctional glycosides apart from the removal of damaged base and formation of AP sites also have lyase properties and remove AP sites by means of β -elimination. In human cells three supplemental ways preventing mutagenic results of 8-Oxyguanine were discovered.

The first one is based on removing 8-Oxy-dGTP by specific 8-Oxy-dGTPase, breaking down 8-Oxy-dGTP into 8-Oxy-dGMP that prevents incorporation of that oxygenated nucleoside into DNA by polymerase. 8-Oxy dGTPase of human cells, 18 kDa weight, is called Human Mut Homolog (hMTH1). Disintegration of 8-Oxy-dGTP into 8-Oxy-dGMP precludes repeated incorporation of this nucleotide into DNA. Human 8-oxyguanine glycosylase gen (hOGG1) situated in 3p25 human chromosome codes glycosylase-AP lyase which possesses the ability to excise oxidizing guanine derivative (8-OxyGua) from DNA. Repair process lies in the recognition and excision of modified base by OGG1 protein. Some sources indicate that the gen can be a sup-

a cząsteczką deoksyrybozy, co powoduje powstanie miejsc apurynowych/apirymidynowych (AP) w DNA,

- ▶ **glikozylazy dwufunkcyjne** – oprócz usunięcia uszkodzonej zasady i utworzenia miejsc AP, posiadają również właściwości liazowe i usuwają miejsca AP na drodze β -eliminacji [7, 11].

Enzym rozpoznaje uszkodzoną zasadę i uczestniczy w jej wycięciu na zewnątrz helisy, a następnie wbudowuje ją do centrum aktywnego. Centrum aktywne ponad 20 znanych glikozylaz zawiera 2 fragmenty białka skrócone w spiralę, przedzielone fragmentem o strukturze spinki do włosów (ang. *helix-hairpin-helix HhH*) oraz resztę kwasu asparaginowego (Asp), który odgrywa rolę w mechanizmie katalizy [11]. O tym, z którą zasadą będzie reagować glikozylaza decyduje obecność odpowiednich aminokwasów w dwóch pozycjach 204 i 147 w kieszeni enzymu, gdzie wciągana jest zasada. Obecność w pozycji 204 asparaginy umożliwia utworzenie wiązania wodorowego z O⁴ pierścienia pirymidynowego uracylu, a nie tworzy wiązania z grupą NH₂, co wyklucza wejście cytozyny [7, 11, 12]. Powstałe w wyniku działania DNA-glikozylaz typu I (monofunkcyjnych) miejsca AP są naprawiane przez AP-endonukleazy, które rozszczepiają wiązania fosfodiesterowe po stronie 5' AP, co daje wolny koniec 3'OH umożliwiając działanie polimerazy DNA.

DNA-glikozylazy dwufunkcyjne, posiadając właściwości liazowe dokonują nacięcia i wycięcia miejsca AP w sposób skoordynowany (przy udziale AP-endonukleazy) na drodze β -eliminacji, pozostawiając jednonukleotydową lukę w DNA [7, 13].

Funkcjonalnie można wyróżnić 2 grupy glikozylaz uczestniczących w naprawie oksydacyjnie

zmodyfikowanych zasad azotowych [11, 14]:

- ▶ glikozylazy uczestniczące w naprawie 8-oksyguaniny i innych utlenionych puryn,
- ▶ glikozylazy uczestniczące w naprawie glikolu tyminy i innych zmodyfikowanych pirymidyn.

NAPRAWA DNA ZAWIERAJĄCEGO 8-OKSYGUANINĘ

Enzymem wycinającym 8-oksyguaninę, tworzącą pary zasad z cytozyną, który został najlepiej poznany jest białko **MutM** z *Escherichia coli*. Białko to zostało odkryte jako N-glikozylaza usuwająca z DNA Fapy-guaninę, dlatego też nosi ono alternatywną nazwę: białko FPG (formamidopirymidyno-DNA glikozylaza) [15]. MutM nie jest w stanie efektywnie wycinać 8-oksyguaniny sparowanej z adeniną [16]. Obecność w genomie wielu nie-naprawionych, błędnych par 8oxydG⇒dA prowadziłoby do znacznego podwyższenia częstości mutacji G⇒T. Organizmy prokariotyczne posiadają jednak N-glikozylazę nazwaną **MutY**, która specyficznie wycina adeninę sparowaną w DNA z 8-oksyguaniną [15]. Oksydacyjna modyfikacja guaniny w pozycji C8 może zachodzić nie tylko w obrębie kwasów nukleinowych, ale dotyczy również reszt guaniny wchodzących w skład wolnych nukleozydów i nukleotydów komórkowych. Udowodniono, że produkt modyfikacji dGTP-8-oksydGTP jest substratem dla polimeraz DNA wbudowując 8-oksydGMP do nowo syntezowanych nici DNA [17, 18].

