

DNA 氧化损伤及其修复基因 OGG1 和 MTH1 的研究进展

许希雪^{1,2}, 袁建辉², 柯跃斌², 唐焕文¹

(1. 广东医学院公共卫生学院, 广东 东莞 523808; 2. 深圳市疾病预防控制中心)

摘要: 过量的自由基特别是活性氧自由基(ROS), 可以攻击包括 DNA、蛋白质等所有生物分子, 产生多种不同氧化产物, 对机体造成各种不良后果。DNA 对活性氧特别敏感, ROS 能引起 DNA 的多种类型损伤, 可形成种类繁多的具有致 DNA 突变作用的碱基氧化产物, 其中鸟嘌呤 8 位碳原子的氧化最常见, 其氧化产物 8-羟基鸟嘌呤被视为 DNA 氧化损伤的生物标志物。机体具有多种途径修复 DNA 氧化损伤, 对于这种 DNA 损伤修复的主要代表酶有 MutT 同源酶即 8-羟基鸟嘌呤核苷酸(MTH1)和 8-羟基鸟嘌呤 DNA 糖苷酶(OGG1), MTH1 能够分解核苷酸池中的 8-羟基鸟嘌呤, 可以减少 8-oxodGTP 结合到 DNA 上, 而 OGG1 则是能切除 DNA 中被氧化的碱基。本文将阐述氧化损伤的种类、危害及其修复的途径, 着重于氧化损伤修复中的主要修复基因 OGG1 和 MTH1 的结构功能、表达与疾病关系的研究进行综述。

关键词: 氧化损伤; 8-羟基鸟嘌呤 DNA 糖苷酶; 8-羟基鸟嘌呤核苷酸

中图分类号: Q7

文献标识码: A

人类生活水平的不断提高, 人类的主要疾病类型也从传染病逐渐过渡到心血管疾病、肿瘤及神经退行性病变为主, 而引起这些疾病的主要原因之一的氧化损伤也日渐得到人们的关注。

1 氧化损伤类型

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时, 体内高活性分子如活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS)产生过多, 氧化程度超出氧化物的清除, 氧化系统和抗氧化系统失衡, 从而导致组织损伤。ROS 包括超氧阴离子($O_2^{\cdot -}$)、羟自由基($OH^{\cdot}$)和过氧化氢(H_2O_2)等; RNS 包括一氧化氮($NO^{\cdot}$)、二氧化氮($NO_2^{\cdot}$)和过氧化亚硝酸($ONOO^{\cdot -}$)等。ROS 和 RNS 可以通过多种代谢途径产生, 如化学毒物与药物代谢、细胞呼吸、辐射、光照等。ROS/RNS 具有较高的反应活性, 很容易快速与细胞内的大分子物质反应, 引起与许多病理过程有关的细胞结构的广泛损伤, 如膜脂质过氧化、蛋白质及核酸等的氧化损伤, 其后果与机体的衰老、肿瘤和多种疾病息息

相关^[1,2]。

1.1 蛋白质氧化损伤

蛋白质的氧化分为主链和侧链的氧化。蛋白质侧链的氧化可以分为以下几种, 对侧链脂肪族氨基酸的氧化: 自由基和侧链残基反应可以产生多种产物。在 O_2 存在时, 羟自由基及其他自由基都可以氧化蛋白质的脂肪族侧链, 形成氢过氧化物、羟基衍生物和羰基复合物。羟基衍生物比较稳定, 不易进一步氧化, 其中许多已经作为蛋白质氧化的标志物。蛋白质的羰基衍生物是侧链赖氨酸、脯氨酸、精氨酸等通过大量的烷氧自由基和过氧自由基反应形成的, 羰基及其衍生物的存在已经被作为由 ROS 介导的重要的蛋白质氧化标志物; 对侧链芳香族与杂环氨基酸的氧化: 芳香族与杂环氨基酸中的苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸和组氨酸等侧链也很容易被氧化。自由基进攻的主要位点是这些氨基酸残基的芳香环或杂环, 结果导致环的氧化或断裂, 形成不同的氧化产物。对侧链含硫氨基酸的氧化: 半胱氨酸和蛋氨酸对几乎所有 ROS 都特别敏感。即使在比较温和的条件下, 半胱氨酸也可以氧化形成二硫化物, 蛋氨酸残基可以氧化为蛋氨酸亚砷残基。

