

УДК 575.224.4:577.123.5:577.151.4

## ГО-СИСТЕМА: ПУТЬ РЕПАРАЦИИ ДНК ДЛЯ БОРЬБЫ С ОКИСЛИТЕЛЬНЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ

© 2021 г. А. В. Ендуткин<sup>а, \*</sup>, Д. О. Жарков<sup>а, b, \*\*</sup><sup>а</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, 630090 Россия<sup>б</sup>Новосибирский государственный университет, Новосибирск, 630090 Россия

\*e-mail: aend@niboch.nsc.ru

\*\*e-mail: dzharkov@niboch.nsc.ru

Поступила в редакцию 02.10.2020 г.

После доработки 14.10.2020 г.

Принята к публикации 20.10.2020 г.

ГО-система, входящая в систему эксцизионной репарации оснований ДНК, необходима для корректной репарации 8-оксогуанина (охоG) – одного из самых распространенных окислительных повреждений ДНК. Способность охоG образовывать неканоническую пару охоG:A делает это основание высокомутатогенным, а в его репарации участвуют два фермента – 8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза (Fpg, или MutM у бактерий, OGG1 у эукариот), удаляющая охоG из пар охоG:C, и аденин-ДНК-гликозилаза (MutY у бактерий, MUTYH у эукариот), удаляющая A из пар охоG:A для предотвращения возникновения мутаций. Третий фермент системы (MutT у бактерий, MTH1, или NUDT1 у эукариот) гидролизует 8-оксо-2'-дезоксигуанозинтрифосфат, предотвращая его включение в ДНК. Данные последних лет указывают на белки ГО-системы как на многообещающие мишени для терапии онкологических и аутоиммунных заболеваний, а также бактериальных инфекций. В обзоре освещена структура и специфичность ГО-системы бактерий и эукариот, ее уникальная роль в предотвращении мутаций.

**Ключевые слова:** повреждение ДНК, репарация ДНК, мутагенез, окислительный стресс, 8-оксогуанин, ДНК-гликозилазы, нуклеозидтрифосфатгидролазы

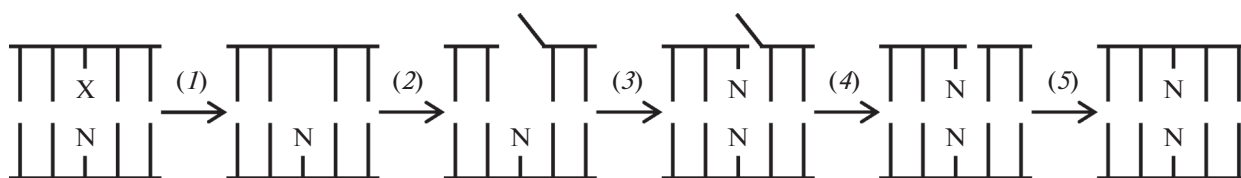
DOI: 10.31857/S0026898421020063

### ВВЕДЕНИЕ

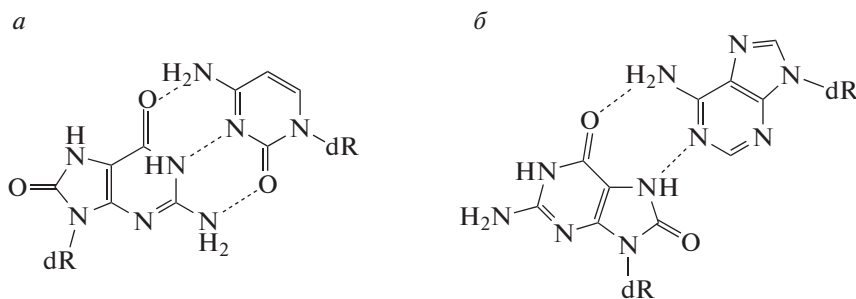
Существенную часть вредных последствий окислительного стресса составляет окисление нуклеиновых кислот и мононуклеотидов. Живые организмы имеют несколько линий защиты от окислительного стресса, которые в целом можно разделить на две категории: детоксикация оксидантов и репарация окислительных повреждений [1]. Наиболее важная часть последней группы – репарация ДНК, поскольку из всех биологических молекул только ДНК нельзя полностью разрушить и заменить другой копией при повреждении. Окислительные повреждения ДНК репарируются главным образом по пути эксцизионной репарации оснований. В каноническом варианте этого пути один из ферментов, относящихся к классу ДНК-N-гликозилаз, удаляет поврежденное основание, далее апурин-апириமிдиновые (AP) эндонуклеазы гидролизуют ДНК по образовавшемуся AP-сайту, ДНК-полимераза включает один или несколько нормальных dNMP, и, в конечном итоге, разрыв лигируется (рис. 1) [2].

Среди десятков идентифицированных окислительных повреждений ДНК одно из наиболее частых – 7,8-дигидро-8-оксо-2'-дезоксигуанозин (охоG) [3]. Это повреждение обладает высоким мутагенным потенциалом, обусловленным его амбивалентными кодирующими свойствами: охоG легко образует стабильную хугстиновскую пару охоG(син):A(анти), приводящую к характерным трансверсиям G:C → T:A [4, 5] (рис. 2).

Вскоре после открытия охоG и обнаружения его мутагенности в клетках *Escherichia coli* нашли три фермента – Fpg (MutM), MutY и MutT, которые вместе препятствуют накоплению охоG в ДНК [6, 7]. В совокупности эти ферменты были названы “ГО-системой”. Впоследствии показали, что аналоги ГО-системы существуют практически у всех живых организмов, в том числе у человека. Интерес к этому пути защиты от окислительных повреждений значительно возрос в последние годы после валидации белков ГО-системы как терапевтических мишеней при онкологических и аутоиммунных заболеваниях [8–10] и обнаружения охоG-зависимой сенсibilизации



**Рис. 1.** Схема эксцизионной репарации оснований ДНК. ДНК-гликозилаза узнает и удаляет поврежденное основание (1). AP-эндонуклеаза расщепляет ДНК с 5'-стороны от AP-сайта (2). ДНК-полимераза включает неповрежденный дезоксирибонуклеотид (3). Дезоксирибофосфатлиаза удаляет оставшийся углеводный фрагмент (4). ДНК-лигаза восстанавливает целостность остова ДНК (5).



**Рис. 2.** Структура 8-оксогуанина и схема образуемых им пар охoG:C по уотсон-криковскому типу (а) и охoG:A по хуг-стинговскому типу (б).

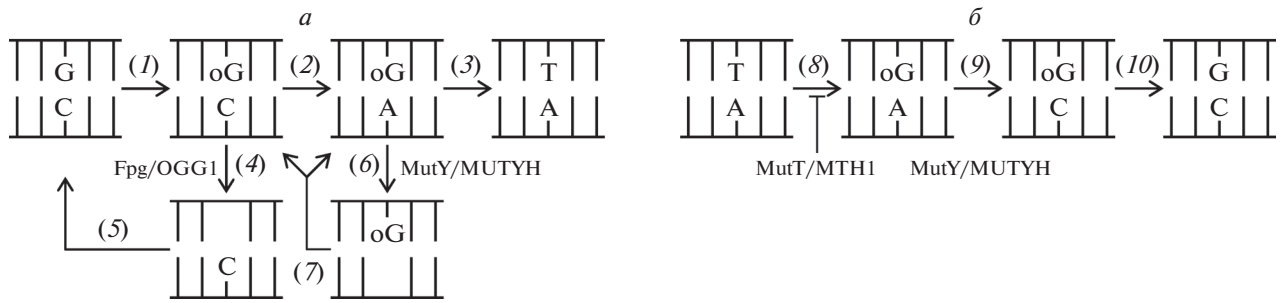
бактерий к действию многих антибиотиков при окислительном стрессе [11–13]. После описания GO-системы в начале 1990-х гг. обнаружили гомологи некоторых белков, входящих в ее состав, выявили ее вариации у ряда организмов и открыли новые виды повреждений ДНК, потенциально репарируемых с помощью этой системы. В нашем обзоре описаны представления о GO-системе бактерий и эукариот, существующие на текущий момент.

#### КАНОНИЧЕСКАЯ GO-СИСТЕМА У *E. coli* И ЧЕЛОВЕКА: РЕПАРАЦИЯ 8-ОКСОГУАНИНА

Понятие о GO-системе было сформулировано на основе ряда биохимических и генетических экспериментов, направленных на изучение генов *mutM*, *mutT* и *mutY* *E. coli*, инактивация которых вызывает характерные спектры мутаций [6, 7]. Оказалось, что два из этих генов кодируют белки с ДНК-гликозилазной активностью. Фермент Fpg (MutM) удаляет охoG из пар охoG:C, которые образуются путем окисления G в ДНК либо при включении ДНК-полимеразами оходGMP напротив C [14–16]. Если охoG не будет удален до стадии репликации, то это может привести к неправильному включению dAMP напротив него, а удаление охoG из полноценной пары охoG:A медленно закрепит мутацию G:C → T:A (рис. 3а). По этой причине Fpg практически не проявляет активности в отношении субстратов охoG:A. Вместо этого такие пары узнаются ДНК-гликозилазой

MutY, которая удаляет из них нормальное основание A [6, 7, 17]. Далее в ходе репаративного синтеза ДНК напротив охoG может включаться либо dCMP, либо dAMP; в первом случае Fpg имеет возможность корректно осуществить репарацию, во втором возможно повторение цикла репарации с участием MutY и ДНК-полимеразы (рис. 3а). Третий фермент системы, MutT, гидролизует оходGTP до монофосфата, чтобы предотвратить включение охoG в ДНК из пула окисленных нуклеотидов [18]. Такие события порождают характерные мутации A:T → C:G, возникающие при включении оходGMP напротив A с последующей репарацией при помощи MutY (рис. 3б).

Функциональная кооперация ферментов Fpg, MutY и MutT подтверждена при изучении частоты и спектра мутаций в штаммах *E. coli* с дефицитом белков GO-системы [20, 21]. При этом при одновременной инактивации генов *fpg* и *mutY* скорость мутагенеза значительно превышает сумму эффектов инактивации каждого из этих генов по отдельности, в то время как делеция гена *mutT* действует аддитивным образом по отношению к *fpg* и *mutY*. При одновременной инактивации генов *fpg* и *mutY* резко возрастает количество трансверсий G → T, а при инактивации гена *mutT* – трансверсий A → C. Это полностью согласуется со специфичностью реакций, катализируемых соответствующими ферментами. Примечательно, что в долговременном эксперименте по эволюции культуры *E. coli* спонтанный гипермутаторный фенотип, обусловленный сдвигом рамки



**Рис. 3.** Схема действия GO-системы (по [19]). В Fpg/MutY-зависимой части (а) при возникновении oхoG в ДНК (1) напротив него может включиться dAMP (2), что вызовет мутацию G → Т (3). Fpg или OGG1 удаляют oхoG из пары oхoG:C (5), иницируя ее репарацию с восстановлением пары G:C (5). MutY или MUTYH удаляют А из пары oхoG:A (6), позволяя включение dCMP при репаративном синтезе (7) и повторение цикла репарации с участием Fpg/OGG1. В MutT-зависимой части (б) при окислении нуклеотидного пула MutT или МТН1 препятствуют включению oхoGMP в ДНК напротив А (8), что при репарации MutY/MUTYH (9) вело бы к мутации А → С (10).

считывания в гене *mutT*, компенсировался независимо возникающими мутациями, инактивирующими ген *mutY* [22]. Также показано, что инактивация генов *fpg* и *mutT* (по отдельности или совместно) приводит к повышению уровня oхoG в хромосомной ДНК *E. coli*, а введение плазмиды, экспрессирующей ген *fpg*, нормализует уровень oхoG в этих мутантных штаммах [20, 23].

GO-система у высших эукариот устроена так же, как и у бактерий, с одним важным отличием: роль 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы выполняет белок OGG1, не гомологичный белку Fpg и не имеющий с ним сходства на уровне третичной структуры. Белок OGG1 впервые обнаружен в дрожжах по способности кодирующего его гена комплементировать гипермутаторный фенотип штаммов *E. coli fpg mutY* [24], и независимо – как главный белок, способный связывать апурицированную ДНК [25]. Вскоре по гомологии был клонирован ген *OGG1* человека [26–28]. Свойства эукариотических OGG1 очень похожи. OGG1 удаляет из ДНК только oхoG и 2,6-диамино-4-оксо-5-формапидопиримидин (ФаруG, см. ниже) и обладает специфичностью к основанию напротив повреждения, даже большей, чем у Fpg, а эктопическая экспрессия гена *OGG1* комплементирует фенотип *E. coli fpg mutY* [26, 27, 29–31]. Трансгенные мыши с дефицитом гена *OGG1* жизнеспособны, но в их геномной ДНК повышено содержание oхoG и ФаруG, с возрастом повышается также частота мутаций и заболеваемость раком [32–35].

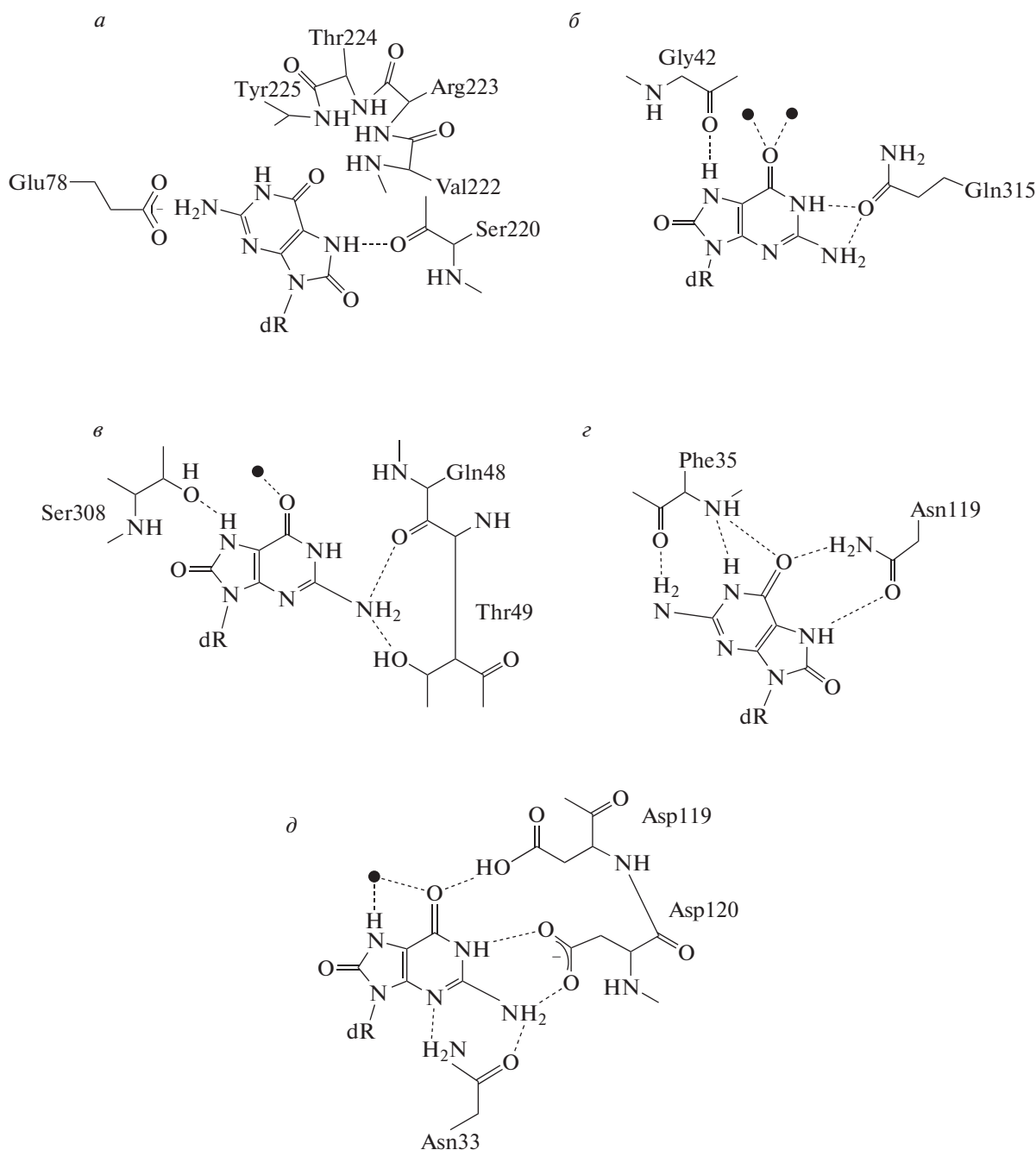
Белки MUTYH и МТН1 (NUDT1) человека и высших эукариот гомологичны белкам MutY и MutT *E. coli*, соответственно, и выполняют те же функции [36, 37]. Субстратная специфичность MUTYH и МТН1 практически совпадает со специфичностью их бактериальных гомологов [38–40]. Как и следует ожидать в случае генов из одной эпистатической группы, у трансгенных мы-

шей с комбинированным нокаутом двух генов GO-системы значительно увеличено число опухолей и наблюдается характерный спектр соматических мутаций, в том числе в протоонкогенах, с доминированием трансверсий G → Т [41, 42]. Высокий уровень мутагенеза при нокауте всех трех генов GO-системы приводит к накоплению мутаций в клетках зародышевой линии и передаче их по наследству [43, 44].

