

碱基切除修复与分枝杆菌基因组稳定性

胡 锦 谢建平*

(西南大学生命科学学院现代生物医药研究所, 重庆 400715)

摘要 维持基因组稳定是生物生存的基础。碱基切除修复(base excision repair, BER)是修复损伤DNA、维持基因组稳定的主要方式之一。碱基切除修复对结核分枝杆菌等胞内致病菌尤其重要。*fpg* 编码碱基切除修复的关键酶。本文通过比较分枝杆菌的基因组,发现结核菌较其他非致病分枝杆菌具有更多的碱基切除修复基因。这提示碱基切除修复可能对结核菌在宿主体内存活和致病至关重要。这条途径也许是新结核病药物研发的重要靶标。

关键词 DNA 损伤; 碱基切除修复; 甲酰胺嘧啶-DNA-糖基化酶; 结核分枝杆菌

基因组的适度稳定性是生物生存的基础。DNA 修复(DNA repair)是细胞应对危害基因组稳定的DNA 损伤的方式之一。它可恢复受损的DNA 结构并执行正常的生理功能。切除修复(excision repair)、回复修复/直接修复(direct repair)、错配修复(mismatch repair)、重组修复(recombinational repair)、SOS 修复和限制——修饰系统是修复相关的主要途径。

DNA 损伤的修复能力对胞内致病菌至关重要。因为它们寄生生活的环境经常具有高水平的活性氧或活性氮。生物体中约 60 种反应以氧为反应底物,产生对机体有害的活性氧。DNA 氧化性损伤程度过高不仅会导致细胞癌变,也会导致其他疾病^[1,2]。结核病(Tuberculosis, TB)是严重危害全球公共健康的重大传染病^[3,4]。目前世界上 1/3 的人口感染过其致病菌——结核分枝杆菌(以下简称结核菌)。结核分枝杆菌是胞内致病菌的成功典范。其基因组富含 G+C, 尤其易于受到氧化性的损伤。但是, 结核菌能够高效修复 DNA 氧化性损伤。这可能是结核菌成功的因素之一。

碱基切除修复(base excision repair, BER)是切除修复中的一种。其涉及的主要为 DNA 糖基化酶和 DNA 聚合酶。单碱基突变主要经此途径修复。BER 修复首先由 DNA 糖基化酶识别并切除受损的 DNA。每种生物都有对应于不同形式 DNA 损伤的 DNA 糖基化酶。如甲酰胺嘧啶-DNA 糖基化酶负责修复氧化性嘌呤损伤。分枝杆菌基因组中未发现错配修复的基因。BER 修复途径在分枝杆菌基因组稳定性维持中就肩负更重要的功能^[5]。

1 FPG 概述

高活性氧中间物会损伤细胞的糖类、脂类、蛋白质和 DNA 等^[6]。FPG(甲酰胺嘧啶-DNA 糖基化酶^[7])也称作 8- 氧鸟嘌呤(8-oxoguanine)DNA 糖基化酶, 其既有 N 端糖基化酶活性也有 AP 裂解酶活性^[8]。N 端糖基化酶活性可以降解双链 DNA 上受损的嘌呤碱基, 产生一个脱嘌呤位点(AP 位点)。AP 裂解酶活性可以沿 3' 或 5' 向 AP 位点切割, 因此可以除去 AP 位点, 产生单个碱基的缺口(图 1)。FPG 识别并切除的受损碱基包括: 7,8- 二羟基-8- 氧化鸟嘌呤(8-氧化鸟嘌呤)、8- 氧化腺嘌呤、fapy- 鸟嘌呤、甲基-fapy- 鸟嘌呤、fapy- 腺嘌呤、黄曲霉毒素 B1-fapy- 鸟嘌呤和 5- 羟基- 胞嘧啶和 5- 羟基- 尿嘧啶(1,2) (图 2)。

根据作用机制, DNA 糖基化酶大致可以分为两类: 一类是单功能酶类, 另一类是双功能酶类。单功能酶对受损碱基进一步催化, 用激活的水分子攻击 C1' 位点。双功能酶也需要切除损伤碱基, 但攻击用的不是激活的水分子, 而是蛋白质的亲核基团。共价连接的酶- 底物复合物经过多步级联反应在 3' 端切断 DNA 骨架, 有时甚至在 5' 端产生 DNA 骨架的断裂(图 3)。

