

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКСЦИЗИОННОЙ РЕПАРАЦИИ ПОВРЕЖДЕННЫХ ОСНОВАНИЙ В БАКТЕРИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ *ESCHERICHIA COLI*

О. В. Белов

Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

Разработана модель, описывающая ключевые процессы, протекающие в бактериальных клетках *Escherichia coli* в ходе эксцизионной репарации поврежденных оснований. Смоделирован механизм удаления поврежденных оснований с участием формамидопиримидин-ДНК-гликозилазы (белка Fpg), обладающей несколькими видами активности. Моделирование переходов между состояниями ДНК выполнено с применением стохастического подхода к описанию химических реакций.

A model describing the key processes in *Escherichia coli* bacterial cells during base excision repair is developed. The mechanism is modeled of damaged base elimination involving formamidopyrimidine DNA glycosylase (the Fpg protein), which possesses several types of activities. The modeling of the transitions between DNA states is based on a stochastic approach to the chemical reaction description.

PACS: 87.17.Aa

ВВЕДЕНИЕ

Детальное математическое моделирование репарационных процессов, протекающих в живых клетках после воздействия повреждающих факторов физической и химической природы, является важным подходом к выяснению механизмов реализации индуцированного мутационного процесса. Наиболее частым повреждением ДНК, возникающим в клетке при действии большинства повреждающих агентов, является модификация азотистых оснований, исправление которых возможно с помощью механизма эксцизионной репарации оснований (ЭРО) [1]. К настоящему времени экспериментальные исследования механизма ЭРО в клетках различных организмов позволили получить достаточно много информации о кинетике процессов, протекающих в ходе данного вида репарации. Таким образом, современные литературные данные позволяют осуществить математическое описание механизма ЭРО с целью детального анализа взаимосвязи реализуемых процессов.

Одной из первых работ, посвященных моделированию процесса ЭРО, является работа Б. А. Сохансанджа и др. [2], в которой предпринята попытка количественной оценки системы ЭРО в клетках человека. Однако использованный авторами детерминистский подход к оценке кинетики репарационных процессов не позволяет применить построенную модель к описанию репарации *in vivo*, поскольку применение данного подхода подразумевает моделирование процессов ЭРО при концентрациях ферментов много больших,

чем наблюдаемые в живых клетках. В настоящей работе моделирование кинетики ферментативных реакций ЭРО выполнено на основании стохастического подхода [3], что позволяет корректно учитывать случайные флуктуации концентрации реагентов и работать с концентрациями ферментов репарации, приближенными к реально наблюдающимся в живых клетках.

В качестве объекта для моделирования была выбрана система ЭРО бактериальных клеток кишечной палочки (*Escherichia coli*). На этом биологическом объекте детально изучена структурно-функциональная организация генетического аппарата, а также биохимические механизмы, контролирующие основные репарационные процессы.

Из всего спектра модифицированных оснований, способных сформироваться в ДНК клетки, в качестве субстрата для ЭРО был рассмотрен 8-оксогуанин (8-охоG), поскольку этот тип повреждений оснований (ПО) является одним из наиболее распространенных в случае воздействия повреждающих факторов, способных вызывать образование активных форм кислорода (АФК) [4]. Неустраненное повреждение такого типа может привести к неправильному спариванию оснований в виде А:8-охоG, в результате которого может возникнуть трансверсия Г:Ц \rightarrow Т:А [5, 6].

Известно, что при действии ионизирующей радиации определяющую роль в лучевом поражении клетки играют продукты радиолиза воды и, в частности, высокореактивные радикалы гидроксила OH^\bullet , обладающие наибольшей реакционной способностью по сравнению с другими АФК [7]. В экспериментальных работах [8, 9] измерен выход различных видов ПО при действии ионизирующей радиации (γ -облучение, ^{60}Co) в условиях присутствия кислорода или N_2O . Было показано, что повреждения вида 8-оксогуанин являются наиболее частыми и составляют $\sim 40\%$, в то время как выход ПО других видов не превышает $\sim 13\%$. 8-оксогуанин способен образовываться и в других случаях, приводящих к окислительному повреждению ДНК, в частности, при воздействии ультрафиолетового излучения, обработке пероксинитритом, агентами, индуцирующими образование синглетного кислорода, а также активированными метаболитами некоторых канцерогенов в присутствии фотосенсибилизаторов или H_2O_2 [10].