W komórkach ludzkich wykryto 3 uzupełniające się drogi zapobiegające mutagennym skutkom występowania 8-oksyguaniny.

Pierwsza polega na usuwaniu 8-oksy-dGTP przez specyficzną **8-oksy-dGTPazę** rozkładającą 8-oksy-dGTP do 8-oksy-dGMP, co zapobiega włączaniu

pressive one. In yeasts and human cells glycosylase excising 8-Oxy-Gua from 8-OxyGua G and 8-Oxy-Gua A pair was found. The protein is inactive in the presence of 8-OxyGua connected with pyrimidines. It is now called OGG2. The OGG2 removes 8-OxyGua incorporated into DNA during the replication as 8-OxydGTP opposite adenine that prevents AT CG mutations.

Cells have supplemental system for glycosylases repairing oxidizing impairments of DNA bases – it means repairing by nucleotides excision (NER). NER is more complicated than BER process and requires ATP as an energy source.

DNA damaged fragment is cut from both ends by nuclease and then removed. In case of eukaryotic cells it is the fragment consisting of 27 to 29 nucleotides. Data resulting from in vitro studies on human cells indicate that NER is comprehensive repair mechanism of DNA impairments generated by different carcinogens. In eukaryotic cells DNA lesions caused by photon irradiation are removed according to NER system.

BER and NER mechanisms are universal repair systems functioning in both normal cells as well as neoplastic cells subjected to toxic factors such as chemotherapy or radiotherapy.

Key words: BER, NER, oxidative DNA damage.

tego utlenionego nukleotydu do DNA przez polimerazy [18, 19]. U *E. coli* białko to jest kodowane przez gen **MutT**, a przy jego mutacji częstość transwersji $AT \Rightarrow CG$ wzrasta nawet 1000-krotnie [18, 20].

Analogiem białka MutT w komórkach ludzkich jest 8-oksydGT-Paza o masie 18 kDa, nazwany **hMTH1** (*Human MutT Homolog*) [11, 21]. Rozkład 8-oksyo-dGTP do 8-oksyo-dGMP uniemożliwia ponowne wbudowanie tego nukleotydu do DNA, ponieważ kinaza guanylowa, która fosforyluje dGMP do dGDP i dGTP, jest nieaktywna w stosunku do 8-oksyo-dGMP. Natomiast wydajnie defosforyluje 8-oksyo-dGMP do nukleotydu, który jest wydalany poza komórkę [11, 22, 23].

Drugą drogą jest wycinanie 8-oksyoGua z DNA przez glikozylazy 8-oksyoGua.

Gen **hOGG1** (ang. *human 8-oksyo-guanine glycosylase*), który jest zlokalizowany u człowieka w chromosomie 3p25 [24, 25], koduje glikozylazo-AP liazę, posiadającą zdolność wycinania oksydacyjnej pochodnej guaniny (8-oksyoGua) z DNA. Proces naprawy polega na rozpoznaniu i wycięciu zmodyfikowanej zasady przez białko OGG1 [26]. Niektóre dane literaturowe wskazują, że gen ten może być genem supresorowym [27]. Stwierdzono utratę heterozygotyczności w rejonie tego genu w nowotworach nerki i płuc [27].

W komórkach drożdży i ludzkich wykryto glikozylazę wycinającą 8-oksyoGua z pary 8-oksyoGua \Rightarrow G oraz 8-oksyoGua \Rightarrow A. Białko to jest nieaktywne wobec 8-oksyoGua połączonej z pirymidynami. Została ona nazwana **OGG2**. Funkcją OGG2 jest usuwanie 8-oksyoGua włączonego do DNA jako 8-oksyo-dGTP podczas replikacji naprzeciw adeniny. OGG2 usuwa uszkodzoną zasadę i zapobiega mutacjom $AT \Rightarrow CG$ [28, 29]. Po wycięciu uszkodzonej zasady z DNA, pozostaje miejsce

pozbawione zasady lub nic zostaje przerwana, gdy enzymem usuwającym uszkodzenie jest glikozylaza/AP-liaza [11]. W komórkach eukariotycznych istnieje kilka szlaków kończących naprawę [30–32]. Jednonukleotydowe luki w komórkach ssaków uzupełnia głównie polimeraza ([11], a końce łączone są przez ligazę III [33, 34]. Około 75 proc. obecnej w DNA ssaków 8-oksyo-guaniny, jest naprawiana w mechanizmie wycięcia jednego nukleotydu [11, 32].