对蛋白质的氧化破坏可使蛋白质肽链断裂、蛋白发生分子内或分子间交联及蛋白质二级、三级和四级结构破坏, 折叠减少, 无规律卷曲增加等, 导致: ①酶蛋白失活成为另一种催化错误反应的酶; ②出

现某些具有异质性的蛋白质,引起自身免疫反应;③使结缔组织的结构蛋白发生广泛交联,使其理化性质发生改变^[3]。

1.2 脂质氧化损伤

膜性结构是细胞的主要组成部分,细胞膜上含有大量的多不饱和脂肪酸,体内产生的自由基 $R\cdot$ 极易侵害细胞膜中的不饱和脂肪酸,引起脂质过氧化反应。脂质过氧化反应是一个典型的自由基连锁反应,自由基可对不饱和脂肪酸抽氢,产生脂自由基,然后发生不饱和键重排,形成共价双键,随即在单电子所在的碳原子上发生过氧化,表现耗氧过程,同时产生脂过氧自由基 $LOO\cdot$ 。 $LOO\cdot$ 会像反应起始的 $R\cdot$ 一样,对另一个不饱和脂肪酸抽氢,启发不断循环的连锁反应。此外, $LOO\cdot$ 也可以形成环氧化物,当环氧化物断裂后,产生许多种醛类和烃类的普通分子,使连锁反应终止,而醛类中的丙二醛下降。

细胞膜中的不饱和脂肪酸与自由基发生的脂质过氧化反应对生物膜内类脂结构的破坏极大,生物膜上不饱和脂肪酸过氧化后,双层结构破坏,膜功能受损,致细胞器功能障碍。脂质过氧化物(LPO)的降解产物丙二醛可与氨基酸、核酸、蛋白质和磷脂等的游离氨基反应形成脂褐素,使生物分子内部或之间发生交联,DNA 的双螺旋因为交联而出现复制错误或无法分裂,蛋白质交联形成无定型沉淀物,蓄积于细胞浆中,导致膜结构和功能损伤。上述变化可使细胞发生变性、坏死,引起生物体的多方面功能障碍^[3-4]。

1.3 DNA 氧化损伤

DNA 是自由基攻击的重要靶分子之一,核内 DNA(nDNA) 和线粒体 DNA(mtDNA) 对自由基氧化损伤的反应性不同,mtDNA 比 nDNA 更易受到自由基的攻击,原因可能有:mtDNA 没有组蛋白和非组蛋白的保护性结合;mtDNA 的损伤修复能力比 nDNA 差;mtDNA 与线粒体内膜相连,易成为自由基攻击的目标;线粒体缺乏校读机制,对已损伤的 DNA 缺乏修复功能,mtDNA 的损伤易引起蓄积。

当核酸受到自由基攻击产生氧化损伤主要有 6 种形式:单、双链的断裂,姐妹染色单体互换,DNA-DNA 或 DNA-蛋白质交联,损伤后的碱基插入碱基序列中或者脱掉,去甲基化,基因突变。研究表明,自由基对 DNA 分子的攻击,还可以使 DNA 单双链的断裂^[5]。ROS 自由基中的 $OH\cdot$ 和 $O_2^-\cdot$ 等可以

引起 DNA 链断裂,其中 $OH\cdot$ 的作用更为突出。自由基攻击 DNA 分子核糖的 3 和 4 碳位,断裂的 DNA 链必须不断修复,参与 DNA 修复的酶也同时受到自由基的攻击而影响其功能的发挥,因此修复过程可出现编码错误,导致基因突变。同时,链断裂可引起碱基缺失、癌基因活化和抑癌基因失活等,最终可能导致肿瘤的发生^[6]。