Видно, что oхoG может узнаваться белками, принадлежащими к трем разным структурным суперсемействам: “спираль–два поворота–спираль” (Fpg), “спираль–шпилька–спираль” (OGG1) и NUDIX (MutT, МТН1 и oхoG-специфичный домен MutY). Интересно, что во всех этих случаях связывание oхoG в активном центре фермента происходит по-разному (рис. 4) и даже в структурах суперсемейства NUDIX с общей укладкой полипептидной цепи узнается разными элементами молекулы белка. Структурные аспекты узнавания oхoG подробно освещены в обзорах [19, 45].

Предполагается, что ферменты MutY/MUTYH, кроме своей непосредственной ДНК-гликозилазной функции, могут служить сенсорами окислительного стресса за счет железо-серных кластеров типа  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^{2+}$  в их структуре. Чувствительность MutY/MUTYH зависит от присутствия электрон-дефицитных повреждений в ДНК. Согласно предложенному механизму, белок с восстановленным кластером связывается с ДНК и может отдавать электрон, который делокализуется в окружающей электрон-дефицитной  $\pi$ -системе. Средство гликозилазы к ДНК при этом возрастает на несколько порядков, и комплекс MutY–ДНК служит сигналом присутствия окислительных повреждений [51–55].

ДНК-полимеразы формально не входят в GO-систему, однако их активность по отношению к субстратам, содержащим oхoG, во мно-



**Рис. 4.** Схема узнавания *охоG* ферментами GO-системы. Приведены схемы взаимодействия *охоG* с узнающими его центрами ферментов. *a* – Fpg *Geobacillus stearothermophilus* (код структуры в базе данных Protein Data Bank 1R2Y [46]), *б* – OGG1 человека (1EBM [47]), *в* – MutY *G. stearothermophilus* (1RRQ [48]), *г* – MutT *E. coli* (3A6T [49]), *д* – MTH1 человека (5GH1 [50]). Черными точками отмечены молекулы воды, тесно связанные в белковой глобуле. Штриховыми линиями обозначены водородные связи; в случае Fpg атом O<sup>6</sup> образует две водородные связи с любыми двумя из четырех амидных групп пептидного остова петли Val222–Tyr225.

гом определяет мутагенность этого основания и эффективность работы GO-системы. Репликативные ДНК-полимеразы высших эукариот ( $\alpha$ ,  $\delta$  и  $\epsilon$ ) предпочитают включать dAMP напротив *охоG* [4, 56–59]. С другой стороны, репаративные полимеразы – ДНК-полимераза I *E. coli* и ДНК-

полимеразы  $\beta$  и  $\lambda$  высших эукариот – гораздо лучше включают dCMP, чем dAMP при наличии в матрице *охоG* [4, 56, 60, 61]. В цикле репарации, инициированном MUTYH, включение корректного dCMP напротив *охоG* осуществляется преимущественно ДНК-полимеразой  $\lambda$  [62].

## РЕПАРАЦИЯ GO-СИСТЕМОЙ ДРУГИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК

Из всех азотистых оснований ДНК гуанин обладает самым низким окислительно-восстановительным потенциалом и поэтому представляет собой основное место окисления ДНК. Однако *охоG* далеко не единственный продукт окисления G. В процессах с участием радикала  $\text{HO}\cdot$  после его присоединения по  $\text{C}^8$  пуриновая система может восстанавливаться с раскрытием имидазольного кольца и образованием формамидопиримидинового производного G (FaryG) [63]. Такая же реакция характерна и для аденина. Более того, *охоG* может окисляться далее до 5-гуанидингидантоина (Gh), спироиминодигидантоина (Sp) и т.д. [64]. Относительные количества всех этих окислительных повреждений в ДНК живых клеток варьируют: окисленных производных *охоG* в них в 10–100 раз меньше, чем *охоG* [65, 66], а уровень FaryG сравним с уровнем *охоG* или даже превосходит его [67, 68].

Насколько GO-система важна для предотвращения последствий возникновения таких окисленных оснований? Ответ на этот вопрос зависит прежде всего от кодирующих свойств этих оснований. В исследованиях *in vitro* фрагмент Кленова ДНК-полимеразы I проявляет сходную специфичность при наличии FaryG и *охоG* в матрице, включая dAMP со значительной частотой и эффективно удлиняя праймер с концевой парой A:FaryG [69]. Репликация плазмид, содержащих FaryG и *охоG*, в клетках зеленой мартышки (COS-7) и человека (HEK293T) проходит со сходной частотой мутагенеза и спектром мутаций, характеризующимся преобладанием трансверсий  $\text{G} \rightarrow \text{T}$  [70, 71]. Интересно, что в отличие от *охоG* мутагенез FaryG в клетках человека обусловлен включением dAMP ДНК-полимеразой  $\lambda$  [71]. В клетках *E. coli* частота мутаций в плазмидной системе с FaryG ниже, чем с *охоG*, однако спектр мутаций остается неизменным [72, 73]. Fary-dGMP включается фрагментом Кленова напротив A, хотя примерно в 25 раз хуже, чем напротив C [74]. Таким образом, FaryG обладает теми же амбивалентными кодирующими свойствами, что и *охоG*.

Удаление оснований FaryG ферментами Fpg и OGG1 было обнаружено практически сразу после открытия этих белков [16, 30, 75]. Способность Fpg, MutY и OGG1 к процессингу олигонуклеотидных субстратов, содержащих пары FaryG:C и FaryG:A, практически не отличается от их способности расщеплять такие же субстраты с *охоG*, хотя в случае Fpg дискриминация основания напротив повреждения выражена менее явно, чем для *охоG* [31, 76]. В экстрактах клеток мыши способность удалять FaryG зависит прежде всего от присутствия OGG1. Очевидно, FaryG, как и *охоG*, служит субстратом для GO-системы.

Более сложная картина наблюдается в случае продуктов окисления *охоG*. *In vitro* фрагмент Кленова включает напротив Gh и Sp как dAMP, так и dGMP, но не включает dCMP [77–79], а некоторые ДНК-полимеразы ( $\alpha$ ,  $\beta$ , ДНК-полимераза фага RB69) блокируются этими повреждениями [77, 80]. В клетках *E. coli* в плазмидной системе Gh вызывает в основном трансверсии  $\text{G} \rightarrow \text{C}$ , а Sp – в равной мере  $\text{G} \rightarrow \text{T}$  и  $\text{G} \rightarrow \text{C}$  [81, 82], прохождение повреждения при этом обеспечивается ДНК-полимеразой V [83]. Поврежденный дезокси-нуклеозидтрифосфат dSpTP используется фрагментом Кленова на 5 порядков менее эффективно по сравнению с dGTP, причем включение наблюдается только напротив C в матрице [84]. Что касается репарации, то Sp и Gh эффективно удаляются ферментом Fpg вне зависимости от основания напротив повреждения [85–87]. MutY связывается с ДНК, содержащей пары A/G:Sp/Gh, но не расщепляет их [85, 86], а в клетках *E. coli* отсутствие MutY не изменяет частоту и спектр мутаций в плаزمидах, несущих остатки Sp или Gh [88]. OGG1 человека не удаляет из ДНК Sp и Gh, хотя они служат субстратами для OGG1 дрожжей [89]. В целом, специфичность ДНК-полимераз и ДНК-гликозилаз к окисленным производным *охоG* говорит о том, что эти повреждения не входят в число биологических субстратов GO-системы.

## БЕЛКИ, ГОМОЛОГИЧНЫЕ Fpg

Существует ряд белков, гомологичных Fpg, которые, по современным представлениям, не входят в GO-систему, хотя ранее предполагалось, что они могут играть роль “запасных” ферментов при отсутствии Fpg или OGG1. Так, эндонуклеаза VIII (Nei) *E. coli* [90, 91], которая в основном расщепляет субстраты, содержащие окисленные пиримидиновые основания и формамидопиримидиновое производное A (FaryA) [90–93], способна с некоторой эффективностью удалять *охоG* из олигонуклеотидных субстратов [93–95]. Однако такая активность не наблюдается на поврежденной высокомолекулярной ДНК [92]. В отличие от Fpg Nei не показывает предпочтения к основанию напротив повреждения [93, 95], а инактивация гена *nei* на фоне дефицита *fpg* и *mutY* незначительно увеличивает частоту трансверсий  $\text{G} \rightarrow \text{T}$  [94], поэтому участие белка Nei в GO-системе маловероятно.

В клетках позвоночных и некоторых беспозвоночных описаны три белка, гомологичных Nei (NEI-Like) – NEIL1, NEIL2 и NEIL3, хотя в ходе эволюции эти белки были утрачены у многих животных [96–101]. По своей специфичности эти гомологи гораздо больше походят на Nei, чем на Fpg, они удаляют окисленные пиримидиновые основания гораздо лучше, чем *охоG* [96, 98–104]. Нокаут гена *NEIL1* в клетках человека не приво-

дит к изменению частоты мутаций и их спектра [105]. Однако как эксперименты *in vitro*, так и анализ уровней разных окисленных оснований в геномной ДНК трансгенных мышей показывают, что белки NEIL участвуют в репарации FaryG [35, 96, 102–104, 106]. Также все белки NEIL весьма активны в отношении Sp и Gh [107–115]. Таким образом, белки NEIL, возможно, вносят вклад в репарацию FaryG в рамках GO-системы, но более вероятно, что основная их роль заключается в репарации продуктов окисления охoG.

Геномы большинства растений и многих грибов содержат ген *OGG1* и один ген, кодирующий гомологичный Fpg белок MMH (MutM Homolog). Рекомбинантные белки OGG1 и MMH из *Arabidopsis thaliana* специфично связывают и расщепляют ДНК, содержащую пары охoG:C, и проявляют гораздо меньшую активность в отношении пар охoG:A [116–120]. Оба белка снижают количество окислительных повреждений в ядерной и митохондриальной ДНК *A. thaliana* [120] и частоту трансверсий G:C → T:A при эктопической продукции в репортерных штаммах *E. coli* [121]. Однако сравнение активности и субстратной специфичности обоих ферментов показывает, что OGG1 узнает преимущественно охoG, в то время как MMH более специфичен в отношении FaryG, FaryA и окисленных производных охoG [122–124]. Поскольку *A. thaliana* содержит функциональный белок MTH1 [125], а его геном – гомолог гена *MUTYH*, то можно ожидать, что GO-система *A. thaliana* и, скорее всего, других растений устроена аналогично этой системе у человека, а функции MMH сходны с функциями белков NEIL.

#### КАНОНИЧЕСКАЯ GO-СИСТЕМА И ЕЕ ВАРИАНТЫ У БАКТЕРИЙ

GO-система *E. coli* изучена достаточно подробно, тогда как о функциях и свойствах компонентов этой системы у других видов бактерий известно мало. Клонированы и в разной степени биохимически охарактеризованы гомологи Fpg из *Lactococcus lactis* [126–129], *Salmonella typhimurium* [130], *Thermus thermophilus* [131, 132], *Deinococcus radiodurans* [133], *Geobacillus stearothermophilus* [134–137], *Neisseria meningitidis* [138] и *Corynebacterium pseudotuberculosis* [139], свойства которых оказались типичными для Fpg. Частично охарактеризованы также свойства MutY из *G. stearothermophilus* [48], *N. meningitidis* [140], *Helicobacter pylori* [141], *Porphyromonas gingivalis* [142] и *C. pseudotuberculosis* [143, 144]. Наконец, изучены гомологи белка MutT *Mycobacterium tuberculosis*, *M. smegmatis* [145–147], *Bacillus subtilis* [148–150] и *Vibrio cholerae* [151]. У всех этих бактерий свойства MutY и MutT сходны со свойствами их гомологов у *E. coli*, что говорит о принципиальном сходстве GO-системы во всех этих организмах.

Следует, однако, упомянуть, что в большинстве этих исследований для анализа функций белков *in vivo* использовали определение чувствительности к окислительному стрессу и частоты мутаций разных классов в клетках *E. coli*, экспрессирующих соответствующие гены в составе плазмид, что позволяет избежать работы с потенциально патогенными микроорганизмами, но не всегда отражает особенности реакции на окислительный стресс в клетках, из которых происходит чужеродный ген.

Присутствие полностью функциональной GO-системы с ее характерным антимутаторным паттерном экспериментально подтверждено *in vivo* в клетках *B. subtilis* [148, 150, 152], *Pseudomonas aeruginosa* [153, 154], *N. meningitidis* [138, 155, 156], *Staphylococcus aureus* [157] и *Caulobacter crescentus* [158, 159]. Функциональность Fpg показана также *in vivo* у *S. typhimurium* [130], а MutY – у *H. pylori* [141].

Для микобактерий характерна генетическая избыточность GO-системы: в их геномах обнаружены гомолог MutY, четыре гомолога MutT, а также два гомолога Fpg и еще два гомолога, относящихся к уникальным семействам в составе суперсемейства “спираль–два поворота–спираль”, которое объединяет белки Fpg, Nei, NEIL1–3 и MMH [160–166]. Это может отражать адаптацию микобактерий к выживанию в агрессивной среде (внутри макрофагов). Интересно, что инактивация генов GO-системы имеет разные последствия для чувствительности быстро делящихся клеток *M. smegmatis* и медленно делящихся *M. tuberculosis* к окислительному стрессу. В первом случае большее влияние оказывает инактивация *fpg*, а во втором – *mutY* [163, 167, 168]. Субстратная специфичность белков суперсемейства “спираль–два поворота–спираль” из *M. tuberculosis* и *M. smegmatis* сходна со специфичностью Fpg либо Nei *E. coli*, а один из них лишь связывает поврежденную ДНК, но не расщепляет ее [161, 162, 169, 170]. Фермент MutY из обоих видов по своим свойствам практически идентичен MutY *E. coli* [161, 163].