Istnieje alternatywny szlak naprawy uszkodzonych zasad, w którym wycinane i wstawiane jest kilka nukleotydów [35, 36].

Komórki posiadają uzupełniający dla glikozylaz system, naprawiający oksydacyjne uszkodzenia zasad DNA – jest nim NER.

NAPRAWA PRZEZ WYCINANIE NUKLEOTYDÓW NER (ang. *nucleotide excision repair*)

Naprawa przez wycinanie nukleotydów jest procesem bardziej złożonym niż BER oraz wymaga ATP jako źródła energii [28, 37]. NER nie jest też tak specyficznym systemem w porównaniu do BER. Usunięciu z DNA mogą ulec zarówno fotodimery pirymidyn, addukty o różnej wielkości podstawnika, jak i część uszkodzeń usuwanych przez BER [7, 38]. Fragment DNA zawierający uszkodzenie jest nacinany po obu jego stronach przez nukleazę i usuwany. W przypadku bakterii dotyczy to oligonukleotydu o długości ok. 12–13 nukleotydów [7], natomiast w komórkach eukariotycznych jest to fragment składający się z 27–29 nukleotydów [39]. W komórkach eukariotycznych szkody w DNA powstałe w wyniku działania promieniowania ultrafioletowego są usuwane w systemie naprawy NER [40]. Wysoce prawdopodobnym wydaje się fakt, że część

8-oksoguaniny może podlegać również naprawie przez NER [7], chociaż w systemach *in vitro* nie udało się tego wykazać. Istnieje jednak kilka dowodów pośrednich. Czeczot i wsp. (1991) [41] przeprowadzili doświadczenie, w którym przeżycie *E. coli* z plazmidami zawierającymi 8-oksogua było uwarunkowane aktywnością w komórce enzymów uczestniczących w naprawie typu NER albo białka Fpg, charakterystycznego dla naprawy typu BER. Scott i wsp. [42] wykazali, że u drożdży przeżycie zależało głównie od NER.

Dane wynikające z badań *in vitro* na komórkach ludzkich wskazują, że NER jest wszechstronnym mechanizmem naprawy uszkodzeń DNA generowanych przez różne kancerogeny [43, 44].

Mechanizmy naprawy BER i NER są uniwersalnymi systemami naprawy, funkcjonującymi zarówno w komórkach zdrowych, jak i nowotworowych poddanych działaniu czynników toksycznych, takich jak chemioterapia czy radioterapia. Istota problemu naprawy uszkodzeń w komórkach nowotworowych jest niewątpliwie złożona i stanowi wyzwanie dla wielu dyscyplin z zakresu biologii molekularnej i kliniki onkologicznej.