氧可在体内代谢中产生一系列 ROS。ROS 包括超氧阴离子($O_2^-\cdot$)、羟自由基($OH\cdot$)和过氧化氢(H_2O_2)等。其中一部分 H_2O_2 在过氧化氢酶催化作用下分解为 H_2O 和 O_2 ,其余未被分解的部分可在铁离子或铜离子存在的情况下,通过 Fenton 反应,还原为羟自由基。而作为碱基基本组成之一的鸟嘌呤,其氧化电势最低,最容易被氧化。目前已被确认的鸟嘌呤氧化产物有 15 种。其中羟自由基可使鸟嘌呤 8 位碳原子氧化,形成 8-羟基-脱氧鸟嘌呤(8-oxoguanine,8-oxoG),鸟嘌呤 C8 位的氧化形成 8-oxoG 是最多见的,数量也是最多的,且具有遗传毒性,而且越来越多的研究表明,8-oxoG 较为稳定地在体内存在且容易被检测,被视为重要的 DNA 氧化损伤的生物标志物之一^[7-8]。

8-oxoG 可在体内形成而且较为稳定,致突变性强。8-oxoG 的存在不能阻止 DNA 链的延伸,但是在复制时可使 dCTP 和 dATP 竞争与之配对结合,由于空间构象改变使其优先与腺嘌呤配对,引起 G:C→T:A 颠换,使 DNA 发生断裂从而破坏核酸的完整性和构型,形成点突变,诱导 DNA 复制时碱基的错误配对及转录失真,该突变被认为与肿瘤的发生发展、机体细胞的老化和某些退行性疾病均有密切的关系,已经有大量的研究表明癌症、心脑血管疾病等的发生与 DNA 氧化损伤有关,8-oxoG 在 DNA 中的积聚可能激发机体基因多态性发生改变、体细胞癌变和一些遗传性疾病的发生等^[9-10]。研究发现肺和肾癌病人抑癌基因 p53 DNA 序列中有 G:C→T:A 碱基颠换发生^[11]。

2 DNA 氧化性损伤修复

DNA 作为机体的主要遗传物质,其稳定性对机体的作用不言而喻。当 DNA 分子遭受到自由基攻击发生氧化损伤时,机体可通过自身修复机制把受损的 DNA 分子修补,从而维持 DNA 的稳定性。机体内存在多种 DNA 氧化损伤修复方式:碱基切除修

复(base excision repair, BER);核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER);错配修复(mismatch repair, MMR);阻止结合;直接修复。其中碱基切除修复成为 DNA 修复最为重要的途径,因为自由基主要导致非烷基化 DNA 损伤,该损伤需要碱基切除修复酶修复,而参与 DNA 氧化损伤修复的酶约有 100 余种,近年来研究最多的是 8-羟基鸟嘌呤 DNA 糖苷酶(8-oxoguanine DNA glycosylase, OGG1)、8-羟基鸟嘌呤核苷酸酶(8-oxoguanine nucleoside triphosphatase, MTH1)^[12]。

2.1 8-羟基鸟嘌呤 DNA 糖苷酶的结构与功能

BER 是指主要在 OGG1 等的作用下,从 DNA 链上切除 8-羟基鸟嘌呤的一种 DNA 氧化性损伤修复途径。OGG1 在人体内简称 hOGG1。hOGG1 基因属于管家基因,位于体染色体 3p25 区域,整个基因由 7 个外显子和 6 个内含子组成。hOGG1 基因的 mRNA 初级转录产物可经剪接形成两种不同 mRNA,分别为 α -hOGG1 和 β -hOGG1, α -hOGG1 主要参与细胞核的 DNA 的 8-oxoG 的修复, β -hOGG1 则定位于线粒体,参与线粒体的氧化修复。 α -hOGG1 和 β -hOGG1 的 N 端前 315 个密码是共同的,在 245~270 位氨基酸残基处都具有螺旋—发夹—螺旋结构,是 DNA 的结合部位,也是酶的催化活性部位。 α -hOGG1 的第 7 个外显子编码了另外的 30 个氨基酸包含了核定位信号,分子量为 39 kDa;而 β -hOGG1 第 7 个外显子则编码了另外的 109 个氨基酸,无核定位信号,分子量为 47 kDa^[13-14]。