细菌 FPG 编码基因和人的 *hOGG1* 基因同源, 但催化效率比人的高 80 倍。FPG 蛋白能同时增强损伤

收稿日期: 2010-03-26 接受日期: 2010-08-05

国家重要传染病科技重大专项(No. 2008ZX10003-006, No. 2008ZX10003-001)和重庆市自然科学基金(CSTC, 2010BB5002)资助项目

* 通讯作者。Tel: 023-68367108, E-mail: jianpingxie@fudan.com

com

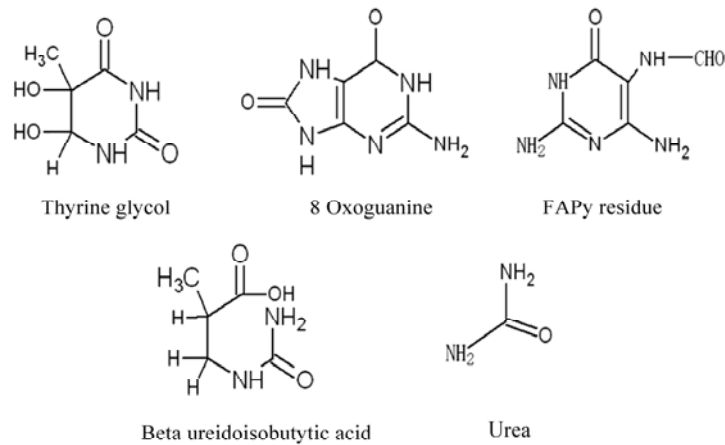


图1 几种DNA损伤的分子模式
Fig.1 The major DNA damage types

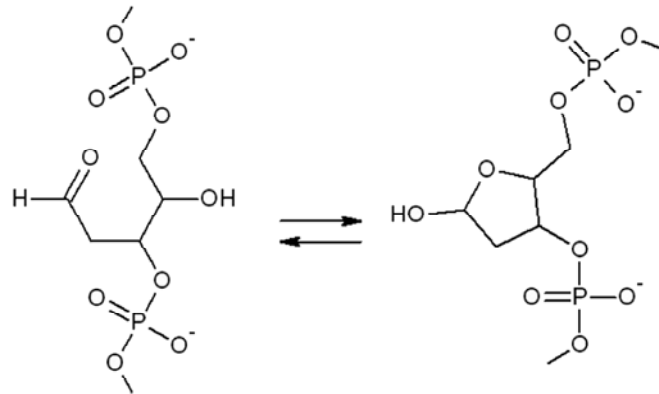


图2 AP水解位点分子结构式
Fig.2 The structure of the AP hydrolysis site

DNA的修复和减少诱变剂所致的DNA突变,有效预防氧化性DNA损伤。针对该基因的治疗研究也在进行中^[9]。

2 FPG超家族及三维结构

FPG有四个超家族成员,分别是单功能酶类的UDG家族(尿嘧啶DNA糖基化酶)和AAG家族(烷基腺嘌呤DNA糖基化酶),图4显示了DNA与糖苷酶复合体的结构,这两个家族有相应的小RNA与其表面相互作用;以及多功能酶类的MutM/Fpg家族(甲酰嘧啶DNA糖基化酶)和HhH-GPD家族(依据激活催化结构域命名:具有螺旋-转角-螺旋结构、富含甘氨酸、脯氨酸的环状结构及具催化活性的天冬氨酸残基),这两个家族具有多功能结构域,活性位点位于

相应的结构域交界处,这两大类往往有其它功能域参与其作用,常见的有金属离子。四类超家族特征相近,都能够结合DNA损伤部位。在DNA螺旋中消除损伤的核苷酸碱基,并最终在酶的空隙处插入一个双螺旋外的鉴别区域^[10]。