Немногочисленные данные о значимости GO-системы для патогенности бактерий свидетельствуют о ее двойственной роли. С одной стороны, эта защитная система, по-видимому, действительно способствует успешному первичному инфицированию. Показано, что отсутствие MutY значительно снижает эффективность колонизации желудка мышей *H. pylori* [141, 171]. Для успешного инфицирования макрофагов *Brucella abortus* требуются интактные гены *fpg* и *mutY* [172], а гипервирулентные изоляты *Neisseria* поддерживают эти гены в функционально активном состоянии, несмотря на свой мутаторный фенотип [155]. Более того, устойчивость *V. cholerae* к непрямому действию аминогликозидных антибиотиков, обусловленному окислительным стрессом, связана с присут-

ствием функционального гена *mutY* [173], а дефицит MutT сенсibiliзирует *E. coli* и *M. tuberculosis* к действию аминогликозидных и  $\beta$ -лактамных антибиотиков, а также фторхинолонов [13, 174]. С другой стороны, повышенная частота мутаций, вызванная инактивацией GO-системы, иногда служит источником генетического разнообразия для селекции высоковирулентных или лекарственно-устойчивых штаммов, что показано для *P. aeruginosa*, *Elizabethkingia anophelis* и патогенных штаммов *E. coli* [175–180]. У *E. coli* такая инактивация вызвана отбором на утрату функциональных генов *mutT* и *mutY*, характерным для адаптации к условиям ограниченной доступности питательных веществ [181–183]. Эволюционные эксперименты и основанные на них модели показывают, что потомки бактерий, несущих гипермутаторные аллели, в частности инактивированные гены *mutT* и *mutY*, закрепляются в популяции, если изначально присутствуют в количестве, превышающем определенный критический уровень [184]. Относительный эффект инактивации генов *mutT* и *mutY* зависит от нуклеотидного состава геномов: у видов с АТ-богатым геномом несинонимичные замены с большей вероятностью возникают в гипермутаторах с инактивацией *mutY*, а в видах с GC-богатым геномом — в гипермутаторах с инактивацией *mutT* [185].

#### РЕПАРАЦИЯ 8-ОКСОГУАНИНА В ОТСУТСТВИИ MutY

Несмотря на очевидную важность GO-системы в борьбе с генотоксичными последствиями окислительного стресса, один из ее основных элементов — белок MutY, утрачен у некоторых групп организмов. Например, гомологи MutY/MUTYH отсутствуют у представителей подотдела Saccharomycotina (настоящие дрожжи), в том числе у широко используемого модельного организма — пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. К тому же, у *S. cerevisiae* отсутствуют и гомологи MutT/MTH1. В то же время гомологи MutY/MUTYH обнаружены во всех других группах царства грибов, и один из них, Mth1 делящихся дрожжей *Schizosaccharomyces pombe*, очень хорошо изучен биохимически [186–188]. Гомологи MUTYH утрачены практически у всех насекомых, включая *Drosophila melanogaster*, и у круглых червей, в том числе *Caenorhabditis elegans*. С другой стороны, 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы, будь то гомологи Fpg или OGG1, обнаружены у всех живых организмов.

Из видов, у которых отсутствуют гомологи MutY/MUTYH, репарация охoG лучше всего изучена у дрожжей. Как упоминалось выше, у *S. cerevisiae* функцию 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы выполняет фермент OGG1 [24, 25], который высокоспецифично удаляет охoG и FapyG из

пар с C, но не из пар с A [189, 190]. Инактивация гена *OGG1* вызывает повышение частоты трансверсий G:C  $\rightarrow$  T:A, характерных для охoG, но не ведет к снижению жизнеспособности под действием генотоксичных факторов, что очень похоже на последствия инактивации гена *fpg* в *E. coli* [191]. Трансфекция штаммов *ogg1* плазмидами, несущими ген *fpg* *E. coli*, восстанавливает нормальный уровень мутагенеза [192]. Интересно, что у дрожжей наблюдается эпистатическое взаимодействие между генами *OGG1* и *RAD14* [193]. Ген *RAD14* дрожжей кодирует гомолог белка ХРА человека — центрального фактора системы эксцизионной репарации нуклеотидов. Сама инактивация *RAD14* не влияет на частоту трансверсий G:C  $\rightarrow$  T:A, однако на фоне мутантного генотипа *ogg1* повышает ее примерно на порядок, что говорит о значительном вкладе эксцизионной репарации нуклеотидов как запасного пути репарации охoG у дрожжей [193].

Роль MUTYH-зависимого звена GO-системы в клетках дрожжей выполняет система мисматч-репарации [194, 195]. Гетеродимер MutS $\alpha$  (MSH2/MSH6) с высоким сродством связывает охoG-содержащие ДНК-дуплексы, а инактивация генов *MSH2* или *MSH6* приводит к повышению частоты трансверсий G:C  $\rightarrow$  T:A более чем на два порядка, причем этот эффект наблюдается только при росте в аэробных условиях [194, 196]. При этом более эффективно репарации подвергаются пары охoG:A, образующиеся при репликации в запаздывающей цепи, что согласуется с механизмом дискриминации цепей при мисматч-репарации у эукариот, основанной на наличии разрывов в дочерней цепи ДНК [197]. Образовавшаяся брешь застраивается с участием транслезионной ДНК-полимеразы  $\eta$ , которая с высокой точностью включает dCMP напротив охoG [195, 198–201]. В митохондриях дрожжей стабильность ДНК в условиях окислительного стресса зависит от наличия OGG1 и белка MSH1 — митохондриального гомолога MutS [202].

Помимо OGG1 *S. cerevisiae* содержит ферментативную активность, описанную под названием OGG2 (не следует путать ее с рассмотренными ниже гликозилазами OGG2 из архей), которая удаляет охoG из ДНК без какой-либо специфичности к основанию, расположенному напротив повреждения [25]. Природа этой активности не до конца установлена: сообщалось о том, что она принадлежит белку NTG1 — одному из двух дрожжевых гомологов эндонуклеазы III *E. coli* [203, 204], однако в других работах NTG1 не проявлял активности по отношению к охoG [205–207]. Поскольку удаление охoG из пары с A мутагенно, если охoG появился в результате окисления G в ДНК, то предполагается, что специфичность Ogg2 отражает необходимость удаления охoG, включенного из пула охoGTP, и высокую частоту



ту таких событий в отсутствие MutT/MTH1 [203]. Также включенный 3'-концевой *охоGMP* может удаляться 3' → 5'-экзонуклеазной активностью дрожжевой AP-эндонуклеазы APN1 [208].

Остается неизвестным, насколько система репарации мисматчей (MMR) может замещать активность MUTYH в клетках человека. С одной стороны, гетеродимер MutS $\alpha$ , как и в случае дрожжевых белков, способен узнавать неканонические пары с участием *охоG* [209–211]. У клеток с MMR-дефицитом снижена способность к реактивации плазмид, поврежденных окислением [212]. С другой стороны, инактивирующие мутации в гене *MUTYH* вызывают развитие рака даже при полностью функциональной системе MMR (см. ниже), а мутационная сигнатура в клетках *MUTYH*<sup>-/-</sup> отличается от сигнатуры, характеризующей инактивацию генов MMR [213]. Поскольку эктопическая экспрессия гена *MTH1* частично комплементирует гипермутаторный фенотип MMR-дефицитных клеток, высказывалось предположение, что MMR может частично отвечать за удаление *охоG*, включенного из пула *охоdGTP* [214], однако MMR пары A:*охоG* в клеточных экстрактах проходит неэффективно [210], а экзонуклеаза I – фермент, отвечающий за деградацию цепи ДНК в этом пути репарации, – не способна гидролизовать субстраты, содержащие концевой остаток *охоG* [215]. В целом, в настоящее время нет надежных свидетельств того, что у человека MMR может участвовать в GO-системе вместо MUTYH. Более обоснованным представляется влияние MUTYH на систему MMR: MUTYH физически взаимодействует с MutS $\alpha$  [216], а MMR может использовать разрывы, внесенные MUTYH, для дискриминации родительской и дочерней цепей ДНК [217].

Система репарации 8-оксогуанина у представителей домена архей охарактеризована слабо. Эта система функционирует, по-видимому, в отсутствие гомологов MutY и MutT, которые не обнаружены в геномах организмов этой группы. Архейные гликозилазы, специфичные к *охоG*, гомологичны OGG1, а не Fpg, однако они достаточно сильно отличаются от OGG1 и подразделяются на два основных семейства: OGG2 и AGOG (Archaeal Glycosylases for OxoGuanine). Биохимически охарактеризованы ферменты OGG2 из *Methanocaldococcus jannaschii* [218–220], *Archaeoglobus fulgidus* [221], *Saccharolobus (Sulfolobus) solfataricus* [219] и *Thermoplasma volcanium* [222] и AGOG из *Pyrobaculum aerophilum* [223–225], *Thermococcus gammatolerans* [226] и *Th. kodakarensis* [227]. Все они удаляют из ДНК остатки *охоG*, но их способность к утилизации субстратов с другими повреждениями не исследована. Все архейные *охоG*-ДНК-гликозилазы характеризуются невысокой специфичностью к основанию напротив повреждения [218, 221–223, 225, 226]. Поскольку MMR для ар-

хей также нехарактерна [228], удаление оснований напротив *охоG*, возможно, осуществляют специфические архейные мисматч-эндонуклеазы [229]. Спектры мутаций, вызванных окислительным повреждением ДНК, у архей не изучены.

## ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ДЕФЕКТАМИ GO-СИСТЕМЫ

Как и следует ожидать, для системы, противодействующей постоянно протекающему процессу мутагенеза, дефекты GO-системы связаны с повышенным риском онкологических заболеваний. В этом отношении наиболее хорошо изучены патологии, связанные с инактивирующими мутациями в гене *MUTYH*. Впервые такие мутации обнаружили в 2002 г. в родословной с несколькими случаями колоректального рака с рецессивным аутосомным наследованием [230]. У носителей наблюдалась соматическая биаллельная инактивация гена-онкосупрессора *APC* с характерным спектром мутаций G → T, а секвенирование генов GO-системы выявило наследуемые инактивирующие мутации в гене *MUTYH*. Эти мутации вели к аминокислотным заменам Y165C и G382D, затрагивающим абсолютно консервативные остатки белка, принимающие участие в связывании ДНК. Активность вариантов белка MutY *E. coli*, MUTYH мыши и человека, несущих соответствующие мутации, значительно снижена [40, 230–233]. С тех пор обнаружили несколько десятков высокопенетрантных инактивирующих мутаций в гене *MUTYH*, ведущих к развитию колоректального рака у гомозиготных и составных гетерозиготных носителей [234–237], однако Y165C и G382D остаются самыми распространенными из них. В результате *MUTYH*-ассоциированный полипоз в настоящее время выделяют в отдельную группу синдромов, способствующих развитию колоректального рака [238–240]. Среди мутационных сигнатур опухолей – матриц частот соматических однонуклеотидных замен во всех возможных три-нуклеотидах [241] – выделяют особую сигнатуру, обусловленную мутациями за счет *охоG* [213].

Мутации в генах *OGG1* и *MTH1* со столь же высоким риском развития заболеваний, как инактивирующие мутации *MUTYH*, на сегодняшний день не найдены. Однако многочисленные эпидемиологические исследования и результаты мета-анализов показывают ассоциацию распространенного однонуклеотидного полиморфизма *OGG1* rs1052133 с повышенным риском развития рака легкого [242, 243]. Это связано с заменой C → G в кодоне 326 *OGG1*, приводящей к изменению остатка Ser на Cys [244]. В результате синтезируется вариант белка OGG1, склонный к окислению и димеризации и не подвергающийся фосфорилированию по остатку Ser326, что нарушает его активность и распределение в клетках в ответ



на окислительный стресс [245–249]. Сообщалось о том, что полиморфизм *MTH1* rs4866, который ведет к аминокислотной замене V83M, снижающей термостабильность белка и нарушающей его внутриклеточную локализацию [250, 251], ассоциирован с умеренно повышенным риском онкологических заболеваний и сахарного диабета первого и второго типа [252–255], однако имеющиеся данные слишком малочисленны, чтобы можно было сделать общие выводы о патогенности этого полиморфизма.

Открытия последних лет показали, что ферменты OGG1 и MTH1 человека можно рассматривать как многообещающие терапевтические мишени. OGG1, помимо своей ДНК-гликозилазной активности, способен регулировать экспрессию ряда генов воспалительного ответа, связываясь с G-квадруplexами в составе их промоторов [256, 257]. Ингибирование OGG1 оказывает мощное противовоспалительное действие [10, 258]. Фермент MTH1 оказался одним из критических звеньев в системе защиты раковых клеток от характерного для них хронического окислительного стресса, и подавление его активности вызывает гибель раковых, но не нормальных клеток [8, 9]. Многообещающие результаты в доклинических исследованиях показал ингибитор MTH1 каронидиб в качестве средства терапии метастазирующей меланомы, гепатоцеллюлярной карциномы и мезотелиомы [259–261], который сейчас проходит фазу I клинических исследований (более подробно ингибиторы ферментов GO-системы описаны в обзорах [262, 263]).

В целом GO-систему можно рассматривать как специальный путь в составе системы эксцизионной репарации оснований ДНК. В состав GO-системы входят далеко не все ферменты, принимающие участие в репарации окислительных повреждений ДНК. Ее роль связана прежде всего с защитой от *охоG* и *ФаруG* – двух распространенных повреждений ДНК, которые индуцируются окислительным стрессом и обладают амбивалентными кодирующими свойствами, порождая характерный спектр мутаций. Возникновение мутаций *G* → *T* можно считать главным признаком функциональной недостаточности GO-системы; в частности, в опухолях человека выделяется отдельная мутационная сигнатура, связываемая с появлением *охоG* в геноме. У бактерий, а также в раковых клетках GO-система служит ключевым фактором долговременной устойчивости к индуцированному окислительному стрессу, и ее элементы рассматриваются в качестве перспективных мишеней для лекарственных средств.

Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 19-74-00068, обзор GO-системы у бактерий) и Российским фондом фундаментальных

исследований (грант №17-00-00261/17-00-00265, обзор GO-системы у эукариот).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Staerck C., Gastebois A., Vandeputte P., Calenda A., Larcher G., Gillmann L., Papon N., Bouchara J.-P., Fleury M.J.J. (2017) Microbial antioxidant defense enzymes. *Microb. Pathog.* **110**, 56–65.
2. Zharkov D.O. (2008) Base excision DNA repair. *Cell. Mol. Life Sci.* **65**, 1544–1565.
3. van Loon B., Markkanen E., Hübscher U. (2010) Oxygen as a friend and enemy: How to combat the mutational potential of 8-oxo-guanine. *DNA Repair.* **9**, 604–616.
4. Shibutani S., Takeshita M., Grollman A.P. (1991) Insertion of specific bases during DNA synthesis past the oxidation-damaged base 8-oxodG. *Nature.* **349**, 431–434.
5. Moriya M. (1993) Single-stranded shuttle phagemid for mutagenesis studies in mammalian cells: 8-oxoguanine in DNA induces targeted *G* · C → *T* · A transversions in simian kidney cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **90**, 1122–1126.
6. Michaels M.L., Cruz C., Grollman A.P., Miller J.H. (1992) Evidence that MutY and MutM combine to prevent mutations by an oxidatively damaged form of guanine in DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **89**, 7022–7025.
7. Michaels M.L., Tchou J., Grollman A.P., Miller J.H. (1992) A repair system for 8-oxo-7,8-dihydrodeoxyguanine. *Biochemistry.* **31**, 10964–10968.
8. Gad H., Koolmeister T., Jemth A.-S., Eshtad S., Jacques S.A., Ström C.E., Svensson L.M., Schultz N., Lundbäck T., Einarsdóttir B.O., Saleh A., Göktürk C., Baranczewski P., Svensson R., Berntsson R.P.-A., Gustafsson R., Strömberg K., Sanjiv K., Jacques-Cordonnier M.-C., Desroses M., Gustavsson A.-L., Olofsson R., Johansson F., Homan E.J., Loseva O., Bräutigam L., Johansson L., Höglund A., Hagenkört A., Pham T., Altun M., Gaugaz F.Z., Vikingsson S., Evers B., Henriksson M., Vallin K.S.A., Wallner O.A., Hammarström L.G.J., Wiita E., Almlöf I., Kalderén C., Axelsson H., Djureinovic T., Puigvert J.C., Häggblad M., Jeppsson F., Martens U., Lundin C., Lundgren B., Granelli I., Jensen A.J., Artursson P., Nilsson J.A., Stenmark P., Scobie M., Warpman Berglund U., Helleday T. (2014) MTH1 inhibition eradicates cancer by preventing sanitation of the dNTP pool. *Nature.* **508**, 215–221.
9. Huber K.V.M., Salah E., Radic B., Gridling M., Elkins J.M., Stukalov A., Jemth A.-S., Göktürk C., Sanjiv K., Strömberg K., Pham T., Warpman Berglund U., Colinge J., Bennett K.L., Loizou J.I., Helleday T., Knapp S., Superti-Furga G. (2014) Stereospecific targeting of MTH1 by (S)-crizotinib as an anticancer strategy. *Nature.* **508**, 222–227.

10. Visnes T., Cázares-Körner A., Hao W., Wallner O., Masuyer G., Loseva O., Mortusewicz O., Wiita E., Sarno A., Manoilov A., Astorga-Wells J., Jemth A.-S., Pan L., Sanjiv K., Karsten S., Gokturk C., Grube M., Homan E.J., Hanna B.M.F., Paulin C.B.J., Pham T., Rasti A., Warpman Berglund U., von Nicolai C., Benitez-Buelga C., Koolmeister T., Ivanic D., Iliev P., Scobie M., Krokan H.E., Baranczewski P., Artursson P., Altun M., Jensen A.J., Kalderén C., Ba X., Zubarev R.A., Stenmark P., Boldogh I., Helleday T. (2018) Small-molecule inhibitor of OGG1 suppresses proinflammatory gene expression and inflammation. *Science*. **362**, 834–839.
11. Kohanski M.A., Dwyer D.J., Hayete B., Lawrence C.A., Collins J.J. (2007) A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics. *Cell*. **130**, 797–810.
12. Nguyen D., Joshi-Datar A., Lepine F., Bauerle E., Olakanmi O., Beer K., McKay G., Siehnel R., Schafhauser J., Wang Y., Britigan B.E., Singh P.K. (2011) Active starvation responses mediate antibiotic tolerance in biofilms and nutrient-limited bacteria. *Science*. **334**, 982–986.
13. Foti J.J., Devadoss B., Winkler J.A., Collins J.J., Walker G.C. (2012) Oxidation of the guanine nucleotide pool underlies cell death by bactericidal antibiotics. *Science*. **336**, 315–319.
14. Tchou J., Kasai H., Shibutani S., Chung M.-H., Laval J., Grollman A.P., Nishimura S. (1991) 8-oxoguanine (8-hydroxyguanine) DNA glycosylase and its substrate specificity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **88**, 4690–4694.
15. Tchou J., Bodepudi V., Shibutani S., Antoshechkin I., Miller J., Grollman A.P., Johnson F. (1994) Substrate specificity of Fpg protein: Recognition and cleavage of oxidatively damaged DNA. *J. Biol. Chem.* **269**, 15318–15324.
16. Karakaya A., Jaruga P., Bohr V.A., Grollman A.P., Dizdaroglu M. (1997) Kinetics of excision of purine lesions from DNA by *Escherichia coli* Fpg protein. *Nucl. Acids Res.* **25**, 474–479.
17. Bulychev N.V., Varaprasad C.V., Dormán G., Miller J.H., Eisenberg M., Grollman A.P., Johnson F. (1996) Substrate specificity of *Escherichia coli* MutY protein. *Biochemistry*. **35**, 13147–13156.
18. Maki H., Sekiguchi M. (1992) MutT protein specifically hydrolyses a potent mutagenic substrate for DNA synthesis. *Nature*. **355**, 273–275.
19. Yudkina A.V., Shilkin E.S., Endutkin A.V., Markarova A.V., Zharkov D.O. (2019) Reading and misreading 8-oxoguanine, a paradigmatic ambiguous nucleobase. *Crystals*. **9**, 269.
20. Tajiri T., Maki H., Sekiguchi M. (1995) Functional cooperation of MutT, MutM and MutY proteins in preventing mutations caused by spontaneous oxidation of guanine nucleotide in *Escherichia coli*. *Mutat. Res.* **336**, 257–267.
21. Foster P.L., Lee H., Popodi E., Townes J.P., Tang H. (2015) Determinants of spontaneous mutation in the bacterium *Escherichia coli* as revealed by whole-genome sequencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **112**, E5990–E5999.
22. Wielgoss S., Barrick J.E., Tenaillon O., Wisner M.J., Dittmar W.J., Cruveiller S., Chane-Woon-Ming B., Médigue C., Lenski R.E., Schneider D. (2013) Mutation rate dynamics in a bacterial population reflect tension between adaptation and genetic load. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **110**, 222–227.
23. Schalow B.J., Courcelle C.T., Courcelle J. (2011) *Escherichia coli* Fpg glycosylase is nonredundant and required for the rapid global repair of oxidized purine and pyrimidine damage *in vivo*. *J. Mol. Biol.* **410**, 183–193.
24. Auffret van der Kemp P., Thomas D., Barbey R., de Oliveira R., Boiteux S. (1996) Cloning and expression in *Escherichia coli* of the *OGG1* gene of *Saccharomyces cerevisiae*, which codes for a DNA glycosylase that excises 7,8-dihydro-8-oxoguanine and 2,6-diamino-4-hydroxy-5-*N*-methylformamidopyrimidine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **93**, 5197–5202.
25. Nash H.M., Bruner S.D., Schärer O.D., Kawate T., Addona T.A., Spooner E., Lane W.S., Verdine G.L. (1996) Cloning of a yeast 8-oxoguanine DNA glycosylase reveals the existence of a base-excision DNA-repair protein superfamily. *Curr. Biol.* **6**, 968–980.
26. Rosenquist T.A., Zharkov D.O., Grollman A.P. (1997) Cloning and characterization of a mammalian 8-oxoguanine DNA glycosylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **94**, 7429–7434.
27. Radicella J.P., Dherin C., Desmaze C., Fox M.S., Boiteux S. (1997) Cloning and characterization of *hOGG1*, a human homolog of the *OGG1* gene of *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **94**, 8010–8015.
28. Roldán-Arjona T., Wei Y.-F., Carter K.C., Klungland A., Anselmino C., Wang R.-P., Augustus M., Lindahl T. (1997) Molecular cloning and functional expression of a human cDNA encoding the antimutator enzyme 8-hydroxyguanine-DNA glycosylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **94**, 8016–8020.
29. Bjørås M., Luna L., Johnsen B., Hoff E., Haug T., Rognes T., Seeberg E. (1997) Opposite base-dependent reactions of a human base excision repair enzyme on DNA containing 7,8-dihydro-8-oxoguanine and abasic sites. *EMBO J.* **16**, 6314–6322.
30. Dherin C., Radicella J.P., Dizdaroglu M., Boiteux S. (1999) Excision of oxidatively damaged DNA bases by the human  $\alpha$ -hOgg1 protein and the polymorphic  $\alpha$ -hOgg1(Ser326Cys) protein which is frequently found in human populations. *Nucl. Acids Res.* **27**, 4001–4007.
31. Krishnamurthy N., Haraguchi K., Greenberg M.M., David S.S. (2008) Efficient removal of formamidopyrimidines by 8-oxoguanine glycosylases. *Biochemistry*. **47**, 1043–1050.
32. Klungland A., Rosewell I., Hollenbach S., Larsen E., Daly G., Epe B., Seeberg E., Lindahl T., Barnes D.E. (1999) Accumulation of premutagenic DNA lesions in mice defective in removal of oxidative base damage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **96**, 13300–13305.
33. Minowa O., Arai T., Hirano M., Monden Y., Nakai S., Fukuda M., Itoh M., Takano H., Hippou Y., Aburatani H., Masumura K.-i., Nohmi T., Nishimura S., Noda T. (2000) *Mmh/Ogg1* gene inactivation results in

- accumulation of 8-hydroxyguanine in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **97**, 4156–4161.
34. Sakumi K., Tominaga Y., Furuichi M., Xu P., Tsuzuki T., Sekiguchi M., Nakabeppu Y. (2003) *Ogg1* knockout-associated lung tumorigenesis and its suppression by *Mth1* gene disruption. *Cancer Res*. **63**, 902–905.
  35. Jaruga P., Xiao Y., Vartanian V., Lloyd R.S., Dizdargolu M. (2010) Evidence for the involvement of DNA repair enzyme NEIL1 in nucleotide excision repair of (5'R)- and (5'S)-8,5'-cyclo-2'-deoxyadenosines. *Biochemistry*. **49**, 1053–1055.
  36. Sakumi K., Furuichi M., Tsuzuki T., Kakuma T., Kawabata S.-i., Maki H., Sekiguchi M. (1993) Cloning and expression of cDNA for a human enzyme that hydrolyzes 8-oxo-dGTP, a mutagenic substrate for DNA synthesis. *J. Biol. Chem*. **268**, 23524–23530.
  37. Slupska M.M., Baikalov C., Luther W.M., Chiang J.-H., Wei Y.-F., Miller J.H. (1996) Cloning and sequencing a human homolog (*hMYH*) of the *Escherichia coli mutY* gene whose function is required for the repair of oxidative DNA damage. *J. Bacteriol*. **178**, 3885–3892.
  38. Hayakawa H., Taketomi A., Sakumi K., Kuwano M., Sekiguchi M. (1995) Generation and elimination of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine 5'-triphosphate, a mutagenic substrate for DNA synthesis, in human cells. *Biochemistry*. **34**, 89–95.
  39. Pope M.A., David S.S. (2005) DNA damage recognition and repair by the murine MutY homologue. *DNA Repair*. **4**, 91–102.
  40. Kundu S., Brinkmeyer M.K., Livingston A.L., David S.S. (2009) Adenine removal activity and bacterial complementation with the human MutY homologue (MUTYH) and Y165C, G382D, P391L and Q324R variants associated with colorectal cancer. *DNA Repair*. **8**, 1400–1410.
  41. Russo M.T., De Luca G., Degan P., Parlanti E., Dogliotti E., Barnes D.E., Lindahl T., Yang H., Miller J.H., Bignami M. (2004) Accumulation of the oxidative base lesion 8-hydroxyguanine in DNA of tumor-prone mice defective in both the *Myh* and *Ogg1* DNA glycosylases. *Cancer Res*. **64**, 4411–4414.
  42. Xie Y., Yang H., Cunanan C., Okamoto K., Shibata D., Pan J., Barnes D.E., Lindahl T., McIlhatton M., Fishel R., Miller J.H. (2004) Deficiencies in mouse *Myh* and *Ogg1* result in tumor predisposition and G to T mutations in codon 12 of the *K-ras* oncogene in lung tumors. *Cancer Res*. **64**, 3096–3102.
  43. Ohno M., Sakumi K., Fukumura R., Furuichi M., Iwasaki Y., Hokama M., Ikemura T., Tsuzuki T., Gondo Y., Nakabeppu Y. (2014) 8-oxoguanine causes spontaneous *de novo* germline mutations in mice. *Sci. Rep*. **4**, 4689.
  44. Pilati C., Shinde J., Alexandrov L.B., Assié G., André T., Hélias-Rodzewicz Z., Ducoudray R., Le Corre D., Zucman-Rossi J., Emile J.-F., Bertherat J., Letouzé E., Laurent-Puig P. (2017) Mutational signature analysis identifies *MUTYH* deficiency in colorectal cancers and adrenocortical carcinomas. *J. Pathol*. **242**, 10–15.
  45. Boiteux S., Coste F., Castaing B. (2017) Repair of 8-oxo-7,8-dihydroguanine in prokaryotic and eukaryotic cells: properties and biological roles of the Fpg and OGG1 DNA N-glycosylases. *Free Radic. Biol. Med*. **107**, 179–201.
  46. Fromme J.C., Verdine G.L. (2003) DNA lesion recognition by the bacterial repair enzyme MutM. *J. Biol. Chem*. **278**, 51543–51548.
  47. Bruner S.D., Norman D.P.G., Verdine G.L. (2000) Structural basis for recognition and repair of the endogenous mutagen 8-oxoguanine in DNA. *Nature*. **403**, 859–866.
  48. Fromme J.C., Banerjee A., Huang S.J., Verdine G.L. (2004) Structural basis for removal of adenine mispaired with 8-oxoguanine by MutY adenine DNA glycosylase. *Nature*. **427**, 652–656.
  49. Nakamura T., Meshitsuka S., Kitagawa S., Abe N., Yamada J., Ishino T., Nakano H., Tsuzuki T., Doi T., Kobayashi Y., Fujii S., Sekiguchi M., Yamagata Y. (2010) Structural and dynamic features of the MutT protein in the recognition of nucleotides with the mutagenic 8-oxoguanine base. *J. Biol. Chem*. **285**, 444–452.
  50. Waz S., Nakamura T., Hirata K., Koga-Ogawa Y., Chirifu M., Arimori T., Tamada T., Ikemizu S., Nakabeppu Y., Yamagata Y. (2017) Structural and kinetic studies of the human Nudix hydrolase MTH1 reveal the mechanism for its broad substrate specificity. *J. Biol. Chem*. **292**, 2785–2794.
  51. Boon E.M., Pope M.A., Williams S.D., David S.S., Barton J.K. (2002) DNA-mediated charge transport as a probe of MutY/DNA interaction. *Biochemistry*. **41**, 8464–8470.
  52. Boon E.M., Livingston A.L., Chmiel N.H., David S.S., Barton J.K. (2003) DNA-mediated charge transport for DNA repair. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **100**, 12543–12547.
  53. Boal A.K., Yavin E., Lukianova O.A., O'Shea V.L., David S.S., Barton J.K. (2005) DNA-bound redox activity of DNA repair glycosylases containing [4Fe-4S] clusters. *Biochemistry*. **44**, 8397–8407.
  54. Yavin E., Boal A.K., Stemp E.D.A., Boon E.M., Livingston A.L., O'Shea V.L., David S.S., Barton J.K. (2005) Protein–DNA charge transport: redox activation of a DNA repair protein by guanine radical. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **102**, 3546–3551.
  55. Yavin E., Stemp E.D.A., O'Shea V.L., David S.S., Barton J.K. (2006) Electron trap for DNA-bound repair enzymes: a strategy for DNA-mediated signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **103**, 3610–3614.
  56. Maga G., Villani G., Crespan E., Wimmer U., Ferrari E., Bertocci B., Hübscher U. (2007) 8-oxo-guanine bypass by human DNA polymerases in the presence of auxiliary proteins. *Nature*. **447**, 606–608.
  57. Fazlieva R., Spittle C.S., Morrissey D., Hayashi H., Yan H., Matsumoto Y. (2009) Proofreading exonuclease activity of human DNA polymerase  $\delta$  and its effects on lesion-bypass DNA synthesis. *Nucl. Acids Res*. **37**, 2854–2866.
  58. Locatelli G.A., Pospiech H., Tanguy Le Gac N., van Loon B., Hubscher U., Parkkinen S., Syväoja J.E., Villani G. (2010) Effect of 8-oxoguanine and abasic site DNA lesions on *in vitro* elongation by human DNA polymerase  $\epsilon$  in the presence of replication pro-