1. МЕХАНИЗМ ЭРО В БАКТЕРИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ *E. COLI*

Процесс ЭРО инициируется выщеплением поврежденного основания (ПО) посредством специфического фермента, принадлежащего к классу ДНК-гликозилаз. ДНК-гликозилазы катализируют гидролиз N-гликозидных связей, связывающих основания с сахарофосфатным остовом ДНК. Такое событие вызывает появление в клетке другого типа повреждений, получивших название апуриновых или апиримидиновых (АП) сайтов. Удаление АП-сайтов инициируется АП-эндонуклеазами, которые специфично распознают такие участки ДНК и осуществляют гидролиз фосфодиэфирной связи с 5'-конца АП-сайта. АП-сайты также подвергаются воздействию АП-лиаз, которые расщепляют связь с 3'-конца сайта. Образующийся при этом дезоксирибозофосфатный остаток вырезается фосфодиэстеразой (5'-фосфодиэстеразой для АП-эндонуклеаз, и 3'-фосфодиэстеразой для АП-лиаз). Оставшийся одонитовой пробел (онДНК) заполняется ДНК-полимеразой I (Pol I) и сшивается по краям с нормальной последовательностью ДНК посредством ДНК-лигазы.

В случае возникновения в ДНК клетки такого типа повреждения, как 8-оксогуанин, система ЭРО *E. coli* функционирует с участием формамидопиримидин-ДНК-гликозилазы (белка Fpg). Белок Fpg (или MutM), кодируемый геном *fpg E. coli*, способен эффективно удалять не только 8-оксогуанин, но и такие повреждения пуриновых оснований, как 4, 6-диамино-5-формамидопиримидин (Фару-А) и 2,6-диамино-4-гидрокси-5-формамидопиримидин (Фару-Г), однако наиболее типичным физиологическим субстратом для белка Fpg является 8-оксогуанин [11].

На рис. 1 приведена схема репарации поврежденных оснований вида 8-оксогуанин с указанием основных продуктов, образующихся в ходе взаимодействия ДНК в различных состояниях, и ферментов, осуществляющих перевод ДНК из одного состояния в другое. Белок Fpg способен осуществлять несколько различных типов активностей: гидролиз N-гликозидных связей и формирование АП-сайтов (ДНК-гликозилазная активность) [12], 3'-5'-инцизия АП-сайтов посредством механизма β - δ -элиминации (АП-лиазная и АП-эндонуклеазная активности) [13, 14], вырезание 5'-дезоксирибозофосфатного остатка из надрезанного АП-сайта (фосфодиэстеразная активность) [15]. Таким образом, белок Fpg способен выступать в роли нескольких ключевых ферментов ЭРО одновременно.

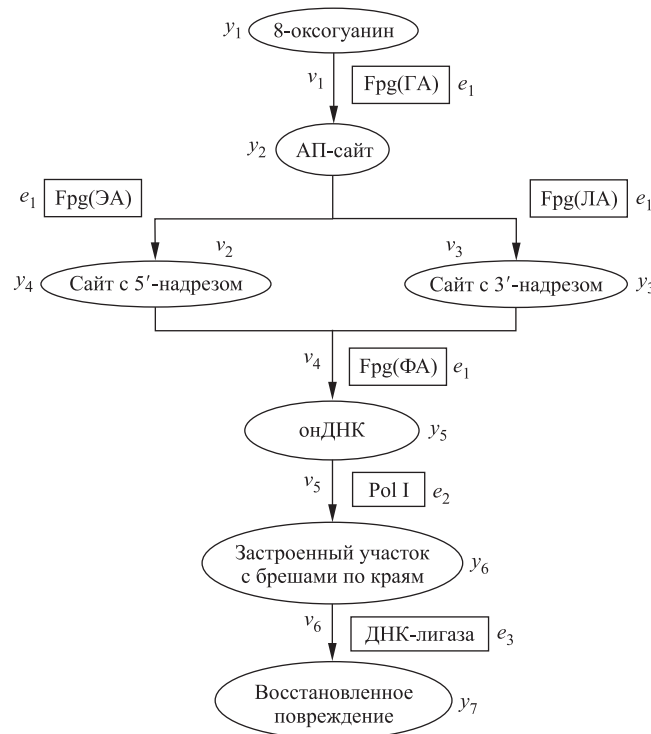
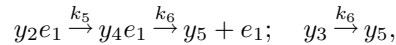


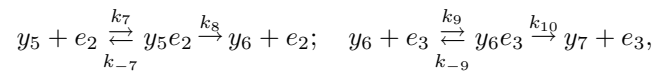
Рис. 1. Схема репарации 8-оксогуанина в бактериальных клетках *E. coli* с участием формамидопиримидин-ДНК-гликозилазы (белка Fpg). y_i — концентрация ДНК в состоянии i ; e_j — концентрация фермента j ; v_k — скорость реакции k . ГА — гликозилазная активность; ЛА — АП-лиазная активность; ЭА — АП-эндонуклеазная активность; ФА — фосфодиэстеразная активность