2.1 MutM/Fpg超家族

所有目前已知的MutM/Fpg家族DNA糖基化酶都以N末端Pro残基作为关键的催化亲核基团。嗜热芽孢杆菌的MutM在修复的不同阶段还呈现特征性的结构变化。

2.2 HhH-GPD超家族

细菌HhH-GPD T₂G糖基化酶(名称为Mig)的功能是维持甲基化的限制性酶切位点。Mig在结构上和TDG(胸腺嘧啶DNA糖基化酶)没有相关性,是

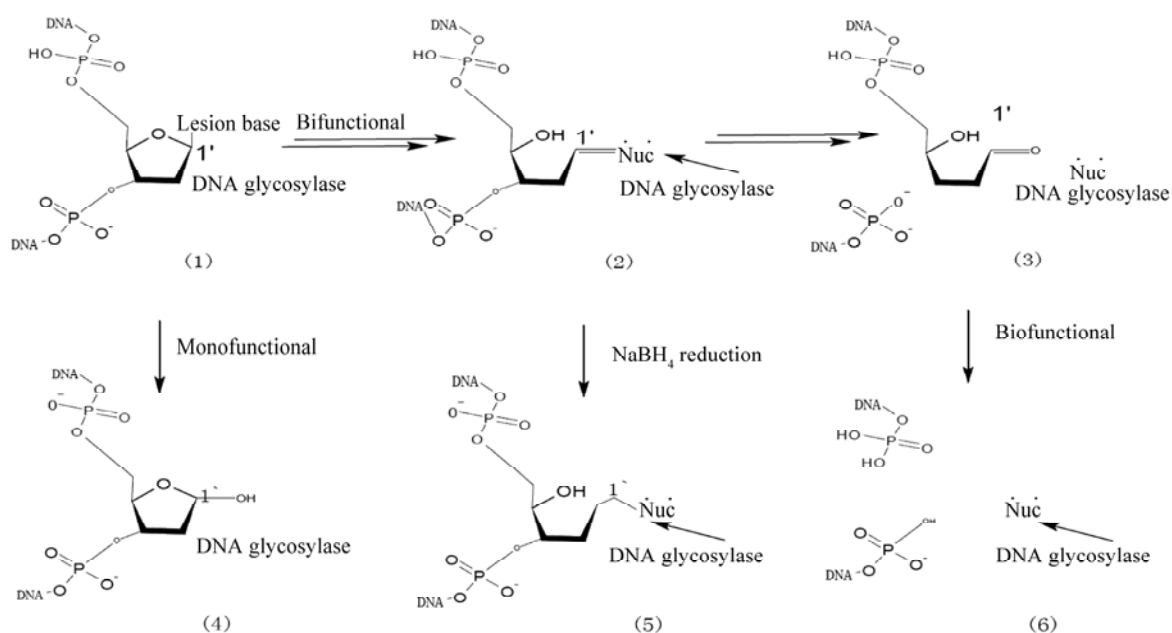


图3 DNA糖基化酶的作用机制分子构像变化

1: 识别复合体; 2: Schiff base 中间体; 3: 3' 端剪切产物; 4: 单功能作用产物; 5: 氢硼化物捕获复合体; 6: 3' 和 5' 剪切产物。

Fig.3 The molecular conformation alteration implicated in the DNA glycosylase function

1: recognition complex; 2: intermediate product of Schiff base; 3: 3'-end product; 4: product of monofunction; 5: capture complex of NaBH₄; 6: 3' and 5'- end products.

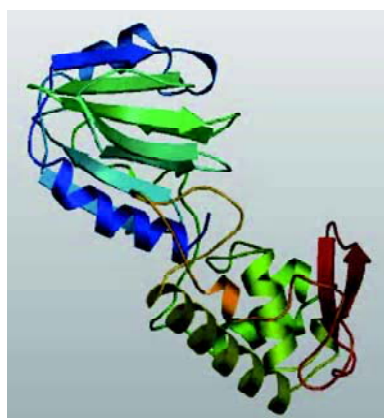


图4 DNA与糖基化酶的复合物三维结构(SWISS-Model)

Fig.4 The 3D structure of DNA-glycosylase complex

UDG 结构家族的成员之一。Mig 在结构上和其它的 HhH-GPD 家族具有很高的同源性。Mig 和其他两个 HhH-GPD 家族成员即核酸内切酶 III 以及 MutY 一样都有 [4Fe-4S] 簇存在, Mig 和 MutY 的 N 末端功能域在结构上有很高的同源性, 而核酸内切酶 III 和 MutY 的 N 末端功能域在 *E. coli* 中只有 31% 的相似性。MutY 同时具有一个 C 末端功能结构域, 和 MutT 在结构上同源性很高, MutT 酶的作用是水解 8-oxo-

dGTP, 在 A_{oxo}G 错配中移除腺嘌呤。[4Fe-4S] 簇在 HhH-GPD 糖基化酶中的作用依然不甚清楚。酶结合 DNA 时, MutY [4Fe-4S] 簇具有还原活性, 调节 MutY 和 DNA 的亲合性。因此, [4Fe-4S] 簇可能帮助定位损伤。