hOGG1 是属于碱基切除修复酶大家族一员,同时具有 8-oxoG DNA 糖基酶和 AP 裂解酶活性,普遍存在于各种组织中,是修复 8-oxoG 最主要蛋白酶^[15]。OGG1 通过对结合在 8-oxoG 上面的一个单一的氢来区分 8-oxoG 和 G,从 DNA 双链上切除 8-oxoG,有效减少核和线粒体中 8-oxoG 的形成和累积,然后水解切除受损的碱基,产生糖基化的脱嘧啶或者脱嘌呤缺口(AP 位点),再裂解磷酸二酯键将具有糖基化 AP 位点的 DNA 链切除,修复自发产生的 AP 位点^[16-17]。

据研究表明, hOGG1 的表达具有组织器官特异性。虽然哺乳动物各组织、器官均有 hOGG1 表达,但是细胞核中 hOGG1 的表达和酶蛋白活性高于线粒体,组织器官中以睾丸组织表达 hOGG1 最高,胚胎组织中 hOGG1 表达也较高。由 hOGG1 的组织器官特异性可推测 hOGG1 对遗传物质的稳定性和对

维持胚胎发育作用的重要性^[18-19]。

2.2 8-羟基鸟嘌呤核苷酸酶的结构与功能

hMTH1 修复基因位于第 7 号染色体 p22 上,全长约 9 kb,共 5 个外显子,其中外显子 1 包括 1a 与 1b 两个片段,外显子 2 包括 2a、2b 及 2c 3 个片段。hMTH1 mRNA 初级转录产物经不同剪接方式形成具有不同 5'端序列的 mRNA,根据外显子组成为 7 个亚型,分别是:1 型、2 型(2A 型、2B 型)、3 型(3A 型、3B 型)、4 型(4A 型、4B 型),缺少外显子 2 的 1 型 mRNA 是人体 hMTH1 mRNA 的主要形式^[20]。

DNA 中的 8-oxoG 可由 DNA 碱基直接被氧化形成,或者是核苷酸池中的游离鸟苷酸被氧化,其氧化产物 8-羟基鸟嘌呤核苷酸(2'-deoxy-8-oxoguanine triphosphate, 8-oxo-GTP),它可通过 DNA 合成结合到 DNA 上形成 8-oxoG,在 DNA 复制时能合成到 DNA 上碱基 A 和 C 对位,引起基因突变。核苷酸池中 8-oxo-GTP 主要是由 hMTH1 水解,8-oxo-dGMP 体内不能被重新磷酸化成 8-oxo-GTP,在 hMTH1 作用下进一步脱磷酸形成 8-羟基鸟嘌呤核苷,排出细胞,重新磷酸化限制与继续脱磷酸使 8-oxo-dGMP 从细胞中彻底清除^[21]。

hMTH1 主要分布在线粒体和细胞浆内,人体不同组织与细胞中都有 hMTH1 基因 mRNA 表达,其中以胸腺、睾丸及胎儿脑与肝脏组织含量较高,尤其以 Jurkat 细胞含量最高,另外处于增殖期的细胞表达 hMTH1 基因水平较静止期要高^[22]。这提示 hMTH1 在维持 DNA 稳定性方面与机体免疫功能和生育功能密切相关。

2.3 与 DNA 氧化性损伤有关的其他修复酶

与 DNA 氧化性损伤有关的其他修复酶研究比较多的有: MutM/ Y/ T 酶、NEIL1 酶、内切酶、重组修复蛋白 1 酶(Rrp1)、FPC 酶(formanmido-pyrimidine/ 8-oxoguanine DNA glycosylases)等,现简单介绍以下几种修复酶。

(1) MutM/ Y/ T 酶: E coli 有 3 种由 mutM、mut Y、mut T 基因表达的酶,能特异切除 8-oxoG,减少 8-oxo-GTP 导致的 A: T-C: G 或 G: C-T: A 的置换。首先 MutM 酶蛋白具有识别和切除 C: 8-oxoG 的 8-oxoG,而 Mut Y 酶蛋白能特异识别 8-oxoG: A,切除 A 碱基,形成 8-oxoG: C 配对后,再经过 MutM 酶识别切除 8-oxoG。Mut T 酶蛋白能将 8-oxo-GTP 水解成 8-oxo-GMP,减少了 8-oxo-GTP 的积累。人类 hMYH