δ -элиминация в рамках предложенной схемы рассматривается как необратимый переход комплекса [АП-сайт • Fpg] в состояние [сайт с 5'-надрезом • Fpg] без отсоединения белка Fpg. Завершающей стадией функционирования формамидопиримидин-ДНК-гликозилазы является реализация фосфодиэстеразной активности, которая характеризуется переходом ДНК из состояний [сайт с 3'-надрезом], [сайт с 5'-надрезом • Fpg] в одонитевой пробел и высвобождением белка Fpg. Процесс δ -элиминации и последующее вырезание 5'-дезоксирибозофосфатного остатка описываются следующими биохимическими реакциями:



где переходы из состояний [сайт с 3'-надрезом], [сайт с 5'-надрезом • Fpg] в онДНК протекают с одинаковой константой скорости k_6 , поскольку представляют собой один и тот же процесс.

Дальнейший ход удаления 8-оксогуанина из последовательности ДНК описывается следующими биохимическими реакциями:



конечными продуктами которых являются застроенный участок онДНК с брешами по краям (y_6) и восстановленная последовательность ДНК (y_7).

Важной задачей при моделировании системы ЭРО *E. coli* в рамках предложенной схемы является корректный учет концентрации промежуточных комплексов, формирующихся при взаимодействии ферментов репарации с ДНК, поскольку при нормальных условиях, по-видимому, большую часть времени, затрачиваемого на репарацию, последовательность ДНК находится в виде субстрата, связанного с ферментами репарационной системы. В настоящей работе выделены следующие промежуточные состояния ДНК:

- а) [8-охоG • Fpg] (y_1e_1),
- б) [АП-сайт • Fpg] (y_2e_1),
- в) [сайт с 3'-надрезом • Fpg] (y_3e_1),
- г) [сайт с 5'-надрезом • Fpg] (y_4e_1),
- д) [онДНК • Pol I] (y_5e_2),
- е) [застроенный участок с брешами по краям • ДНК-лигаза] (y_6e_3).

Параметры модели ЭРО *E. coli*. Численные значения параметров модели приведены в таблице. Константы скорости k_i и k_{-i} соответствуют прямой и обратной реакциям.

В работе [11] выявлена зависимость численных значений констант k_2 и k_6 от начальной концентрации 8-оксогуанина в реакционной смеси. Константы скорости k_2 перехода между состояниями [8-охоG • Fpg] и [АП-сайт • Fpg] были измерены экспериментально при трех различных начальных концентрациях 8-оксогуанина (y_{01}), равных 1, 2 и 4 мкмоль/л, и составили 9,0, 9,8 и 10,4 с⁻¹ соответственно. Для константы скорости перехода состояний [сайт с 5'-надрезом • Fpg] и [сайт с 3'-надрезом • Fpg] в состояние [онДНК] была введена следующая зависимость k_6 от концентрации 8-оксогуанина на первоначальном этапе связывания с ним белка Fpg [11]:

$$k_6 = \frac{k_6^*}{1 + K_{\text{ass}}y_{01}},$$

**Численные значения параметров модели для трех различных начальных концентраций
8-оксогуанина y_{01}**

Параметр	$y_{01} = 1$ мкмоль/л	$y_{01} = 2$ мкмоль/л	$y_{01} = 4$ мкмоль/л	Источник
k_1, c^{-1}	0,0144	0,0144	0,0144	[21]
k_{-1}, c^{-1}	0,0037	0,0037	0,0037	[21]
k_2, c^{-1}	9,0	9,8	10,4	[11]
k_3, c^{-1}	0,0115	0,0115	0,0115	[21]
k_{-3}, c^{-1}	0,003	0,003	0,003	[21]
k_4, c^{-1}	0,05	0,05	0,05	[11]
k_5, c^{-1}	0,16	0,16	0,16	[11]
k_6, c^{-1}	0,0641	0,0781	0,0472	[11]
k_7, c^{-1}	11,977	—	—	[21]
k_{-7}, c^{-1}	0,0627	—	—	[21]
k_8, c^{-1}	16,7	—	—	[21]
k_9, c^{-1}	0,0335	—	—	[21]
k_{-9}, c^{-1}	0,0026	—	—	[21]
k_{10}, c^{-1}	0,03	—	—	[21]
$e_{01}, \text{мкмоль/л}$	1,5	1,5	1,5	[11]
$e_{02}, \text{мкмоль/л}$	0,66	—	—	[19]
$e_{03}, \text{мкмоль/л}$	0,5	—	—	[20]
f	0,1	0,15	0,22	Эта работа