- tein A and proliferating-cell nuclear antigen. *Biochem. J.* **429**, 573–582.
59. Markkanen E., Castrec B., Villani G., Hübscher U. (2012) A switch between DNA polymerases  $\delta$  and  $\lambda$  promotes error-free bypass of 8-oxo-G lesions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **109**, 20401–20406.
  60. Picher A.J., Blanco L. (2007) Human DNA polymerase lambda is a proficient extender of primer ends paired to 7,8-dihydro-8-oxoguanine. *DNA Repair.* **6**, 1749–1756.
  61. Burak M.J., Guja K.E., Hambardjjeva E., Derkunt B., Garcia-Diaz M. (2016) A fidelity mechanism in DNA polymerase lambda promotes error-free bypass of 8-oxo-dG. *EMBO J.* **35**, 2045–2059.
  62. van Loon B., Hübscher U. (2009) An 8-oxo-guanine repair pathway coordinated by MUTYH glycosylase and DNA polymerase  $\lambda$ . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **106**, 18201–18206.
  63. Cadet J., Davies K.J.A., Medeiros M.H.G., Di Mascio P., Wagner J.R. (2017) Formation and repair of oxidatively generated damage in cellular DNA. *Free Radic. Biol. Med.* **107**, 13–34.
  64. Fleming A.M., Burrows C.J. (2017) Formation and processing of DNA damage substrates for the hNEIL enzymes. *Free Radic. Biol. Med.* **107**, 35–52.
  65. Hailer M.K., Slade P.G., Martin B.D., Sugden K.D. (2005) Nei deficient *Escherichia coli* are sensitive to chromate and accumulate the oxidized guanine lesion spiroiminodihydantoin. *Chem. Res. Toxicol.* **18**, 1378–1383.
  66. Mangerich A., Knutson C.G., Parry N.M., Muthupalani S., Ye W., Prestwich E., Cui L., McFaline J.L., Mobley M., Ge Z., Taghizadeh K., Wishnok J.S., Wogan G.N., Fox J.G., Tannenbaum S.R., Dedon P.C. (2012) Infection-induced colitis in mice causes dynamic and tissue-specific changes in stress response and DNA damage leading to colon cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **109**, E1820–E1829.
  67. Hu J., de Souza-Pinto N.C., Haraguchi K., Hogue B.A., Jaruga P., Greenberg M.M., Dizdaroglu M., Bohr V.A. (2005) Repair of formamidopyrimidines in DNA involves different glycosylases: role of the OGG1, NTH1, and NEIL1 enzymes. *J. Biol. Chem.* **280**, 40544–40551.
  68. Dizdaroglu M. (2012) Oxidatively induced DNA damage: mechanisms, repair and disease. *Cancer Lett.* **327**, 26–47.
  69. Wiederholt C.J., Greenberg M.M. (2002) Fapy  $\cdot$  dG instructs Klenow exo<sup>-</sup> to misincorporate deoxyadenosine. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 7278–7279.
  70. Kalam M.A., Haraguchi K., Chandani S., Loechler E.L., Moriya M., Greenberg M.M., Basu A.K. (2006) Genetic effects of oxidative DNA damages: comparative mutagenesis of the imidazole ring-opened formamidopyrimidines (Fapy lesions) and 8-oxo-purines in simian kidney cells. *Nucl. Acids Res.* **34**, 2305–2315.
  71. Pande P., Haraguchi K., Jiang Y.-L., Greenberg M.M., Basu A.K. (2015) Unlike catalyzing error-free bypass of 8-oxodGuo, DNA polymerase  $\lambda$  is responsible for a significant part of Fapy  $\cdot$  dG-induced G  $\rightarrow$  T mutations in human cells. *Biochemistry.* **54**, 1859–1862.
  72. Patro J.N., Wiederholt C.J., Jiang Y.L., Delaney J.C., Essigmann J.M., Greenberg M.M. (2007) Studies on the replication of the ring opened formamidopyrimidine, Fapy  $\cdot$  dG in *Escherichia coli*. *Biochemistry.* **46**, 10202–10212.
  73. Weledji Y.N., Wiederholt C.J., Delaney M.O., Greenberg M.M. (2008) DNA polymerase bypass in vitro and in *E. coli* of a C-nucleotide analogue of Fapy  $\cdot$  dG. *Bioorg. Med. Chem.* **16**, 4029–4034.
  74. Imoto S., Patro J.N., Jiang Y.L., Oka N., Greenberg M.M. (2006) Synthesis, DNA polymerase incorporation, and enzymatic phosphate hydrolysis of formamidopyrimidine nucleoside triphosphates. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 14606–14611.
  75. Boiteux S., Gajewski E., Laval J., Dizdaroglu M. (1992) Substrate specificity of the *Escherichia coli* Fpg protein (formamidopyrimidine-DNA glycosylase): excision of purine lesions in DNA produced by ionizing radiation or photosensitization. *Biochemistry.* **31**, 106–110.
  76. Wiederholt C.J., Delaney M.O., Pope M.A., David S.S., Greenberg M.M. (2003) Repair of DNA containing Fapy  $\cdot$  dG and its  $\beta$ -C-nucleoside analogue by formamidopyrimidine DNA glycosylase and MutY. *Biochemistry.* **42**, 9755–9760.
  77. Duarte V., Muller J.G., Burrows C.J. (1999) Insertion of dGMP and dAMP during *in vitro* DNA synthesis opposite an oxidized form of 7,8-dihydro-8-oxoguanine. *Nucl. Acids Res.* **27**, 496–502.
  78. Kornushyna O., Berges A.M., Muller J.G., Burrows C.J. (2002) In vitro nucleotide misinsertion opposite the oxidized guanosine lesions spiroiminodihydantoin and guanidinohydantoin and DNA synthesis past the lesions using *Escherichia coli* DNA polymerase I (Klenow fragment). *Biochemistry.* **41**, 15304–15314.
  79. Zhu J., Fleming A.M., Orendt A.M., Burrows C.J. (2016) pH-dependent equilibrium between 5-guanidinohydantoin and iminoallantoin affects nucleotide insertion opposite the DNA lesion. *J. Org. Chem.* **81**, 351–359.
  80. Beckman J., Wang M., Blaha G., Wang J., Konigsberg W.H. (2010) Substitution of Ala for Tyr567 in RB69 DNA polymerase allows dAMP and dGMP to be inserted opposite guanidinohydantoin. *Biochemistry.* **49**, 8554–8563.
  81. Henderson P.T., Delaney J.C., Muller J.G., Neeley W.L., Tannenbaum S.R., Burrows C.J., Essigmann J.M. (2003) The hydantoin lesions formed from oxidation of 7,8-dihydro-8-oxoguanine are potent sources of replication errors *in vivo*. *Biochemistry.* **42**, 9257–9262.
  82. Delaney S., Delaney J.C., Essigmann J.M. (2007) Chemical-biological fingerprinting: probing the properties of DNA lesions formed by peroxyxynitrite. *Chem. Res. Toxicol.* **20**, 1718–1729.
  83. Neeley W.L., Delaney S., Alekseyev Y.O., Jarosz D.F., Delaney J.C., Walker G.C., Essigmann J.M. (2007) DNA polymerase V allows bypass of toxic guanine oxidation products *in vivo*. *J. Biol. Chem.* **282**, 12741–12748.
  84. Huang J., Yennie C.J., Delaney S. (2015) Klenow fragment discriminates against the incorporation of

- the hyperoxidized dGTP lesion spiroiminodihydantoin into DNA. *Chem. Res. Toxicol.* **28**, 2325–2333.
85. Leipold M.D., Muller J.G., Burrows C.J., David S.S. (2000) Removal of hydantoin products of 8-oxoguanine oxidation by the *Escherichia coli* DNA repair enzyme, FPG. *Biochemistry.* **39**, 14984–14992.
  86. Hazra T.K., Muller J.G., Manuel R.C., Burrows C.J., Lloyd R.S., Mitra S. (2001) Repair of hydantoins, one electron oxidation product of 8-oxoguanine, by DNA glycosylases of *Escherichia coli*. *Nucl. Acids Res.* **29**, 1967–1974.
  87. Krishnamurthy N., Muller J.G., Burrows C.J., David S.S. (2007) Unusual structural features of hydantoin lesions translate into efficient recognition by *Escherichia coli* Fpg. *Biochemistry.* **46**, 9355–9365.
  88. Delaney S., Neeley W.L., Delaney J.C., Essigmann J.M. (2007) The substrate specificity of MutY for hyperoxidized guanine lesions *in vivo*. *Biochemistry.* **46**, 1448–1455.
  89. Leipold M.D., Workman H., Muller J.G., Burrows C.J., David S.S. (2003) Recognition and removal of oxidized guanines in duplex DNA by the base excision repair enzymes hOGG1, yOGG1, and yOGG2. *Biochemistry.* **42**, 11373–11381.
  90. Melamede R.J., Hatahet Z., Kow Y.W., Ide H., Wallace S.S. (1994) Isolation and characterization of endonuclease VIII from *Escherichia coli*. *Biochemistry.* **33**, 1255–1264.
  91. Jiang D., Hatahet Z., Melamede R.J., Kow Y.W., Wallace S.S. (1997) Characterization of *Escherichia coli* endonuclease VIII. *J. Biol. Chem.* **272**, 32230–32239.
  92. Dizdaroglu M., Burgess S.M., Jaruga P., Hazra T.K., Rodriguez H., Lloyd R.S. (2001) Substrate specificity and excision kinetics of *Escherichia coli* endonuclease VIII (Nei) for modified bases in DNA damaged by free radicals. *Biochemistry.* **40**, 12150–12156.
  93. Kropachev K.Y., Zharkov D.O., Grollman A.P. (2006) Catalytic mechanism of *Escherichia coli* endonuclease VIII: roles of the intercalation loop and the zinc finger. *Biochemistry.* **45**, 12039–12049.
  94. Blaisdell J.O., Hatahet Z., Wallace S.S. (1999) A novel role for *Escherichia coli* endonuclease VIII in prevention of spontaneous G → T transversions. *J. Bacteriol.* **181**, 6396–6402.
  95. Hazra T.K., Izumi T., Venkataraman R., Kow Y.W., Dizdaroglu M., Mitra S. (2000) Characterization of a novel 8-oxoguanine-DNA glycosylase activity in *Escherichia coli* and identification of the enzyme as endonuclease VIII. *J. Biol. Chem.* **275**, 27762–27767.
  96. Hazra T.K., Izumi T., Boldogh I., Imhoff B., Kow Y.W., Jaruga P., Dizdaroglu M., Mitra S. (2002) Identification and characterization of a human DNA glycosylase for repair of modified bases in oxidatively damaged DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **99**, 3523–3528.
  97. Hazra T.K., Kow Y.W., Hatahet Z., Imhoff B., Boldogh I., Mokkapati S.K., Mitra S., Izumi T. (2002) Identification and characterization of a novel human DNA glycosylase for repair of cytosine-derived lesions. *J. Biol. Chem.* **277**, 30417–30420.
  98. Bandaru V., Sunkara S., Wallace S.S., Bond J.P. (2002) A novel human DNA glycosylase that removes oxidative DNA damage and is homologous to *Escherichia coli* endonuclease VIII. *DNA Repair.* **1**, 517–529.
  99. Morland I., Rolseth V., Luna L., Rognes T., Bjørås M., Seeberg E. (2002) Human DNA glycosylases of the bacterial Fpg/MutM superfamily: an alternative pathway for the repair of 8-oxoguanine and other oxidation products in DNA. *Nucl. Acids Res.* **30**, 4926–4936.
  100. Takao M., Kanno S.-i., Kobayashi K., Zhang Q.-M., Yonei S., van der Horst G.T.J., Yasui A. (2002) A back-up glycosylase in *Nth I* knock-out mice is a functional Nei (endonuclease VIII) homologue. *J. Biol. Chem.* **277**, 42205–42213.
  101. Rosenquist T.A., Zaika E., Fernandes A.S., Zharkov D.O., Miller H., Grollman A.P. (2003) The novel DNA glycosylase, NEIL1, protects mammalian cells from radiation-mediated cell death. *DNA Repair.* **2**, 581–591.
  102. Jaruga P., Birincioglu M., Rosenquist T.A., Dizdaroglu M. (2004) Mouse NEIL1 protein is specific for excision of 2,6-diamino-4-hydroxy-5-formamidopyrimidine and 4,6-diamino-5-formamidopyrimidine from oxidatively damaged DNA. *Biochemistry.* **43**, 15909–15914.
  103. Roy L.M., Jaruga P., Wood T.G., McCullough A.K., Dizdaroglu M., Lloyd R.S. (2007) Human polymorphic variants of the NEIL1 DNA glycosylase. *J. Biol. Chem.* **282**, 15790–15798.
  104. Muftuoglu M., de Souza-Pinto N.C., Dogan A., Aamann M., Stevensner T., Rybanska I., Kirkali G., Dizdaroglu M., Bohr V.A. (2009) Cockayne syndrome group B protein stimulates repair of formamidopyrimidines by NEIL1 DNA glycosylase. *J. Biol. Chem.* **284**, 9270–9279.
  105. Zou X., Owusu M., Harris R., Jackson S.P., Loizou J.I., Nik-Zainal S. (2018) Validating the concept of mutational signatures with isogenic cell models. *Nat. Commun.* **9**, 1744.
  106. Chan M.K., Ocampo-Hafalla M.T., Vartanian V., Jaruga P., Kirkali G., Koenig K.L., Browng S., Lloyd R.S., Dizdaroglu M., Teebor G.W. (2009) Targeted deletion of the genes encoding NTH1 and NEIL1 DNA N-glycosylases reveals the existence of novel carcinogenic oxidative damage to DNA. *DNA Repair.* **8**, 786–794.
  107. Hailer M.K., Slade P.G., Martin B.D., Rosenquist T.A., Sugden K.D. (2005) Recognition of the oxidized lesions spiroiminodihydantoin and guanidinohydantoin in DNA by the mammalian base excision repair glycosylases NEIL1 and NEIL2. *DNA Repair.* **4**, 41–50.
  108. Krishnamurthy N., Zhao X., Burrows C.J., David S.S. (2008) Superior removal of hydantoin lesions relative to other oxidized bases by the human DNA glycosylase hNEIL1. *Biochemistry.* **47**, 7137–7146.
  109. Liu M., Bandaru V., Bond J.P., Jaruga P., Zhao X., Christov P.P., Burrows C.J., Rizzo C.J., Dizdaroglu M., Wallace S.S. (2010) The mouse ortholog of NEIL3 is a functional DNA glycosylase *in vitro* and *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **107**, 4925–4930.
  110. Yeo J., Goodman R.A., Schirle N.T., David S.S., Beal P.A. (2010) RNA editing changes the lesion specificity for the DNA repair enzyme NEIL1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **107**, 20715–20719.