2.3 UDG 家族

BER 与 SN1 型机制有关。由该结构引导, 经过两个氨基酸的替换最终形成 UDG 的突变株。大量 DNA 损伤时, 半胱氨酸暴露出来。嗜热菌 *Thermus thermophilus* HB81.9 Å 晶体结构具有锌指结构。两个 DNA 结合基序、锌指结构和螺旋-转角-螺旋基序(H2TH)。H2TH 基序非特异性结合 DNA, 即蛋白质骨架的氨酰 N 原子和 DNA 骨架的磷酸氧原子结合。锌指结构中 Arg253 和 DNA 像 Endo III 一样以特异的方式结合。Lys147 在锌指结构和 H2TH 的氢网络中非常重要。用 Ala 取代 Lys147 后, 酶切除 GO: C 底物的效率下降了 50 倍, 但并不影响 AP 位点作用底物。Glu2、Glu5 和 Lys52 也与酶的活力有关^[11]。

3 FPG 作用机理

E. coli FPG 能够修复 ROS 导致的 DNA 8-oxo-G

突变。图5显示了该类型修复的主要途径。*E. coli*中FPG的作用方式^[14]: 第一步, 切除8-oxo-G。寡核苷酸产生一个带有3'和5'磷酸末端的缺口。*E. coli*培养上清具有3'磷酸酶活性。该酶能在缺口处移除3'磷酸, 使3'羟基基团暴露, 从而开始合成DNA。再由DNA聚合酶和DNA连接酶完成修复。FPG具有糖基化酶以及AP裂解酶的活性, 该结论和3'磷酸酶产生缺口底物相一致, 对含有8-oxo-G的DNA来说, 这两个酶保证了生物对DNA的碱基切除修复。*E. coli*中添加含有FPG+的质粒, 过表达FPG修复DNA上的咪唑开环嘌呤损伤。由于基因位于*lac*操纵子控制之下, 能产生可溶蛋白, 便于对其进行蛋白活性分析及三维晶体结构鉴定^[15]。*E. coli*的FPG蛋白含有锌指结构, 其Cys残基对结构和功能都非常关键。如果破坏了蛋白的锌指结构, 它与DNA结合的能力及酶活性都下降。*E. coli*的FPG蛋白不存在碱基位点的缺刻和脱氧核糖的切除活性。FPG蛋白是一类具有Cys-X2-Cys-X16-Cys-X2-Cys基序的锌指结构蛋白。FPG蛋白能够置换Cu(II)、Cd(II)以及Hg(II)。金属离子通常状况下是和锌指蛋白的结构相关。在Cys特异性试剂反应条件下, 蛋白: 试剂的比率较低会导致FPG蛋白的活性受到抑制。这表明

该残基可能是酶活性的关键^[16]。

FPG和开环的嘧啶一起切除嘌呤碱基, 除具有DNA糖基化酶的活性之外, 还具有其他的活性^[17], 如EDTA抗性, 在DNA的AP位点产生缺刻等。*fpg*基因和*E. coli*中的*xth*、*nth*、*nfo*基因功能相近, 都能够切除DNA上的AP位点。切除损伤的机制包括beta消除。该酶的修复形成5'及3'磷酸单酯核苷酸并释放脱氧核苷酸。

常用于检测氧化性损伤的方式有如下4种: 彗星实验(单细胞凝胶电泳)、碱冲洗法(alkaline elution)、碱解旋法(alkaline unwinding)^[18]。临床标本的DNA氧化性损伤检测是患病与否的重要生物标记^[19]。pUC18质粒也常用来作为检测底物^[20]。*E. coli* DNA糖基化酶Mug能够从DNA上切除3,N(4)-亚乙烯基胞嘧啶(ϵ c)和尿嘧啶。Mug是细胞稳定期所必需的。Mug在细胞的稳定期能够持续表达并维持相对较高的水平。其调节主要发生在转录水平。稳定期发挥功能的sigma因子sigma(S)能够减少生物的突变。但Mug和稳定期的DNA修复酶类却没有多少相关性^[21]。