基因与大肠杆菌 mut Y 基因同源, hMYH 基因定位于 1 号染色体短臂 P32.1 和 P34.3 之间, 有 15 个内含子、16 个外显子, 长约 7.1 kb, 编码 535 个氨基酸的 hMYH 蛋白。有研究发现 hMYH 蛋白与 DNA 中 8-oxoG 的修复与肿瘤发生呈相关关系, 并且发现有遗传性直、结肠肿瘤患者体内有 MYH 蛋白缺陷^[23-24]。

(2) NEIL1 酶: 该酶作用与 OGG1 相似, 能切除 DNA 上与 G 或 A 错配的 8-oxoG, 是近年新发现的一种酶。NEIL1 酶的翻译过程受 ADAR1 酶调控, 其末端氨基酸可翻译为赖氨酸或者精氨酸, 该酶根据其末端氨基酸不同分为两种形式, 两种不同形式的 NEIL1 在其中发挥了不同的作用: 起基本作用的是末端为赖氨酸 NEIL1, 其修复范围广但活性较低; 而末端为精氨酸的 NEIL1 具有更高的活性, 但在适用范围上却相对有限^[25-26]。

(3) 内切酶 (endonuclease): 内切酶属于碱基切除酶家族, 主要与嘧啶的修复有关, 主要功能是具有以 DNA 糖苷酶和 AP 裂解酶活性的内切酶 III 为主^[27]。

3 OGG1 酶和 MTH1 酶与疾病

3.1 OGG1 酶与疾病

OGG1 基因有多个多态位点, 各种多态位点的变化和比例与不同民族、机体不同组织相关。不同多态位点的表达对蛋白的催化性质有不同影响, 不同位点的变化又与不同癌症的发生有密切关系^[28-29]。近期研究主要集中于 OGG1 基因第 7 外显子 Ser326Cys 的多态性与肿瘤之间的易感性关系上, 而在 Jin 等^[30]的研究中, 在直肠腺瘤肿瘤疾病患者体内检测到一种新的 OGG1 SNP, c. 1-18 G > T, 属于杂合的 GT 基因型, 比正常人高出 5 倍以上。OGG1 这种突变被视为在肿瘤发生发展中起了关键作用, 但是这种突变在启动子位置的作用还不明确。此外, OGG1 基因的缺陷或者功能表达异常还与肺部肿瘤、头颈部肿瘤、肾脏肿瘤、皮肤癌和神经退行性疾病: 帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, PCAD) 等密切关系^[31-33]。在 Lovell 等^[34]的研究中, 脑细胞 8-oxoG 的积累和 OGG1 mRNA 表达呈显著性增高, 与 PCAD 的发生率呈正相关。有研究发现当 OGG1 突变与 MUTYH 或 MSH2 缺陷同时存在时, K-ras 基因

发生 G:C 颠换成 T:A 的现象增多, 肺自发性肿瘤的发生率显著增长。这表明 OGG1 在哺乳动物中能够抑制自发性肺部肿瘤的发生^[35]。更有研究指出, 在建立氧化应激损伤模型中, OGG1 缺陷型小鼠与野生型的相比较, 在缺陷型小鼠体内发现有大量肺部、胃部肿瘤, 而研究却出现了一定的阴性结果, 在小鼠体内 (肾脏、肝脏、甲状腺、胃、脾脏、肠道) 并没发现有肿瘤发生, 甚至镜下也没发现肿瘤前期的病变, 同时也给出了相应的解释: ①肿瘤的发生发展是一个长期的过程, 而实验用动物所经历的时间不长 (52 周)。饲养的实验动物, 单纯的基因组突变, 未必能够引起肿瘤的发生。②在实验动物体内存在肿瘤干细胞, 但是在给予大量的 KBrO₃ 喂养后引起的细胞凋亡, 使到肿瘤细胞并未能够存活并积累发展^[36-37]。