где $k_6^* = 0,1 c^{-1}$ — теоретическое значение константы скорости образования онДНК, полученное в работе [11] при концентрациях 8-оксогуанина, близких к нулевой; $K_{\text{асс}} = 2,8 \cdot 10^5$ л/моль — равновесная константа ассоциации в реакции связывания белка Fpg с субстратом ДНК, содержащим 8-оксогуанин [11].

Численное значение параметра e_{01} , обозначающего концентрацию белка Fpg в нулевой момент времени, было принято равным 1,5 мкмоль/л [11] для всех трех значений начальной концентрации 8-оксогуанина. Значения параметров e_{02} и e_{03} , равные 0,66 и 0,5 мкмоль/л соответственно, определены из экспериментальных данных [19, 20], характеризующих концентрации Pol I и ДНК-лигазы *in vivo*.

Введем величину f , равную доле повреждений, которые не были удалены на стадиях ЭРО, связанных с активностью белка Fpg. Поскольку причины отказов в ходе удаления 8-оксогуанина с участием белка Fpg остаются неясными, определить стадию, на которой происходит сбой в работе системы, не представляется возможным. Следовательно, введение величины f оправдано только для конечного продукта взаимодействия белка Fpg с субстратом ДНК, содержащим 8-оксогуанин, а именно, для онДНК. Пересчет выхода онДНК, сформировавшейся после действия белка Fpg, был осуществлен в соответствии с выражением $(1 - f)y_5$.

Экспериментальных оценок для величины f при реализации активности формамидо-пиримидин-ДНК-гликозилазы обнаружено не было. В настоящем подходе f является свободным варьируемым параметром, значение которого выбиралось из наилучшего соответствия экспериментальным данным [11]. Предполагается, что параметр f не изме-

няется в процессе временной эволюции системы и зависит только от начальной концентрации 8-оксогуанина, однако конкретный вид данной зависимости пока неизвестен, и выяснить, каков он, в данном подходе не представляется возможным. Фитирование параметра f в соответствии с экспериментальными данными при трех различных начальных концентрациях 8-оксогуанина, составляющих 1, 2 и 4 мкмоль/л, дает следующие значения для f : 0,1, 0,17 и 0,22 соответственно.

Алгоритм Гиллеспи. При моделировании биохимических реакций, протекающих в ходе ЭРО, использован стохастический подход, разработанный Д. Гиллеспи [3]. Рассмотрим реализацию алгоритма Гиллеспи для системы из n химических реакций вида



При использовании детерминистского подхода изменение концентрации вещества X_1 описывается уравнением

$$\frac{dX_1}{dt} = -kX_1X_2.$$

Стохастический подход предусматривает введение величины a , характеризующей вероятность протекания реакции (1) в единицу времени и определяемой как

$$a = kX_1X_2.$$

Алгоритм Гиллеспи реализуется в рамках четырех основных шагов.

1. Вычисление величины a для всех реакций и суммирование всех a_i ($i = 1, \dots, n$):

$$a_0 = \sum_{i=1}^n a_i.$$

2. Генерация двух случайных чисел r_1 и r_2 из промежутка от 0 до 1, удовлетворяющих равномерному распределению.

3. Вычисление временного интервала τ для реализации следующей реакции по формуле

$$\tau = (1/a_0) \ln(1/r_1).$$

4. Выбор реакции μ , удовлетворяющей условию

$$\sum_{i=1}^{\mu-1} a_i < r_2 a_0 \leq \sum_{i=1}^{\mu} a_i.$$

Переход к шагу 1 для следующей итерации.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

Для проверки адекватности предложенного модельного подхода реальным процессам, протекающим в ходе ЭРО, выполнено сравнение результатов моделирования с экспериментальными данными. В работе [11] в эксперименте *in vitro* были воспроизведены

несколько стадий работы ЭРО *E. coli* с участием белка Frg с момента реализации его гликозилазной активности до вырезания 5'-дезоксирибозофосфатного остатка включительно. Как следует из постановки эксперимента, влияние ДНК-полимеразы I и ДНК-лигазы на кинетику процессов было исключено. Конечным событием реакций, воспроизведенных в эксперименте, является вырезание 5'-дезоксирибозофосфатного остатка из последовательности ДНК, что в рамках предлагаемой модели соответствует процессу образования