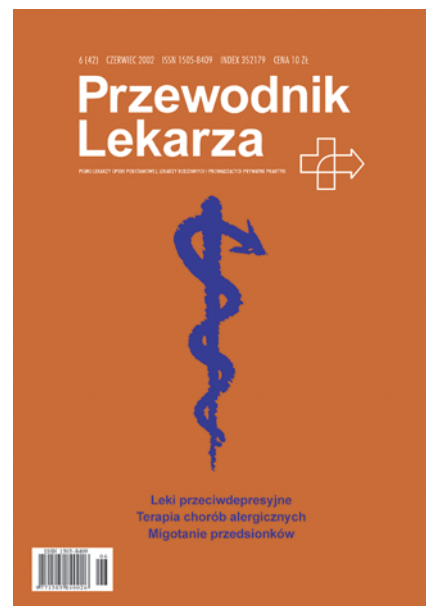
PIŚMIENICTWO

- Friedberg EC, Walker GC, Siede W. *DNA repair and mutagenesis*. ASM PRESS Washington DC, 1995.
- Oliński R, Jurgowiak M. *Oksydacyjne uszkodzenia DNA (8-oxdG) – biomarkerem niektórych chorób człowieka*. Kosmos 1999; Tom 48, Nr 3: 329-38.
- Bartosz G. *Druga twarz tlenu*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1995.
- Oliński R, Jurgowiak M. *Reaktywne formy tlenu – uniwersalny czynnik patogenny? Nowe tendencje w biologii molekularnej i inżynierii genetycznej*, edited by Barciszewski J, Łastowski K and Twardowski T. Sorus, Poznań 1996.
- Toyokuni S, Okamoto K, Yodoi J, Hiai H. *Persistent oxidative stress in cancer*. FEBS Lett 1995; 358: 1-3.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford, Second Edition, Clarendon Press 1989.
- Pietrzykowska I, Krwawicz J. *Mechanizmy naprawy DNA u bakterii i człowieka*. Kosmos 1999; 245: 315-28.
- Demple B, Herman T, Chen DS. *Cloning and expression of APE, the cDNA encoding the major human apurinic endonuclease: definition of a family of DNA repair enzymes*. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 11450-54.
- Bessho T, Roy R, Yamamoto K, Kasai H, Nishimura S, Tano K, Mitra S. *Repair of 8-hydroxyguanine in DNA by mammalian N-methylpurine-DNA glycosylase*. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 8901-4.
- Nash M, Bruner SD, Schärer GD, Kawate T, Addona TA, Spooner B, Lane WS, Verdine GL. *Cloning of a yeast 8-oxoguanine DNA glycosylase reveals the existence of a base-excision DNA-repair protein superfamily*. Curr Biol 1996; 6: 968-80.
- Tudek B. *Mechanizmy naprawy utlenionych zasad DNA*. Kosmos 1999; 245: 339-52.
- Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. *The structural basis of specific base-excision repair by uracil DNA glycosylase*. Nature 1995; 373: 487-93.
- Zastawny TH. *Prokaryotical mechanisms of DNA oxidative damage repair*. Postępy Biochemii 1996; 42 (1): 31-41.
- LE Page F, Gentil A, Sarasin A. *Repair and mutagenesis survey of 8-hydroxyguanine in bacteria and human cells*. Biochemie 1999; 81: 147-53.
- Michaels ML, Cruz C, Groilman AP, Miller JH. *Evidence that MutY and MutM combine to prevent mutations by an oxidatively damaged form of guanine in DNA*. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 7022-25.
- Tchou J, Kasai H, Shibutani S, Chung MH, Laval J, Grollman AP, Nishimura S. *8-oxoguanine (8-hydroxyguanine) DNA glycosylase and its substrate specificity*. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 4690-94.
- Cheng KC, Cahill DS, Kasai H, Nishimura S, Loeb LA. *8-Hydroxyguanine, an abundant form of oxidative DNA damage, causes G→T and A→C substitutions*. J Biol Chem 1992; 267: 166-72.
- Maki H, Sekiguchi M. *MutT protein specifically hydrolyses a potent mutagenic substrate for DNA synthesis*. Nature (London) 1992; 355: 273-5.
- Białkowski K, Kasprzak K. *A novel assay of 8-oxy-2'-deoxyguanosine 5'-triphosphate pyrophosphohydrolase (8-oxy-dGTPase) activity in cultured cells and its use for evaluation of cadmium (II) inhibition of this activity*. Nucleic Acids Research, Vol. 1998; 26: No. 13: 3194-201.
- Yanowski C, Cox E, Horn V. *The unusual mutagenic specificity of an E. coli mutator gene*. Proc Natl Acad Sci USA 1966; 55: 274-81.
- Sakumi K, Furuichi M, Tsuzuki T, Kakuma T, Kawabata S, Maki H, Sekiguchi M. *Cloning and expression of cDNA for a human enzyme that hydrolyzes 8-oxy-dGTP, a mutagenic substrate for DNA synthesis*. J Biol Chem 1993; 268: 23524-30.
- Hayakawa H, Taketomi A, Sakumi K, Kuwano M, Sekiguchi M. *Generation and elimination of 8-oxy-7,8-dihydro-2-deoxyguanosine 5-triphosphate, a mutagenic substrate for DNA synthesis, in human cells*. Biochemistry 1995; 34: 89-95.
- Cooke MS, Evans MD, Herbert KE, Lunec J. *Urinary 8-Oxy-2'-Deoxyguanosine – Source, Significance and Supplements*. Free Rad Res 2000; 32: 381-97.
- Radicella JP, Dherin C, Desmaze CH, Fox MS, Boiteux S. *Cloning and characterization of hOGG1, a human homolog of the OGG1 gene of Saccharomyces cerevisiae*. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 8010-15.
- Lu R, Nash HM, Verdine GL. *A mammalian DNA repair enzyme that excises oxidatively damaged guanines maps to a locus frequently lost in lung cancer*. Curr Biol 1997; 7: 397-407.
- Rosenquist TA, Zharkov DO, Grollman AP. *Cloning and characterization of a mammalian 8-oxoguanine DNA glycosylase*. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 7429-34.
- Audebert M, Chevillard S, Levalois C. *Alterations of the DNA Repair Gene OGG1 in Human Clear Cell Carcinomas of the Kidney*. Advances in Brief 2000; 60: 4740-44.
- Sancar A. *DNA excision repair*. Ann Rev Biochem 1996; 65: 43-81.
- Hazra TK, Izumi T, Maiti L, Floyd RA, Maiti S. *The presence of two distinct 8-oxoguanine repair enzymes in human cells: their potential comple-*