3.2 MTH1 酶与疾病

同为 DNA 氧化损伤修复酶的 MTH1 蛋白酶, 主要是水解核苷酸池中的 8-oxoG, 减少游离的 8-oxoG 结合到 DNA 链上, 减少 DNA 在复制时因为 8-oxoG 与碱基 A 和 C 对位所引起的突变。MTH1 酶与 OGG1 酶功能相似, 与 OGG1 酶相关的疾病也相似, 并多有研究报道 MTH1 酶、OGG1 酶与各种相关疾病的关系, 但是有研究指出 MTH1 基因功能缺失能抑制由于 OGG1 基因缺失所引起的肿瘤发生^[38-39]。MTH1 基因的缺陷或者功能表达异常与高血压、神经退行性疾病 (PCAD、PD)、肺部肿瘤、结肠癌、肝癌等癌症相关^[40-41]。血管内壁的脂质过氧化与一系列的心血管常见病有密切关系, 如动脉粥样硬化、高血压、冠心病等。Ohtsubo 等^[42]实验指出, 在高血压患者中 MTH1 酶能保护主动脉的内壁细胞, 抗击自由基对血管的氧化损伤。小鼠实验研究结果则推测 MTH1 基因功能缺陷可能是脑细胞衰老功能障碍或者是神经退行性疾病发生的一个重要原因, 在 MTH1 基因功能缺陷的小鼠与野生型小鼠的对比研究中可发现有大量的肺部肿瘤、肝脏肿瘤和胃癌^[43-44], 甚至有研究指出即使在没有暴露在氧化剂的条件下, MTH1 基因敲除型小鼠对照野生型小鼠也有大量肿瘤发生^[37]。

生物大分子的氧化损伤可引起机体功能的改变及疾病的发生, 特别是 DNA 分子的氧化损伤。DNA 是自由基攻击的主要对象之一, 其氧化产物 8-oxoG 以引起 G:C 一 T:A 颠换突变, DNA 作为机体的主要遗传物质, 该突变对于肿瘤的发生有着重要的作