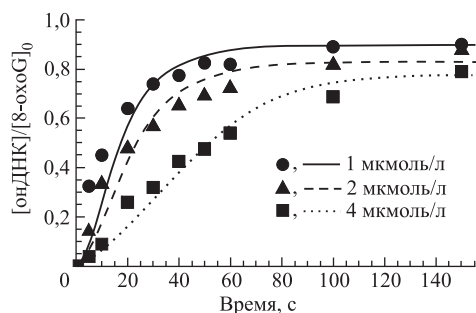


Рис. 2. Кинетика удаления 8-оксогуанина с участием формамидопиримидин-ДНК-гликозилазы в сравнении с экспериментальными данными [11], полученными при трех различных начальных концентрациях 8-оксогуанина. Расчеты проводились при $f = 0,1$ для $y_{01} = 1$ мкмоль/л, $f = 0,15$ для $y_{01} = 2$ мкмоль/л, $f = 0,22$ для $y_{01} = 4$ мкмоль/л

однонитевых пробелов ДНК. Следовательно, прирост концентрации онДНК должен быть равен величине, характеризующей кинетику вырезания 8-оксогуанина, которая измерена в эксперименте.

На рис. 2 приведены результаты моделирования, описывающие кинетику удаления 8-оксогуанина с участием формамидопиримидин-ДНК-гликозилазы в сравнении с экспериментальными данными [11], полученными при трех различных начальных концентрациях 8-оксогуанина. Процесс вырезания 8-оксогуанина белком Frg характеризуется в данном случае отношением концентрации онДНК к начальной концентрации 8-оксогуанина в реакционной смеси. Из рис. 2 видно, что для начальных концентраций ПО, равных 1, 2 и 4 мкмоль/л, результаты моделирования согласуются с данными эксперимента, однако на начальных участках зависимости наблюдается отклонение расчетных кривых от экспериментальных точек. Такое расхождение можно объяснить тем, что современные экспериментальные данные не позволяют выявить точные виды зависимости констант скорости различных биохимических реакций с участием формамидопиримидин-ДНК-гликозилазы от начальной концентрации 8-оксогуанина и, возможно, от соотношения концентраций 8-оксогуанина и белка Frg. Так, в работе [11] выявлен разброс значений константы k_5 в промежутке от 0,13 до 0,17 с⁻¹, однако в результате процедуры фитирования было получено значение 0,16 с⁻¹, которое и было использовано в рамках данной модели. Таким образом, для повышения точности описания результатов измерений с использованием предложенной модели необходимо более детальное экспериментальное исследование зависимости констант скорости реакций от начальной концентрации повреждений и различных ферментов репарации.

Наблюдаемое согласие расчетных кривых с экспериментальными данными дает возможность применить разработанный подход к более полному описанию механизма ЭРО *E. coli* с участием белка Frg до момента восстановления возникшего повреждения. На рис. 3 приведены результаты моделирования, характеризующие кинетику различных состояний ДНК в ходе репарации. В качестве начальных уровней Pol I и ДНК-лигазы были использованы усредненные концентрации этих ферментов, наблюдаемые *in vivo* в нормальных условиях роста (таблица). С учетом зависимости констант скорости некоторых