- mentary roles in preventing mutations. *Nucleic Acid Res* 1998; 26: 5116-22.
30. Wiseman H, Kaur H, Halliwell B. *DNA damage and cancer: measurement and mechanism*. *Cancer Lett* 1995; 93: 113-20.
31. Demple B, Harrison L. *Repair of oxidative damage to DNA: enzymology and biology*. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 915-48.
32. Dianov G, Bischoff C, Piotrowski J, Bohr VA. *Repair pathways for processing of 8-oxyguanine in DNA by mammalian cell extract*. *J Biol Chem* 1998; 273: 33811-16.
33. Singhal RK, Prasad R, Wilson SH. *DNA polymerase beta conducts the gap-filling step in uracil-initiated base excision repair in bovine testis nuclear extract*. *J Biol Chem* 1995; 270: 949-57.
34. Pierson CE, Prasad R, Wilson SH, Lloyd RS. *Evidence for an imino intermediate in the DNA polymerase beta deoxyribose phosphate excision reaction*. *J Biol Chem* 1996; 271: 17811-15.
35. Frosina G, Fortini P, Rossi O, Carozzino F, Raspaglio G, Cox LS, Lane DP, Abbondandolo A, Dogliotti E. *Two pathways for base excision repair in mammalian cells*. *J Biol Chem* 1996; 271: 9573-78.
36. Klungland A, Lindahl T. *Second pathway for completion of human DNA base excision repair: reconstitution with purified proteins and requirement for Dnase IV (FEN 1)*. *EMBO J* 1997; 16: 3341-48.
37. Wood RD. *DNA repair in Eukaryotes*. *Ann Rev Biochem* 1996; 65: 135-67.
38. Sancar A. *Mechanisms of DNA excision repair*. *Science* 1994; 266: 1994-96.
39. Ma L, Hoeijmakers JHJ, van der Eb AJ. *Mammalian nucleotide excision repair*. *Biochem Biophys Acta* 1995; 1242: 137-64.
40. Mitchell DL, Naim RS. *The biology of the (6-4) photoproduct*. *Photochem Photo-biol* 1989; 49: 805-19.
41. Czeczot H, Tudek B, Lambert B, Laval J, Boiteux S. *Escherichia coli Fpg protein and UvrABC endonuclease repair DNA damage induced by methylene blue plus visible light in vivo and in vitro*. *J Bacteriol* 1991; 173: 3419-24.
42. Scott AD, Neishabury M, Jones DH, Reed SH, Boiteux S, Waters R. *Spontaneous mutation, oxidative DNA damage, and the roles of base and nucleotide excision repair in the yeast *Sachromyces cerevisiae**. *Yeast* 1999; 15: 205-18.
43. Wood ML, Dizdaroglu M, Gajewski E, Essigmann JM. *Mechanistic studies of ionizing radiation and oxidative mutagenesis: genetic effects of a single 8-hydroxyguanine (7-hydro-8-oxyguanine) residue inserted at a unique site in a viral genome*. *Biochemistry* 1990; 29: 7024-32.
44. Wood RD, Coverley D. *DNA excision repair in mammalian cell extracts*. *Bioessays* 1991; 13: 447-53.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Krzysztof Roszkowski**
Katedra i Zakład Biochemii Klinicznej
Akademia Medyczna
ul. Karłowicza 24
85-092 Bydgoszcz
tel. (052) 585 37 45
e-mail: RoszkowskiK@rco.pl



Wydawca: TERMEDIA
Wydawnictwa Medyczne

W 2002 roku ukaże się
10 wydań
Przewodnika Lekarza.

Cena jednego egz.: 10,00 zł

Cena jednego egz.
w prenumeracie: 8,00 zł

Cena prenumeraty
na 2002 r.: 80,00 zł

Ilustrowane czasopismo medyczne, skierowane przede wszystkim do lekarzy opieki podstawowej, lekarzy rodzinnych i rejonowych, lekarzy prowadzących prywatną praktykę oraz samodzielnych placówek opieki zdrowotnej.

Wpłaty można dokonać na konto:
Termedia sp. z o.o. ul. Kleeberga 8,
61-615 Poznań
BZWBK SA III Oddział Poznań,
61 1090 1359 0000 0000 3505 2645
lub
wypełnić i wysłać formularz
zamieszczony na stronach
internetowych:
www.termedia.pl