111. Zhao X., Krishnamurthy N., Burrows C.J., David S.S. (2010) Mutation versus repair: NEIL1 removal of hydantoin lesions in single-stranded, bulge, bubble, and duplex DNA contexts. *Biochemistry*. **49**, 1658–1666.
112. Redrejo-Rodríguez M., Saint-Pierre C., Couve S., Mazouzi A., Ishchenko A.A., Gasparutto D., Sapparbaev M. (2011) New insights in the removal of the hydantoin, oxidation product of pyrimidines, via the base excision and nucleotide incision repair pathways. *PLoS One*. **6**, e21039.
113. Liu M., Bandaru V., Holmes A., Averill A.M., Cannan W., Wallace S.S. (2012) Expression and purification of active mouse and human NEIL3 proteins. *Protein Expr. Purif.* **84**, 130–139.
114. Krokeide S.Z., Laerdahl J.K., Salah M., Luna L., Cedervik F.H., Fleming A.M., Burrows C.J., Dalhus B., Bjørås M. (2013) Human NEIL3 is mainly a monofunctional DNA glycosylase removing spiroimindiohydantoin and guanidinohydantoin. *DNA Repair*. **12**, 1159–1164.
115. McKibbin P.L., Fleming A.M., Towheed M.A., Van Houten B., Burrows C.J., David S.S. (2013) Repair of hydantoin lesions and their amine adducts in DNA by base and nucleotide excision repair. *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 13851–13861.
116. Ohtsubo T., Matsuda O., Iba K., Terashima I., Sekiguchi M., Nakabeppu Y. (1998) Molecular cloning of *AtMMH*, an *Arabidopsis thaliana* ortholog of the *Escherichia coli mutM* gene, and analysis of functional domains of its product. *Mol. Gen. Genet.* **259**, 577–590.
117. Dany A.L., Tissier A. (2001) A functional *OGG1* homologue from *Arabidopsis thaliana*. *Mol. Genet. Genomics*. **265**, 293–301.
118. García-Ortiz M.-V., Ariza R.R., Roldán-Arjona T. (2001) An *OGG1* orthologue encoding a functional 8-oxoguanine DNA glycosylase/lyase in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Mol. Biol.* **47**, 795–804.
119. Morales-Ruiz T., Birincioglu M., Jaruga P., Rodriguez H., Roldan-Arjona T., Dizdaroglu M. (2003) *Arabidopsis thaliana* Ogg1 protein excises 8-hydroxyguanine and 2,6-diamino-4-hydroxy-5-formamidopyrimidine from oxidatively damaged DNA containing multiple lesions. *Biochemistry*. **42**, 3089–3095.
120. Córdoba-Cañero D., Roldán-Arjona T., Ariza R.R. (2014) *Arabidopsis* ZDP DNA 3'-phosphatase and ARP endonuclease function in 8-oxoG repair initiated by FPG and OGG1 DNA glycosylases. *Plant J.* **79**, 824–834.
121. Murphy T.M., Guo Y.-Y. (2010) Antimutagenic specificities of two plant glycosylases, oxoguanine glycosylase and formamidopyrimidine glycosylase, assayed *in vivo*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **392**, 335–339.
122. Murphy T.M., George A. (2005) A comparison of two DNA base excision repair glycosylases from *Arabidopsis thaliana*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **329**, 869–872.
123. Kathe S.D., Barrantes-Reynolds R., Jaruga P., Newton M.R., Burrows C.J., Bandaru V., Dizdaroglu M., Bond J.P., Wallace S.S. (2009) Plant and fungal Fpg homologs are formamidopyrimidine DNA glycosylases but not 8-oxoguanine DNA glycosylases. *DNA Repair*. **8**, 643–653.
124. Duclos S., Aller P., Jaruga P., Dizdaroglu M., Wallace S.S., Doublé S. (2012) Structural and biochemical studies of a plant formamidopyrimidine-DNA glycosylase reveal why eukaryotic Fpg glycosylases do not excise 8-oxoguanine. *DNA Repair*. **11**, 714–725.
125. Yoshimura K., Ogawa T., Ueda Y., Shigeoka S. (2007) *AtNUDX1*, an 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine 5'-triphosphate pyrophosphohydrolase, is responsible for eliminating oxidized nucleotides in *Arabidopsis*. *Plant Cell Physiol.* **48**, 1438–1449.
126. Duwat P., de Oliveira R., Ehrlich S.D., Boiteux S. (1995) Repair of oxidative DNA damage in Gram-positive bacteria: the *Lactococcus lactis* Fpg protein. *Microbiology*. **141**, 411–417.
127. Castaing B., Fourrey J.-L., Hervouet N., Thomas M., Boiteux S., Zelwer C. (1999) AP site structural determinants for Fpg specific recognition. *Nucl. Acids Res.* **27**, 608–615.
128. Serre L., Pereira de Jésus K., Boiteux S., Zelwer C., Castaing B. (2002) Crystal structure of the *Lactococcus lactis* formamidopyrimidine-DNA glycosylase bound to an abasic site analogue-containing DNA. *EMBO J.* **21**, 2854–2865.
129. Pereira de Jésus K., Serre L., Zelwer C., Castaing B. (2005) Structural insights into abasic site for Fpg specific binding and catalysis: comparative high-resolution crystallographic studies of Fpg bound to various models of abasic site analogues-containing DNA. *Nucl. Acids Res.* **33**, 5936–5944.
130. Suzuki M., Matsui K., Yamada M., Kasai H., Sofuni T., Nohmi T. (1997) Construction of mutants of *Salmonella typhimurium* deficient in 8-hydroxyguanine DNA glycosylase and their sensitivities to oxidative mutagens and nitro compounds. *Mutat. Res.* **393**, 233–246.
131. Mikawa T., Kato R., Sugahara M., Kuramitsu S. (1998) Thermostable repair enzyme for oxidative DNA damage from extremely thermophilic bacterium, *Thermus thermophilus* HB8. *Nucl. Acids Res.* **26**, 903–910.
132. Sugahara M., Mikawa T., Kumasaka T., Yamamoto M., Kato R., Fukuyama K., Inoue Y., Kuramitsu S. (2000) Crystal structure of a repair enzyme of oxidatively damaged DNA, MutM (Fpg), from an extreme thermophile, *Thermus thermophilus* HB8. *EMBO J.* **19**, 3857–3869.
133. Sentürker S., Bauche C., Laval J., Dizdaroglu M. (1999) Substrate specificity of *Deinococcus radiodurans* Fpg protein. *Biochemistry*. **38**, 9435–9439.
134. Fromme J.C., Verdine G.L. (2002) Structural insights into lesion recognition and repair by the bacterial 8-oxoguanine DNA glycosylase MutM. *Nat. Struct. Biol.* **9**, 544–552.
135. Qi Y., Spong M.C., Nam K., Banerjee A., Jiralerspong S., Karplus M., Verdine G.L. (2009) Encounter and extrusion of an intrahelical lesion by a DNA repair enzyme. *Nature*. **462**, 762–766.
136. Sung R.-J., Zhang M., Qi Y., Verdine G.L. (2012) Sequence-dependent structural variation in DNA undergoing intrahelical inspection by the DNA glycosylase MutM. *J. Biol. Chem.* **287**, 18044–18054.

137. Sung R.-J., Zhang M., Qi Y., Verdine G.L. (2013) Structural and biochemical analysis of DNA helix invasion by the bacterial 8-oxoguanine DNA glycosylase MutM. *J. Biol. Chem.* **288**, 10012–10023.
138. Nagorska K., Silhan J., Li Y., Pelicic V., Freemont P.S., Baldwin G.S., Tang C.M. (2012) A network of enzymes involved in repair of oxidative DNA damage in *Neisseria meningitidis*. *Mol. Microbiol.* **83**, 1064–1079.
139. Souza Arantes L., Gonçalves Vila Nova L., Resende B.C., Bitar M., Vale Coelho I.E., Miyoshi A., Azevedo V.A., dos Santos L.L., Machado C.R., de Oliveira Lopes D. (2016) The *Corynebacterium pseudotuberculosis* genome contains two formamidopyrimidine-DNA glycosylase enzymes, only one of which recognizes and excises 8-oxoguanine lesion. *Gene.* **575**, 233–243.
140. Davidsen T., Bjørås M., Seeberg E.C., Tønnum T. (2005) Antimutator role of DNA glycosylase MutY in pathogenic *Neisseria* species. *J. Bacteriol.* **187**, 2801–2809.
141. Eutsey R., Wang G., Maier R.J. (2007) Role of a MutY DNA glycosylase in combating oxidative DNA damage in *Helicobacter pylori*. *DNA Repair.* **6**, 19–26.
142. Robles A.G., Reid K., Roy F., Fletcher H.M. (2011) *Porphyromonas gingivalis* mutY is involved in the repair of oxidative stress-induced DNA mispairing. *Mol. Oral Microbiol.* **26**, 175–186.
143. Eberle R.J., Coronado M.A., Caruso I.P., Lopes D.O., Miyoshi A., Azevedo V., Arni R.K. (2015) Chemical and thermal influence of the [4Fe–4S]<sup>2+</sup> cluster of A/G-specific adenine glycosylase from *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Biochim. Biophys. Acta.* **1850**, 393–400.
144. Cançado de Faria R., Gonçalves Vila-Nova L., Bitar M., Carvalho Resende B., Sousa Arantes L., Basso Rebelato A., Carvalho Azevedo V.A., Franco G.R., Machado C.R., dos Santos L.L., de Oliveira Lopes D. (2016) Adenine glycosylase MutY of *Corynebacterium pseudotuberculosis* presents the antimutator phenotype and evidences of glycosylase/AP lyase activity *in vitro*. *Infect. Genet. Evol.* **44**, 318–329.
145. Dos Vultos T., Blázquez J., Rauzier J., Matic I., Gicquel B. (2006) Identification of Nudix hydrolase family members with an antimutator role in *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium smegmatis*. *J. Bacteriol.* **188**, 3159–3161.
146. Patil A.G.G., Sang P.B., Govindan A., Varshney U. (2013) *Mycobacterium tuberculosis* MutT1 (Rv2985) and ADPRase (Rv1700) proteins constitute a two-stage mechanism of 8-oxo-dGTP and 8-oxo-GTP detoxification and adenosine to cytidine mutation avoidance. *J. Biol. Chem.* **288**, 11252–11262.
147. Arif S.M., Patil A.G., Varshney U., Vijayan M. (2017) Biochemical and structural studies of *Mycobacterium smegmatis* MutT1, a sanitization enzyme with unusual modes of association. *Acta Crystallogr. D Struct. Biol.* **73**, 349–364.
148. Sasaki M., Yonemura Y., Kurusu Y. (2000) Genetic analysis of *Bacillus subtilis* mutator genes. *J. Gen. Appl. Microbiol.* **46**, 183–187.
149. Castellanos-Juárez F.X., Álvarez-Álvarez C., Yasbin R.E., Setlow B., Setlow P., Pedraza-Reyes M. (2006) YtkD and MutT protect vegetative cells but not spores of *Bacillus subtilis* from oxidative stress. *J. Bacteriol.* **188**, 2285–2289.
150. Vidales L.E., Cárdenas L.C., Robleto E., Yasbin R.E., Pedraza-Reyes M. (2009) Defects in the error prevention oxidized guanine system potentiate stationary-phase mutagenesis in *Bacillus subtilis*. *J. Bacteriol.* **191**, 506–513.
151. Lian K., Leiros H.-K.S., Moe E. (2015) MutT from the fish pathogen *Aliivibrio salmonicida* is a cold-active nucleotide-pool sanitization enzyme with unexpectedly high thermostability. *FEBS Open Bio.* **5**, 107–116.
152. Santos-Escobar F., Gutiérrez-Corona J.F., Pedraza-Reyes M. (2014) Role of *Bacillus subtilis* error prevention oxidized guanine system in counteracting hexavalent chromium-promoted oxidative DNA damage. *Appl. Environ. Microbiol.* **80**, 5493–5502.
153. Oliver A., Sánchez J.M., Blázquez J. (2002) Characterization of the GO system of *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol. Lett.* **217**, 31–35.
154. Sanders L.H., Sudhakaran J., Sutton M.D. (2009) The GO system prevents ROS-induced mutagenesis and killing in *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol. Lett.* **294**, 89–96.
155. Davidsen T., Amundsen E.K., Rødland E.A., Tønnum T. (2007) DNA repair profiles of disease-associated isolates of *Neisseria meningitidis*. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **49**, 243–251.
156. Davidsen T., Tuvén H.K., Bjørås M., Rødland E.A., Tønnum T. (2007) Genetic interactions of DNA repair pathways in the pathogen *Neisseria meningitidis*. *J. Bacteriol.* **189**, 5728–5737.
157. Canfield G.S., Schwingel J.M., Foley M.H., Vore K.L., Boonantananasarn K., Gill A.L., Sutton M.D., Gill S.R. (2013) Evolution in fast forward: a potential role for mutators in accelerating *Staphylococcus aureus* pathoadaptation. *J. Bacteriol.* **195**, 615–628.
158. Martins-Pinheiro M., Oliveira A.R., Valencia A.O., Fernandez-Silva F.S., Silva L.G., Lopes-Kulishev C.O., Italiani V.C.S., Marques M.V., Menck C.F., Galhardo R.S. (2017) Molecular characterization of *Caulobacter crescentus* mutator strains. *Gene.* **626**, 251–257.
159. Fernández-Silva F.S., Schulz M.L., Alves I.R., Freitas R.R., Paes da Rocha R., Lopes-Kulishev C.O., Medeiros M.H.G., Galhardo R.S. (2020) Contribution of GO system glycosylases to mutation prevention in *Caulobacter crescentus*. *Environ. Mol. Mutagen.* **61**, 246–255.
160. Cole S.T., Brosch R., Parkhill J., Garnier T., Churcher C., Harris D., Gordon S.V., Eiglmeier K., Gas S., Barry C.E., III, Tekaia F., Badcock K., Basham D., Brown D., Chillingworth T., Connor R., Davies R., Devlin K., Feltwell T., Gentles S., Hamlin N., Holroyd S., Hornsby T., Jagels K., Krogh A., McLean J., Moule S., Murphy L., Oliver K., Osborne J., Quail M.A., Rajandream M.-A., Rogers J., Rutter S., Seeger K., Skelton J., Squares R., Squares S., Sulston J.E., Taylor K., Whitehead S., Barrell B.G. (1998) Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature.* **393**, 537–544.