用。DNA 氧化修复基因 OGG1 与 MTH1 基因都以清除 8-oxoG 为主要功能,可维护 DNA 完整性、预防肿瘤发生。然而修复酶 OGG1、MTH1 之间交互作用关系还是知之甚少。张遵真等^[45]建立了 hOGG1 低表达细胞株,发现其生物学效应多数指标与正常细胞无显著性差异。由此推测在体内的修复系统中,当其中一个酶被封闭后,是否会使得其功能相似的酶作用增强,则有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] 黄波,龙颖,李阳东.茶多酚抑制卷烟烟气对支气管上皮细胞氧化损伤的作用[J].南华大学学报·医学版,2009,37(2):150-152.
- [2] Kovtun IV, Liu Y, Bjoras M, et al. OGG1 initiates age-dependent CAG trinucleotide expansion in somatic cells [J]. *Nature*, 2007, 447(7143): 447-452.
- [3] 方允忠,郑荣梁,沈文梅.自由基生命科学进展[M].第3集,北京:原子能出版社,1995.99-102.
- [4] 杜荣增,任雨笙,黄高忠,等.茶色素对高血压病患者红细胞超氧化物歧化酶和血浆总抗氧化能力的影响[J].现代中西医结合杂志,2004,13(1):13-15.
- [5] Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis[J]. *Cell*, 1990, 61: 759-767.
- [6] Jae-Il Kim, Young-Jin Park, Ki-Hong Kim, et al. hOGG1 Ser326Cys polymorphism modifies the significance of the environmental risk factor for colon cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(5): 956-960.
- [7] Arashidani K, Tanaka N, Muraoka M, et al. Genotoxicity of ribo and deoxyribo nucleosides of 8-hydroxy guanine, 5-hydroxycytosine, and 2-hydroxyadenine induction of SCE in human lymphocytes and mutagenicity in *Salmonella typhimurium* TA 100[J]. *Mutat Res*, 1998, 403: 223-227.
- [8] Marcus SC, Mark DE, Miral D, et al. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation and disease[J]. *The FASEB Journal*, 2003, 17: 1195-1214.
- [9] Mika H, Kazuya S, Hideyoshi H, et al. Suppression of mutagenesis by 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine-5-triphosphate (7, 8-dihydro-8-oxo-2'-deoxyguanosine 5'-triphosphate) by human MTH1, MTH2, and NUDT5[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2010 (48): 1197-1201.
- [10] Karahalia B, Girard PM, Boiteux S, et al. Substrate specificity of the ogg1 protein of *Saccharomyces cerevisiae*: excision of guanine lesions produced in DNA by ionizing radiation or hydrogen peroxide/metalion-generated free radicals [J]. *Nucleic Acids Res*, 1998, 26(5): 1228-1233.
- [11] Klungland A, Bjellandb S. Oxidative damage to purines in DNA: Role of mammalian OGG1 [J]. *DNA Repair*, 2007, 6: 481-488.
- [12] Wei QY, Li L, Chen JD. DNA repair, genetic instability, and cancer [M]. *World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.* 2007. 23-266.
- [13] David SS. Base-excision repair of oxidative DNA damage [J]. *Nature*, 2007, 447(7147): 941-950.
- [14] Takao M, Aburatani H, Kobayashi K, et al. Mitochondrial targeting of human DNA glycosylases for repair of oxidative DNA damage [J]. *Nucleic Acids Res*, 1998, 26: 2917-2922.
- [15] Tinna S, Simon N, Nadja C de Souza-Pinto, et al. Mitochondrial repair of 8-oxoguanine is deficient in Cockayne syndrome group B [J]. *Oncogene*, 2002, 21: 8675-8682.
- [16] Bruner SD, Norman DPG, Verdine GL, et al. Structural basis for recognition and repair of the endogenous mutagen 8-oxoguanine in DNA [J]. *Nature*, 2000, 403(24): 859-866.
- [17] Abrutani H, Hippo Y, Ishida T, et al. Cloning and characterization of mammalian 8-hydroxyguanine specific DNA glycosylase/apurinic, apyrimidinic lyase, a functional/nwIA homolog. *Cancer Res*, 1997, 51: 2151-2156.
- [18] Tsuyoshi Arai, Vincent PK, Osamu Minowa, et al. The study using wild-type and Ogg1 knockout mice exposed to potassium bromate shows no tumor induction despite an extensive accumulation of 8-hydroxyguanine in kidney DNA [J]. *Toxicology*, 2006, 221: 179-186.
- [19] Audebert M, Charbonnier BJ, Boiteux S, et al. Mitochondrial targeting of human 8-oxoguanine DNA glycosylase hOGG1 is impaired by a somatic mutation found in kidney cancer [J]. *DNA Repair*, 2002, 1: 497-505.
- [20] Karahalil B, Hogue BA, Souza-Pinto NC, et al. Base excision repair capacity in mitochondria and nuclei: tissue-specific variations [J]. *FASEB Journal*, 2002, 16(14): 1895-1902.
- [21] Nakabeppu Y, Kajitania K, Sakamoto K, et al. MTH1, an oxidized purine nucleoside triphosphatase, prevents the cytotoxicity and neurotoxicity of oxidized purine nucleotides [J]. *DNA Repair*, 2006 (5): 761-772.
- [22] Oda H, Nakabeppu Y, Furuichi M, et al. Regulation of expression of the human MTH1 gene encoding 8-oxo-dGTPase [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272: 17843-17850.
- [23] Malgorzata M, Shupsha C, Baikalov W, et al. Cloning and sequencing a human homolog (hMYH) of the *E. coli* mut Y gene whose function is required for the repair of oxida-