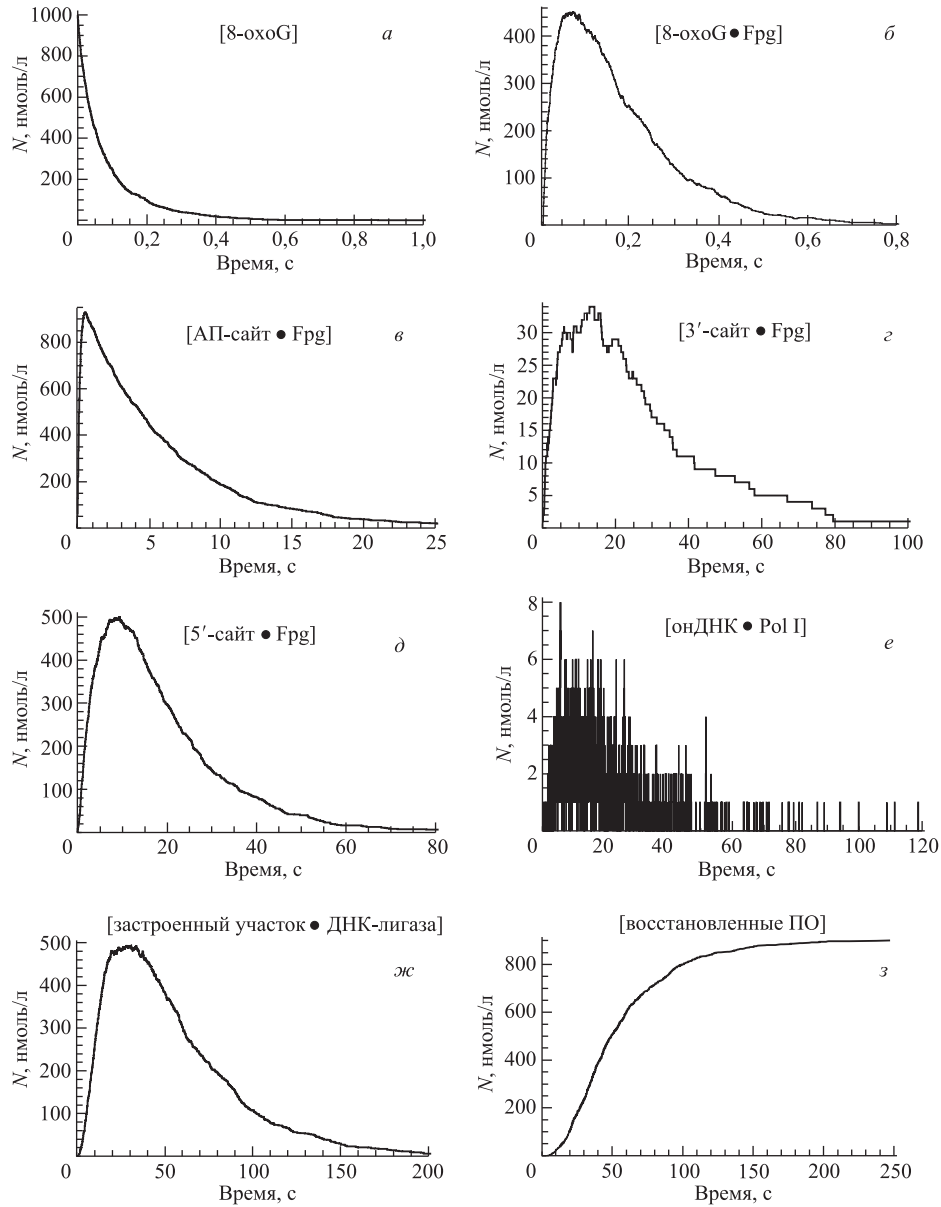


Рис. 3. Результаты моделирования, описывающие кинетику основных состояний ДНК в ходе ЭРО *E. coli*. N — внутриклеточная концентрация ДНК в соответствующем состоянии

биохимических реакций ЭРО от исходной концентрации 8-оксогуанина его начальный уровень был принят равным одному из значений, для которых наблюдается согласие с экспериментом, а именно 1 мкмоль/л. Концентрация белка Fpg была принята равной 1,5 мкмоль/л. Изменение концентрации состояний [8-oxoG • Fpg], [АП-сайт • Fpg], [сайт с 3'-надрезом • Fpg], [сайт с 5'-надрезом • Fpg], [онДНК • Pol I] и [застроен-

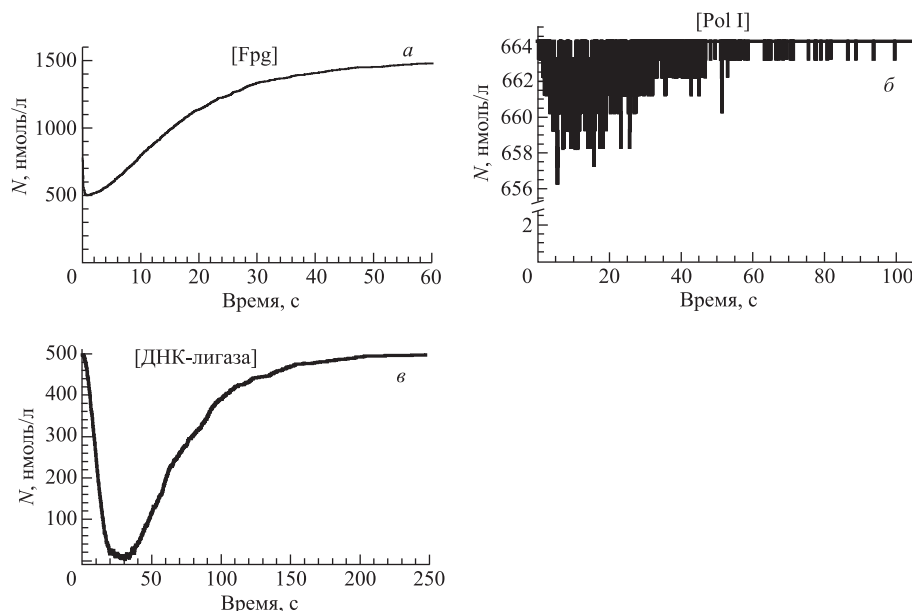


Рис. 4. Результаты моделирования, описывающие кинетику основных ферментов в ходе ЭРО *E. coli*. N — внутриклеточная концентрация фермента