161. Jain R., Kumar P., Varshney U. (2007) A distinct role of formamidopyrimidine DNA glycosylase (MutM) in down-regulation of accumulation of G, C mutations and protection against oxidative stress in mycobacteria. *DNA Repair*. **6**, 1774–1785.
162. Сидоренко В.С., Рот М.А., Филипенко М.Л., Невинский Г.А., Жарков Д.О. (2008) Новые ДНК-гликозилазы из *Mycobacterium tuberculosis*. *Биохимия*. **73**, 542–552.
163. Kurthkoti K., Srinath T., Kumar P., Malshetty V.S., Sang P.B., Jain R., Manjunath R., Varshney U. (2010) A distinct physiological role of MutY in mutation prevention in mycobacteria. *Microbiology*. **156**, 88–93.
164. Kurthkoti K., Varshney U. (2011) Base excision and nucleotide excision repair pathways in mycobacteria. *Tuberculosis*. **91**, 533–543.
165. Kurthkoti K., Varshney U. (2012) Distinct mechanisms of DNA repair in mycobacteria and their implications in attenuation of the pathogen growth. *Mech. Ageing Dev.* **133**, 138–146.
166. Hassim F., Papadopoulos A.O., Kana B.D., Gordhan B.G. (2015) A combinatorial role for MutY and Fpg DNA glycosylases in mutation avoidance in *Mycobacterium smegmatis*. *Mutat. Res.* **779**, 24–32.
167. Kurthkoti K., Kumar P., Jain R., Varshney U. (2008) Important role of the nucleotide excision repair pathway in *Mycobacterium smegmatis* in conferring protection against commonly encountered DNA-damaging agents. *Microbiology*. **154**, 2776–2785.
168. Mestre O., Hurtado-Ortiz R., Dos Vultos T., Namouchi A., Cimino M., Pimentel M., Neyrolles O., Gicquel B. (2013) High throughput phenotypic selection of *Mycobacterium tuberculosis* mutants with impaired resistance to reactive oxygen species identifies genes important for intracellular growth. *PLoS One*. **8**, e53486.
169. Olsen I., Balasingham S.V., Davidsen T., Debebe E., Rødland E.A., van Soolingen D., Kremer K., Alseth I., Tønjum T. (2009) Characterization of the major formamidopyrimidine-DNA glycosylase homolog in *Mycobacterium tuberculosis* and its linkage to variable tandem repeats. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **56**, 151–161.
170. Guo Y., Bandaru V., Jaruga P., Zhao X., Burrows C.J., Iwai S., Dizdaroglu M., Bond J.P., Wallace S.S. (2010) The oxidative DNA glycosylases of *Mycobacterium tuberculosis* exhibit different substrate preferences from their *Escherichia coli* counterparts. *DNA Repair*. **9**, 177–190.
171. Kinoshita-Daitoku R., Kiga K., Sanada T., Ogura Y., Bo Z., Iida T., Yokomori R., Kuroda E., Tanaka M., Sood A., Suzuki T., Nakai K., Hayashi T., Mimuro H. (2020) Mutational diversity in *mutY* deficient *Helicobacter pylori* and its effect on adaptation to the gastric environment. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **525**, 806–811.
172. Eskra L., Canavessi A., Carey M., Splitter G. (2001) *Brucella abortus* genes identified following constitutive growth and macrophage infection. *Infect. Immun.* **69**, 7736–7742.
173. Baharoglu Z., Krin E., Mazel D. (2013) RpoS plays a central role in the SOS induction by sub-lethal aminoglycoside concentrations in *Vibrio cholerae*. *PLoS Genet.* **9**, e1003421.
174. Dupuy P., Howlader M., Glickman M.S. (2020) A multilayered repair system protects the mycobacterial chromosome from endogenous and antibiotic-induced oxidative damage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **117**, 19517–19527.
175. Oliver A., Cantón R., Campo P., Baquero F., Blázquez J. (2000) High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science*. **288**, 1251–1253.
176. Mandsberg L.F., Ciofu O., Kirkby N., Christiansen L.E., Poulsen H.E., Høiby N. (2009) Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains with increased mutation frequency due to inactivation of the DNA oxidative repair system. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**, 2483–2491.
177. Morero N.R., Argaraña C.E. (2009) *Pseudomonas aeruginosa* deficient in 8-oxodeoxyguanine repair system shows a high frequency of resistance to ciprofloxacin. *FEMS Microbiol. Lett.* **290**, 217–226.
178. Mandsberg L.F., Maciá M.D., Bergmann K.R., Christiansen L.E., Alhede M., Kirkby N., Høiby N., Oliver A., Ciofu O. (2011) Development of antibiotic resistance and up-regulation of the antimutator gene *ppfI* in mutator *Pseudomonas aeruginosa* due to inactivation of two DNA oxidative repair genes (*mutY*, *mutM*). *FEMS Microbiol. Lett.* **324**, 28–37.
179. Couce A., Alonso-Rodríguez N., Costas C., Oliver A., Blázquez J. (2016) Intrapopulation variability in mutator prevalence among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Infect.* **22**, 566.
180. Perrin A., Larssonneur E., Nicholson A.C., Edwards D.J., Gundlach K.M., Whitney A.M., Gulvik C.A., Bell M.E., Rendueles O., Cury J., Hugon P., Clermont D., Enouf V., Loparev V., Juieng P., Monson T., Warshauer D., Elbadawi L.I., Walters M.S., Crist M.B., Noble-Wang J., Borlaug G., Rocha E.P.C., Criscuolo A., Touchon M., Davis J.P., Holt K.E., McQuiston J.R., Brisse S. (2017) Evolutionary dynamics and genomic features of the *Elizabethkingia anophelis* 2015 to 2016 Wisconsin outbreak strain. *Nat. Commun.* **8**, 15483.
181. Bridges B.A. (1995) *mutY* “directs” mutation? *Nature*. **375**, 741.
182. Bridges B.A., Timms A.R. (1997) Mutation in *Escherichia coli* under starvation conditions: a new pathway leading to small deletions in strains defective in mismatch correction. *EMBO J.* **16**, 3349–3356.
183. Notley-McRobb L., Pinto R., Seeto S., Ferenci T. (2002) Regulation of *mutY* and nature of mutator mutations in *Escherichia coli* populations under nutrient limitation. *J. Bacteriol.* **184**, 739–745.
184. Raynes Y., Sniegowski P.D. (2014) Experimental evolution and the dynamics of genomic mutation rate modifiers. *Heredity*. **113**, 375–380.
185. Couce A., Tenaillon O. (2019) Mutation bias and GC content shape antimutator invasions. *Nat. Commun.* **10**, 3114.
186. Lu A.-L., Fawcett W.P. (1998) Characterization of the recombinant MutY homolog, an adenine DNA glycosylase, from yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *J. Biol. Chem.* **273**, 25098–25105.

187. Chang D.-Y., Lu A.-L. (2002) Functional interaction of MutY homolog with proliferating cell nuclear antigen in fission yeast, *Schizosaccharomyces pombe*. *J. Biol. Chem.* **277**, 11853–11858.
188. Chang D.-Y., Lu A.-L. (2005) Interaction of checkpoint proteins Hus1/Rad1/Rad9 with DNA base excision repair enzyme MutY homolog in fission yeast, *Schizosaccharomyces pombe*. *J. Biol. Chem.* **280**, 408–417.
189. Girard P.-M., Guibourt N., Boiteux S. (1997) The Ogg1 protein of *Saccharomyces cerevisiae*: A 7,8-dihydro-8-oxoguanine DNA glycosylase/AP lyase whose lysine 241 is a critical residue for catalytic activity. *Nucl. Acids Res.* **25**, 3204–3211.
190. Karahalil B., Girard P.-M., Boiteux S., Dizdaroglu M. (1998) Substrate specificity of the Ogg1 protein of *Saccharomyces cerevisiae*: excision of guanine lesions produced in DNA by ionizing radiation- or hydrogen peroxide/metal ion-generated free radicals. *Nucl. Acids Res.* **26**, 1228–1232.
191. Thomas D., Scot A.D., Barbey R., Padula M., Boiteux S. (1997) Inactivation of *OGG1* increases the incidence of G·C → T·A transversions in *Saccharomyces cerevisiae*: evidence for endogenous oxidative damage in DNA in eukaryotic cells. *Mol. Gen. Genet.* **254**, 171–178.
192. Guibourt N., Boiteux S. (2000) Expression of the Fpg protein of *Escherichia coli* in *Saccharomyces cerevisiae*: effects on spontaneous mutagenesis and sensitivity to oxidative DNA damage. *Biochimie.* **82**, 59–64.
193. Scott A.D., Neishabury M., Jones D.H., Reed S.H., Boiteux S., Waters R. (1999) Spontaneous mutation, oxidative DNA damage, and the roles of base and nucleotide excision repair in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Yeast.* **15**, 205–218.
194. Ni T.T., Marsischky G.T., Kolodner R.D. (1999) MSH2 and MSH6 are required for removal of adenine misincorporated opposite 8-oxo-guanine in *S. cerevisiae*. *Mol. Cell.* **4**, 439–444.
195. Shockley A.H., Doo D.W., Rodriguez G.P., Crouse G.F. (2013) Oxidative damage and mutagenesis in *Saccharomyces cerevisiae*: genetic studies of pathways affecting replication fidelity of 8-oxoguanine. *Genetics.* **195**, 359–367.
196. Earley M.C., Crouse G.F. (1998) The role of mismatch repair in the prevention of base pair mutations in *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **95**, 15487–15491.
197. Pavlov Y.I., Mian I.M., Kunkel T.A. (2003) Evidence for preferential mismatch repair of lagging strand DNA replication errors in yeast. *Curr. Biol.* **13**, 744–748.
198. Haracska L., Yu S.-L., Johnson R.E., Prakash L., Prakash S. (2000) Efficient and accurate replication in the presence of 7,8-dihydro-8-oxoguanine by DNA polymerase  $\eta$ . *Nat. Genet.* **25**, 458–461.
199. de Padula M., Slezak G., Auffret van Der Kemp P., Boiteux S. (2004) The post-replication repair *RAD18* and *RAD6* genes are involved in the prevention of spontaneous mutations caused by 7,8-dihydro-8-oxoguanine in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nucl. Acids Res.* **32**, 5003–5010.
200. Yung C.-W., Okugawa Y., Otsuka C., Okamoto K., Arimoto S., Loakes D., Negishi K., Negishi T. (2008) Influence of neighbouring base sequences on the mutagenesis induced by 7,8-dihydro-8-oxoguanine in yeast. *Mutagenesis.* **23**, 509–513.
201. Auffret van der Kemp P., de Padula M., Burguiere-Slezak G., Ulrich H.D., Boiteux S. (2009) PCNA monoubiquitylation and DNA polymerase  $\eta$  ubiquitin-binding domain are required to prevent 8-oxoguanine-induced mutagenesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nucl. Acids Res.* **37**, 2549–2559.
202. Kaniak A., Dzierzbicki P., Rogowska A.T., Malc E., Fikus M., Ciesla Z. (2009) Msh1p counteracts oxidative lesion-induced instability of mtDNA and stimulates mitochondrial recombination in *Saccharomyces cerevisiae*. *DNA Repair.* **8**, 318–329.
203. Bruner S.D., Nash H.M., Lane W.S., Verdine G.L. (1998) Repair of oxidatively damaged guanine in *Saccharomyces cerevisiae* by an alternative pathway. *Curr. Biol.* **8**, 393–403.
204. Sentürker S., Dizdaroglu M., Auffret van der Kemp P., You H.J., Doetsch P.W., Boiteux S. (1998) Substrate specificities of the Ntg1 and Ntg2 proteins of *Saccharomyces cerevisiae* for oxidized DNA bases are not identical. *Nucl. Acids Res.* **26**, 5270–5276.
205. Eide L., Bjørås M., Pirovano M., Alseth I., Berdal K.G., Seeberg E. (1996) Base excision of oxidative purine and pyrimidine DNA damage in *Saccharomyces cerevisiae* by a DNA glycosylase with sequence similarity to endonuclease III from *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **93**, 10735–10740.
206. You H.J., Swanson R.L., Doetsch P.W. (1998) *Saccharomyces cerevisiae* possesses two functional homologues of *Escherichia coli* endonuclease III. *Biochemistry.* **37**, 6033–6040.
207. You H.J., Swanson R.L., Harrington C., Corbett A.H., Jinks-Robertson S., Sentürker S., Wallace S.S., Boiteux S., Dizdaroglu M., Doetsch P.W. (1999) *Saccharomyces cerevisiae* Ntg1p and Ntg2p: broad specificity N-glycosylases for the repair of oxidative DNA damage in the nucleus and mitochondria. *Biochemistry.* **38**, 11298–11306.
208. Ishchenko A.A., Yang X., Ramotar D., Sapparbaev M. (2005) The 3' → 5' exonuclease of Dpn1 provides an alternative pathway to repair 7,8-dihydro-8-oxodeoxyguanosine in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Cell. Biol.* **25**, 6380–6390.
209. Mazurek A., Berardini M., Fishel R. (2002) Activation of human MutS homologs by 8-oxo-guanine DNA damage. *J. Biol. Chem.* **277**, 8260–8266.
210. Larson E.D., Iams K., Drummond J.T. (2003) Strand-specific processing of 8-oxoguanine by the human mismatch repair pathway: inefficient removal of 8-oxoguanine paired with adenine or cytosine. *DNA Repair.* **2**, 1199–1210.
211. Macpherson P., Barone F., Maga G., Mazzei F., Karan P., Bignami M. (2005) 8-Oxoguanine incorporation into DNA repeats *in vitro* and mismatch recognition by MutS $\alpha$ . *Nucl. Acids Res.* **33**, 5094–5105.
212. Pitsikas P., Lee D., Rainbow A.J. (2007) Reduced host cell reactivation of oxidative DNA damage in hu-