- tive DNA damage[J]. *Bacteriol*, 1996, 178:3885-3892.
- [24] Cheadle JP, Dolwani S, Sampson JR. Inherited defects in the DNA glycosylase MYH cause multiple colorectal adenoma and carcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24: 1281-1282.
- [25] Inga RG, Grigory LD, Dmitry OZ. The role of mammalian NEIL1 protein in the repair of 8-oxo-7,8-dihydroadenine in DNA[J]. *FEBS Lett*, 2010, 16:584(8):1553-1557.
- [26] Marcus SCooke, Mark DE, Miral D, et al. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease [J]. *The FASEB Journal*, 2003, 17:1195-1214.
- [27] Kou CF, McRee DE, Fisher CL, et al. Atomic structure of the DNA repair 4Fe-4S enzyme endonuclease[J]. *Science*, 1992, 258:434-440.
- [28] Jae-Il Kim, Young-Jin Park, Ki-Hong Kim, et al. hOGG1 Ser326Cys polymorphism modifies the significance of the environmental risk factor for colon cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(5):956-960.
- [29] Kenneth PC. Feasibility of conducting human studies to address bromate risks [J]. *Toxicology*, 2006, 221: 197-204.
- [30] Jin CK, In HK, Lee YM, et al. MYH, OGG1, MTH1, and APC alterations involved in the colorectal tumorigenesis of Korean patients with multiple adenomas[J]. 2007, 450:311-319.
- [31] Rusin P, Markiewicz L, Majsterek I. Genetic predeterminations of head and neck cancer[J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2008, 23(62):490-501.
- [32] Kunisada M, Sakumi K, Tominaga Y. 8-Oxoguanine formation induced by chronic UVB exposure makes Ogg1 knockout mice susceptible to skin carcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 2005, 65:6006-6010.
- [33] Nakabeppu Y, Tsuchimoto D, Yamaguchi H, et al. Oxidative damage in nucleic acids and Parkinson's disease [J]. *J Neurosci Res*, 2007, 85(5):919-934.
- [34] Lovell MA, Soman S, Bradley MA. Oxidatively modified nucleic acids in preclinical Alzheimer's disease(PCAD) brain[J]. *Mech Ageing Dev*, 2011, 132(8-9):443-448.
- [35] Xie Y, Yang H, Cunanan C, et al. 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[J]. *Cancer Res*, 2004, 64:3096-3102.
- [36] Sakumi K, Tominaga Y, Furuichi M, et al. Ogg1 knockout-associated lung tumor genesis and its suppression by Mth1 gene disruption [J]. *Cancer Re*, 2003, 63: 902-905.
- [37] Tsuyoshi A, Vincent PK, Osamu M, et al. The study using wild-type and Ogg1 knockout mice exposed to potassium bromate shows no tumor induction despite an extensive accumulation of 8-hydroxyguanine in kidney DNA [J]. *Toxicology*, 2006, 221:179-186.
- [38] Nakabeppu Y, Tsuchimoto D, Furuichi M, et al. The defense mechanisms in mammalian cells against oxidative damage in nucleic acids and their involvement in the suppression of mutagenesis and cell death[J]. *Free Radic Res*, 2004, 38(5):423-429.
- [39] Kunihiro S, Yohei T, Masato F, et al. Ogg1 knockout-associated lung tumorigenesis and Its suppression by Mth1 gene disruption [J]. *Cancer Research*, 2003, 63: 902-905.
- [40] Wang T, Liu YY, Yang N, et al. Relationship of oxidative DNA damage and expression of mitochondrial apoptotic proteins in rat striatum induced by 6-hydroxydopamine [J]. *Zhonghua Yixue Zazhi*, 2010, 90(29):2074-2077.
- [41] Schafmayer C, Buch S, Egberts JH, et al. Genetic investigation of DNA-repair pathway genes PMS2, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, OGG1 and MTH1 in sporadic colon cancer[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(3):555-558.
- [42] Ohtsubo T, Ohya Y, Nakamura Y, et al. Accumulation of 8-oxo-deoxyguanosine in cardiovascular tissues with the development of hypertension[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2007, 6(6):760-769.
- [43] Song XN, Zhang LQ, Liu DG, et al. Oxidative damage to RNA and expression patterns of MTH1 in the hippocampi of senescence-accelerated SAMP8 mice and Alzheimer's disease Patients[J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(8): 1558-1565.
- [44] Tsuzuki T, Egashira A, Kura S. Analysis of MTH1 gene function in mice with targeted mutagenesis [J]. *Mutat Res*, 2001, 477(1-2):71-78.
- [45] 张遵真, 张 勤, 吴 媚, 等. hOGG1 基因低表达对 DNA 氧化损伤及修复的影响初探[J]. *癌变 畸变 突变*, 2006, 18(3):161-164.