ный участок с брешами по краям • ДНК-лигаза] описывается кривыми с максимумом. Результаты моделирования дают возможность оценить максимальный уровень каждого из промежуточных состояний ДНК. Так, максимальная концентрация ДНК в состоянии [8-охоG • Fpg] составляет 45,3 % от исходного состояния [8-охоG], уровень [АП-сайт • Fpg] достигает 93 % от начальной концентрации 8-оксогуанина. Максимальный уровень состояния [сайт с 5'-надрезом • Fpg] (50,1 %) в 14,7 раза больше уровня [сайт с 3'-надрезом • Fpg] (3,4 %), что объясняется способностью белка Fpg осуществлять вырезание 5'-дезоксирибозофосфатного остатка непосредственно после осуществления 5'-надреза, а также высвобождением белка Fpg после выполнения им 3'-надреза. Низкий уровень ДНК в состоянии [онДНК • Pol I], достигающий 0,8 % от [8-охоG]₀, обуславливается высокой скоростью застройки однострочной брешы ДНК-полимеразой I. Максимальный уровень ДНК в состоянии [застроенный участок с брешами по краям • ДНК-лигаза] составил 49,5 % от [8-охоG]₀.

В ходе работы выполнена количественная оценка кинетики основных ферментов ЭРО *E. coli* при репарации 8-охоG. На рис. 4 приведены результаты моделирования для белка Fpg, Pol I и ДНК-лигазы, показывающие, что концентрация белка Fpg в ходе репарации уменьшается в 2,8 раза, Pol I — в 1,01 раза, ДНК-лигазы — в 80 раз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании на основании стохастического подхода разработана модель, описывающая ключевые процессы эксцизионной репарации поврежденных оснований в бактериальных клетках *E. coli*. Предложенная модель включает в себя описание та-

ких процессов ЭРО, как трансформация модифицированных оснований в АП-сайты, реализация механизмов β - и δ -элиминации, вырезание 5'-дезоксирибозофосфатного остатка, активность Pol I и ДНК-лигазы. Такая модель, учитывающая стохастическую природу биохимических реакций, позволила предсказать кинетику ключевых ферментов и промежуточных состояний ДНК в ходе ЭРО. Результаты моделирования согласуются с экспериментальными данными *in vitro*, характеризующими начальные этапы репарационного процесса с участием формамидопиримидин-ДНК-гликозилазы. Поскольку в литературе не было обнаружено экспериментальных данных, описывающих изменение концентрации промежуточных состояний ДНК, а также белка Fpg, Pol I и ДНК-лигазы, результаты моделирования для этих продуктов ЭРО носят предсказательный характер и нуждаются в экспериментальной проверке. С учетом выявленной зависимости констант скорости некоторых этапов ЭРО от начальной концентрации 8-оксогуанина решения разработанной модели верны с точностью до моделируемого эксперимента, что накладывает ограничения на применение модели к описанию процесса репарации *in vivo* и требует выявления такой зависимости на основании новых экспериментальных исследований. Однако это не влияет на точность воспроизведения механизма ЭРО *E. coli* в рамках предложенной модели.

Введение величины f , равной доле повреждений, которые не были удалены при реализации различных активностей белка Fpg, является подходом к исследованию вероятности отказа при реализации ЭРО. В связи с этим представляется возможным вероятностное исследование этапов ЭРО, на которых может произойти отказ. Таким образом, параметр f может служить характеристикой вероятности отказа при реализации механизма ЭРО в целом, и введение подобных параметров для других стадий репарации — необходимое условие для детального теоретического исследования данного механизма.