- man cells deficient in the mismatch repair gene *hMSH2*. *Mutagenesis*. **22**, 235–243.
213. Viel A., Bruselles A., Meccia E., Fornasarig M., Quaia M., Canzonieri V., Policicchio E., Urso E.D., Agostini M., Genuardi M., Lucci-Cordisco E., Venesio T., Martayan A., Diodoro M.G., Sanchez-Mete L., Stigliano V., Mazzei F., Grasso F., Giuliani A., Baiocchi M., Maestro R., Giannini G., Tartaglia M., Alexandrov L.B., Bignami M. (2017) A specific mutational signature associated with DNA 8-oxoguanine persistence in MUTYH-defective colorectal cancer. *EBioMedicine*. **20**, 39–49.
  214. Colussi C., Parlanti E., Degan P., Aquilina G., Barnes D., Macpherson P., Karran P., Crescenzi M., Dogliotti E., Bignami M. (2002) The mammalian mismatch repair pathway removes DNA 8-oxodGMP incorporated from the oxidized dNTP pool. *Curr. Biol.* **12**, 912–918.
  215. McDowell H.D., Carney J.P., Wilson T.M. (2008) Inhibition of the 5' to 3' exonuclease activity of hEXO1 by 8-oxoguanine. *Environ. Mol. Mutagen.* **49**, 388–398.
  216. Gu Y., Parker A., Wilson T.M., Bai H., Chang D.-Y., Lu A.-L. (2002) Human MutY homolog, a DNA glycosylase involved in base excision repair, physically and functionally interacts with mismatch repair proteins human MutS homolog 2/human MutS homolog 6. *J. Biol. Chem.* **277**, 11135–11142.
  217. Repmann S., Olivera-Harris M., Jiricny J. (2015) Influence of oxidized purine processing on strand directionality of mismatch repair. *J. Biol. Chem.* **290**, 9986–9999.
  218. Gogos A., Clarke N.D. (1999) Characterization of an 8-oxoguanine DNA glycosylase from *Methanococcus jannaschii*. *J. Biol. Chem.* **274**, 30447–30450.
  219. Faucher F., Duclos S., Bandaru V., Wallace S.S., Doublé S. (2009) Crystal structures of two archaeal 8-oxoguanine DNA glycosylases provide structural insight into guanine/8-oxoguanine distinction. *Structure*. **17**, 703–712.
  220. Faucher F., Wallace S.S., Doublé S. (2010) The C-terminal lysine of Ogg2 DNA glycosylases is a major molecular determinant for guanine/8-oxoguanine distinction. *J. Mol. Biol.* **397**, 46–56.
  221. Chung J.H., Suh M.-J., Park Y.I., Tainer J.A., Han Y.S. (2001) Repair activities of 8-oxoguanine DNA glycosylase from *Archaeoglobus fulgidus*, a hyperthermophilic archaeon. *Mutat. Res.* **486**, 99–111.
  222. Fujii M., Hata C., Ukita M., Fukushima C., Matsuura C., Kawashima-Ohya Y., Tomobe K., Kawashima T. (2016) Characterization of a thermostable 8-oxoguanine DNA glycosylase specific for GO/N mismatches from the thermoacidophilic archaeon *Thermoplasma volcanium*. *Archaea*. **2016**, 8734894.
  223. Sartori A.A., Lingaraju G.M., Hunziker P., Winkler F.K., Jiricny J. (2004) *Pa*-AGOG, the founding member of a new family of archaeal 8-oxoguanine DNA-glycosylases. *Nucl. Acids Res.* **32**, 6531–6539.
  224. Lingaraju G.M., Sartori A.A., Kostrewa D., Prota A.E., Jiricny J., Winkler F.K. (2005) A DNA glycosylase from *Pyrobaculum aerophilum* with an 8-oxoguanine binding mode and a noncanonical helix-hairpin-helix structure. *Structure*. **13**, 87–98.
  225. Lingaraju G.M., Prota A.E., Winkler F.K. (2009) Mutational studies of *Pa*-AGOG DNA glycosylase from the hyperthermophilic crenarchaeon *Pyrobaculum aerophilum*. *DNA Repair*. **8**, 857–864.
  226. Zhang L., Li Y., Shi H., Zhang D., Yang Z., Oger P., Zheng J. (2019) Biochemical characterization and mutational studies of the 8-oxoguanine DNA glycosylase from the hyperthermophilic and radioresistant archaeon *Thermococcus gammatolerans*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **103**, 8021–8033.
  227. Gehring A.M., Zatopek K.M., Burkhart B.W., Potapov V., Santangelo T.J., Gardner A.F. (2020) Biochemical reconstitution and genetic characterization of the major oxidative damage base excision DNA repair pathway in *Thermococcus kodakarensis*. *DNA Repair*. **86**, 102767.
  228. White M.F., Allers T. (2018) DNA repair in the archaea – an emerging picture. *FEMS Microbiol. Rev.* **42**, 514–526.
  229. Ishino S., Nishi Y., Oda S., Uemori T., Sagara T., Takatsu N., Yamagami T., Shirai T., Ishino Y. (2016) Identification of a mismatch-specific endonuclease in hyperthermophilic Archaea. *Nucl. Acids Res.* **44**, 2977–2986.
  230. Al-Tassan N., Chmiel N.H., Maynard J., Fleming N., Livingston A.L., Williams G.T., Hodges A.K., Davies D.R., David S.S., Sampson J.R., Cheadle J.P. (2002) Inherited variants of *MYH* associated with somatic G:C → T:A mutations in colorectal tumors. *Nat. Genet.* **30**, 227–232.
  231. Chmiel N.H., Livingston A.L., David S.S. (2003) Insight into the functional consequences of inherited variants of the hMYH adenine glycosylase associated with colorectal cancer: complementation assays with hMYH variants and pre-steady-state kinetics of the corresponding mutated *E. coli* enzymes. *J. Mol. Biol.* **327**, 431–443.
  232. Livingston A.L., Kundu S., Pozzi M.H., Anderson D.W., David S.S. (2005) Insight into the roles of tyrosine 82 and glycine 253 in the *Escherichia coli* adenine glycosylase MutY. *Biochemistry*. **44**, 14179–14190.
  233. Pope M.A., Chmiel N.H., David S.S. (2005) Insight into the functional consequences of hMYH variants associated with colorectal cancer: distinct differences in the adenine glycosylase activity and the response to AP endonucleases of Y150C and G365D murine MYH. *DNA Repair*. **4**, 315–325.
  234. Jones S., Emmerson P., Maynard J., Best J.M., Jordan S., Williams G.T., Sampson J.R., Cheadle J.P. (2002) Biallelic germline mutations in *MYH* predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C → T:A mutations. *Hum. Mol. Genet.* **11**, 2961–2967.
  235. Sieber O.M., Lipton L., Crabtree M., Heinemann K., Fidalgo P., Phillips R.K.S., Bisgaard M.-L., Orntoft T.F., Aaltonen L.A., Hodgson S.V., Thomas H.J.W., Tomlinson I.P.M. (2003) Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N. Engl. J. Med.* **348**, 791–799.
  236. Sampson J.R., Dolwani S., Jones S., Eccles D., Ellis A., Evans D.G., Frayling I., Jordan S., Maher E.R., Mak T., Maynard J., Pigatto F., Shaw J., Cheadle J.P. (2003) Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis

- sis due to inherited mutations of MYH. *Lancet*. **362**, 39–41.
237. Farrington S.M., Tenesa A., Barnetson R., Wiltshire A., Prendergast J., Porteous M., Campbell H., Dunlop M.G. (2005) Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *Am. J. Hum. Genet.* **77**, 112–119.
238. Nielsen M., Infante E., Brand R. (2019) in *GeneReviews™ [Internet]*. Eds Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A. Seattle, WA: Univ. Washington Seattle.
239. Short E., Sampson J. (2019) The role of inherited genetic variants in colorectal polyposis syndromes. *Adv. Genet.* **103**, 183–217.
240. Curia M.C., Catalano T., Aceto G.M. (2020) MUTYH: not just polyposis. *World J. Clin. Oncol.* **11**, 428–449.
241. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C., Aparicio S.A.J.R., Behjati S., Biankin A.V., Bignell G.R., Bolli N., Borg A., Børresen-Dale A.-L., Boyault S., Burkhardt B., Butler A.P., Caldas C., Davies H.R., Desmedt C., Eils R., Eyfjörd J.E., Foekens J.A., Greaves M., Hosoda F., Hutter B., Illic T., Imbeaud S., Imielinski M., Jäger N., Jones D.T.W., Jones D., Knappskog S., Kool M., Lakhani S.R., López-Otín C., Martin S., Munshi N.C., Nakamura H., Northcott P.A., Pajic M., Papaemmanuil E., Paradiso A., Pearson J.V., Puente X.S., Raine K., Ramakrishna M., Richardson A.L., Richter J., Rosenstiel P., Schlesner M., Schumacher T.N., Span P.N., Teague J.W., Totoki Y., Tutt A.N.J., Valdés-Mas R., van Buuren M.M., van 't Veer L., Vincent-Salomon A., Waddell N., Yates L.R., Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, ICGC Breast Cancer Consortium, ICGC MML-Seq Consortium, ICGC PedBrain, Zucman-Rossi J., Futreal P.A., McDermott U., Lichter P., Meyerson M., Grimmond S.M., Siebert R., Campo E., Shibata T., Pfister S.M., Campbell P.J., Stratton M.R. (2013) Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. **500**, 415–421.
242. Simonelli V., Camerini S., Mazzei F., Van Loon B., Allione A., D'Errico M., Barone F., Minoprio A., Ricceri F., Guarrera S., Russo A., Dalhus B., Crescenzi M., Hübscher U., Bjørås M., Matullo G., Dogliotti E. (2013) Genotype–phenotype analysis of S326C OGG1 polymorphism: a risk factor for oxidative pathologies. *Free Radic. Biol. Med.* **63**, 401–409.
243. Kang S.W., Kim S.K., Park H.J., Chung J.-H., Ban J.Y. (2017) Human 8-oxoguanine DNA glycosylase gene polymorphism (Ser326Cys) and cancer risk: updated meta-analysis. *Oncotarget*. **8**, 44761–44775.
244. Kohno T., Shinmura K., Tosaka M., Tani M., Kim S.-R., Sugimura H., Nohmi T., Kasai H., Yokota J. (1998) Genetic polymorphisms and alternative splicing of the *hOGG1* gene, that is involved in the repair of 8-hydroxyguanine in damaged DNA. *Oncogene*. **16**, 3219–3225.
245. Luna L., Rolseth V., Hildrestrand G.A., Otterlei M., Dantzer F., Bjørås M., Seeberg E. (2005) Dynamic relocalization of hOGG1 during the cell cycle is disrupted in cells harbouring the hOGG1-Cys<sup>326</sup> polymorphic variant. *Nucl. Acids Res.* **33**, 1813–1824.
246. Hill J.W., Evans M.K. (2006) Dimerization and opposite base-dependent catalytic impairment of polymorphic S326C OGG1 glycosylase. *Nucl. Acids Res.* **34**, 1620–1632.
247. Bravard A., Vacher M., Moritz E., Vaslin L., Hall J., Epe B., Radicella J.P. (2009) Oxidation status of human OGG1-S326C polymorphic variant determines cellular DNA repair capacity. *Cancer Res.* **69**, 3642–3649.
248. Kershaw R.M., Hodges N.J. (2012) Repair of oxidative DNA damage is delayed in the Ser326Cys polymorphic variant of the base excision repair protein OGG1. *Mutagenesis*. **27**, 501–510.
249. Moritz E., Pauly K., Bravard A., Hall J., Radicella J.P., Epe B. (2014) hOGG1-Cys326 variant cells are hypersensitive to DNA repair inhibition by nitric oxide. *Carcinogenesis*. **35**, 1426–1433.
250. Yakushiji H., Maraboeuf F., Takahashi M., Deng Z.-S., Kawabata S.-I., Nakabeppu Y., Sekiguchi M. (1997) Biochemical and physicochemical characterization of normal and variant forms of human MTH1 protein with antimutagenic activity. *Mutat. Res.* **384**, 181–194.
251. Sakai Y., Oda H., Yoshimura D., Furuichi M., Kang D., Iwai S., Hara T., Nakabeppu Y. (2006) The GT to GC single nucleotide polymorphism at the beginning of an alternative exon 2C of human *MTH1* gene confers an amino terminal extension that functions as a mitochondrial targeting signal. *J. Mol. Med.* **84**, 660–670.
252. Kimura Y., Oda S., Egashira A., Kakeji Y., Baba H., Nakabeppu Y., Maehara Y. (2004) A variant form of *hMTH1*, a human homologue of the *E coli muT* gene, correlates with somatic mutation in the *p53* tumour suppressor gene in gastric cancer patients. *J. Med. Genet.* **41**, e57.
253. Miyako K., Kohno H., Ihara K., Kuromaru R., Matsuura N., Hara T. (2004) Association study of human *MTH1* gene polymorphisms with type 1 diabetes mellitus. *Endocr. J.* **51**, 493–498.
254. Kohno T., Sakiyama T., Kunitoh H., Goto K., Nishiwaki Y., Saito D., Hirose H., Eguchi T., Yanagitani N., Saito R., Sasaki-Matsumura R., Mimaki S., Toyama K., Yamamoto S., Kuchiba A., Sobue T., Ohta T., Ohki M., Yokota J. (2006) Association of polymorphisms in the *MTH1* gene with small cell lung carcinoma risk. *Carcinogenesis*. **27**, 2448–2454.
255. Cao L., Zhou W., Zhu Y., Guo W., Cai Z., He X., Xie Y., Li X., Zhu D., Wang Y. (2013) Combined analysis of polymorphism variants in *hMTH1*, *hOGG1* and *MUTYH* genes on the risk of type 2 diabetes in the Chinese population. *Gene*. **519**, 50–54.
256. Fleming A.M., Burrows C.J. (2017) 8-Oxo-7,8-dihydroguanine, friend and foe: epigenetic-like regulator versus initiator of mutagenesis. *DNA Repair*. **56**, 75–83.
257. Fleming A.M., Ding Y., Burrows C.J. (2017) Oxidative DNA damage is epigenetic by regulating gene transcription via base excision repair. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **114**, 2604–2609.
258. Tahara Y.-k., Kietrys A.M., Hebenbrock M., Lee Y., Wilson D.L., Kool E.T. (2019) Dual inhibitors of 8-oxoguanine surveillance by OGG1 and NUDT1. *ACS Chem. Biol.* **14**, 2606–2615.
259. Warpman Berglund U., Sanjiv K., Gad H., Kalderén C., Koolmeister T., Pham T., Gokturk C., Jafari R., Maddalo G., Seashore-Ludlow B., Chernobrovkin A.,

- Manoilov A., Pateras I.S., Rasti A., Jemth A.-S., Almlöf I., Loseva O., Visnes T., Einarsdottir B.O., Gaugaz F.Z., Saleh A., Platzack B., Wallner O.A., Vallin K.S.A., Henriksson M., Wakchaure P., Borhade S., Herr P., Kallberg Y., Baranczewski P., Homan E., Wiita E., Nagpal V., Meijer T., Schipper N., Rudd S., Bräutigam L., Lindqvist A., Filppula A., Lee T.-C., Artursson P., Nilsson J.A., Gorgoulis V.G., Lehtiö J., Zubarev R.A., Scobie M., Helleday T. (2016) Validation and development of MTH1 inhibitors for treatment of cancer. *Ann. Oncol.* **27**, 2275–2283.
260. Hua X., Sanjiv K., Gad H., Pham T., Gokturk C., Rasti A., Zhao Z., He K., Feng M., Zang Y., Zhang J., Xia Q., Helleday T., Warpmann Berglund U. (2019) Karonudib is a promising anticancer therapy in hepatocellular carcinoma. *Ther. Adv. Med. Oncol.* **11**, 1758835919866960.
261. Magkouta S.F., Pappas A.G., Vaitis P.C., Agioutantis P.C., Pateras I.S., Moschos C.A., Iliopoulou M.P., Kosti C.N., Loutrari H.V., Gorgoulis V.G., Kalomenidis I.T. (2020) MTH1 favors mesothelioma progression and mediates paracrine rescue of bystander endothelium from oxidative damage. *JCI Insight.* **5**, e134885.
262. Samaranyake G.J., Huynh M., Rai P. (2017) MTH1 as a chemotherapeutic target: the elephant in the room. *Cancers.* **9**, 47.
263. Mechetin G.V., Endutkin A.V., Diatlova E.A., Zharkov D.O. (2020) Inhibitors of DNA glycosylases as prospective drugs. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 3118.

## GO SYSTEM, A DNA REPAIR PATHWAY TO COPE WITH OXIDATIVE DAMAGE

A. V. Endutkin<sup>1, \*</sup> and D. O. Zharkov<sup>1, 2, \*\*</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia*

<sup>2</sup>*Novosibirsk State University, Novosibirsk, 630090 Russia*

\*e-mail: aend@niboch.nsc.ru

\*\*e-mail: dzharkov@niboch.nsc.ru

The GO system is part of the DNA base excision repair pathway and is required for the error-free repair of 8-oxoguanine (oxoG), one of the most common oxidative DNA lesions. Due to the ability of oxoG to form oxoG:A mispairs, this base is highly mutagenic, and its repair requires the action of two enzymes: 8-oxoguanine DNA glycosylase (Fpg or MutM in bacteria, OGG1 in eukaryotes), which removes oxoG from oxoG:C pairs, and adenine DNA glycosylase (MutY in bacteria, MUTYH in eukaryotes), which removes A from oxoG:A mispairs to prevent mutations. The third enzyme of the system (MutT in bacteria, MTH1 or NUDT1 in eukaryotes) hydrolyzes 8-oxo-2'-deoxyguanosine triphosphate, preventing its incorporation into DNA. Recent data point to the GO system proteins as promising targets for the therapy of cancer and autoimmune diseases and bacterial infections. The review highlights the structure and specificity of the GO system in bacteria and eukaryotes and its unique role in mutation avoidance.

**Keywords:** DNA damage, DNA repair, mutagenesis, oxidative stress, 8-oxoguanine, DNA glycosylases, nucleoside triphosphate hydrolases