В рамках настоящего исследования показан частный случай применения разработанной модели к репарации ПО вида 8-оксогуанин с участием многофункциональной ДНК-гликозилазы (белка Fpg). Представляется перспективным применение построенной модели к описанию ЭРО *E. coli* в общем виде с участием других ДНК-гликозилаз, в том числе и монофункциональных, когда часть описанных в работе активностей будут осуществлять дополнительные ферменты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lindahl T. New Class of Enzymes Acting on Damaged DNA // Nature. 1976. V. 259. P. 64–66.
2. Sokhansanj B. A. et al. A Quantitative Model of Human DNA Base Excision Repair. I. Mechanistic Insights // Nucleic Acids Res. 2002. V. 30. P. 1817–1825.
3. Gillespie D. T. Exact Stochastic Simulation of Coupled Chemical Reactions // J. Phys. Chem. 1977. V. 81. P. 2340–2361.
4. Ames B. N., Gold L. S. Endogenous Mutagens and the Causes of Aging and Cancer // Mutat. Res. 1991. V. 250. P. 3–16.
5. Cheng K. C. et al. 8-Hydroxyguanine, an Abundant Form of Oxidative DNA Damage, Causes G → T and A → C Substitutions // J. Biol. Chem. 1992. V. 267. P. 166–172.

6. *Moriya M., Grollman A.P.* Mutations in the *mutY* Gene of *Escherichia coli* Enhance the Frequency of Targeted G:C → T:A Transversions Induced by a Single 8-Oxoguanine Residue in Single-Stranded DNA // *Mol. Gen. Genet.* 1993. V. 239. P. 72–76.
7. *Epe B.* DNA Damage Profiles Induced by Oxidizing Agents // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1995. V. 127. P. 223–249.
8. *Dizdaroglu M., Laval J., Boiteux S.* Substrate Specificity of the *Escherichia coli* Endonuclease III Excision of Thymine- and Cytosine-Derived Lesions in DNA Produced by Radiation-Generated Free Radicals // *Biochemistry.* 1993. V. 32. P. 12105–12111.
9. *Fuciarelli A.F. et al.* Yields of Radiation-Induced Base Products in DNA Effects of DNA Conformation and Gassing Conditions // *Intern. J. Rad. Biol.* 1990. V. 58. P. 397–415.
10. *Cadet J. et al.* Oxidative Damage to DNA: Formation, Measurement and Biochemical Features // *Mutat. Res.* 2003. V. 531. P. 5–23.
11. *Fedorova O.S. et al.* Stopped-flow Kinetic Studies of the Interaction between *Escherichia coli* Fpg Protein and DNA Substrates // *Biochemistry.* 2002. V. 41. P. 1520–1528.
12. *Laval J. et al.* Antimutagenic Role of Base-Excision Repair Enzymes upon Free Radical-Induced DNA Damage // *Mutat. Res.* 1998. V. 402. P. 93–102.
13. *O'Connor T.R., Laval J.* Physical Association of the 2,6-Diamino-4-Hydroxy-5N-Formamidopyrimidine-DNA Glycosylase of *Escherichia coli* and an Activity Nicking DNA at Apurinic/Apyrimidinic Sites // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1989. V. 86. P. 5222–5226.
14. *Bailly V. et al.* Mechanism of DNA Strand Nicking at Apurinic/Apyrimidinic Sites by *Escherichia coli* [formamidopyrimidine] DNA Glycosylase // *Biochem. J.* 1989. V. 262. P. 581–589.
15. *Graves R.J. et al.* Excision of 5'-Terminal Deoxyribose Phosphate from Damaged DNA is Catalyzed by the Fpg Protein of *Escherichia coli* // *J. Biol. Chem.* 1992. V. 267. P. 14429–14435.
16. *Krishnamurthy N. et al.* Efficient Removal of Formamidopyrimidines by 8-Oxoguanine Glycosylases // *Biochemistry.* 2008. V. 47. P. 1043–1050.
17. *Castaing B. et al.* Cleavage and Binding of a DNA Fragment Containing a Single 8-Oxoguanine by Wild Type and Mutant FPG Proteins // *Nucleic Acids Res.* 1993. V. 21. P. 2899–2905.
18. *Gillard N. et al.* Radiation Affects Binding of Fpg Repair Protein to an Abasic Site Containing DNA // *Rad. Res.* 2004. V. 162. P. 566–571.
19. *Adams R.L.P., Knowler J.T., Leader D.P.* The Biochemistry of the Nucleic Acids. N. Y.: Chapman and Hall, 1992.
20. *Kornberg A., Baker T.A.* DNA Replication. 2nd Ed. N. Y.: W. H. Freeman and Co., 1992.
21. *Chang A. et al.* BRENDA, AMENDA and FRENDA the Enzyme Information System: New Content and Tools in 2009 // *Nucleic Acids Res.* 2009. V. 37. P. D588–D592.