4 分枝杆菌FPG的比较基因组学研究

在结核分枝杆菌中,*fpg*基因编号为Rv2924c, 基

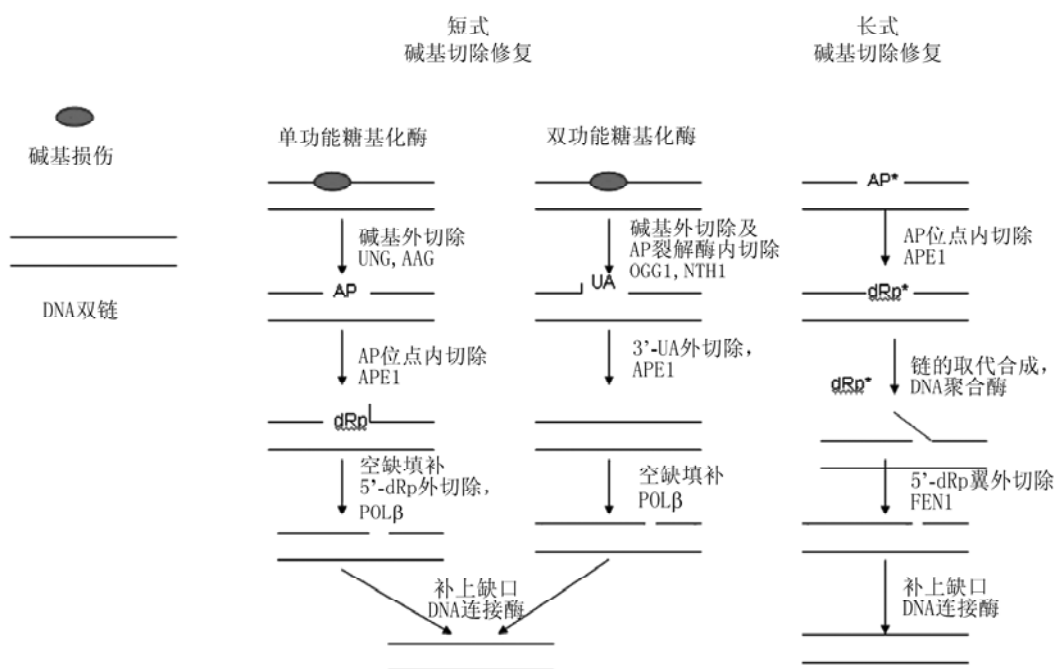


图5 碱基切除修复途径^[12,13]

Fig.5 The pathways of base excision repair^[12,13]

因全长 870 bp, 编码 289 个氨基酸, 蛋白大小约 32.0 kDa。在已知氨基酸序列信息的 15 种分枝杆菌中, 结核分枝杆菌碱基切除修复相关的基因数目明显较其他菌株多(图 6)。这表明结核分枝杆菌可能具有更强的修复能力。这是否与结核菌的致病或者超强宿主适应能力有关呢? 目前还没有明确的结论。

FPG 蛋白具有三个结构域: N 端结构域、H2TH 结构域、锌指结构域(图 7)。第 2 个氨基酸 Pro 到第 56 个氨基酸 Gly 构成 FPG 蛋白的 N 端结构域。第

148 个氨基酸 Leu 到第 218 个氨基酸 Ala 构成 FPG 蛋白的 H2TH 结构域。第 257 个氨基酸 Tyr 到第 286 个氨基酸 Pro 构成 FPG 蛋白的锌指结构域。E.coli FPG 蛋白的 Lys-56、His-70、Asn-168 和 Arg-258 负责结合损伤 DNA 的磷酸二酯键骨架。FPG 蛋白有两个由环状多肽连接的结构域组成。N 端包含了 β 链, 与 α 螺旋平行。C 端域包含两个 α 螺旋, αD 和 αE, 形成 H2TH 基序, 两个 β 链形成一个 β 锌指发夹结构。完全保守的残基 Lys-56、His-70、Asn168

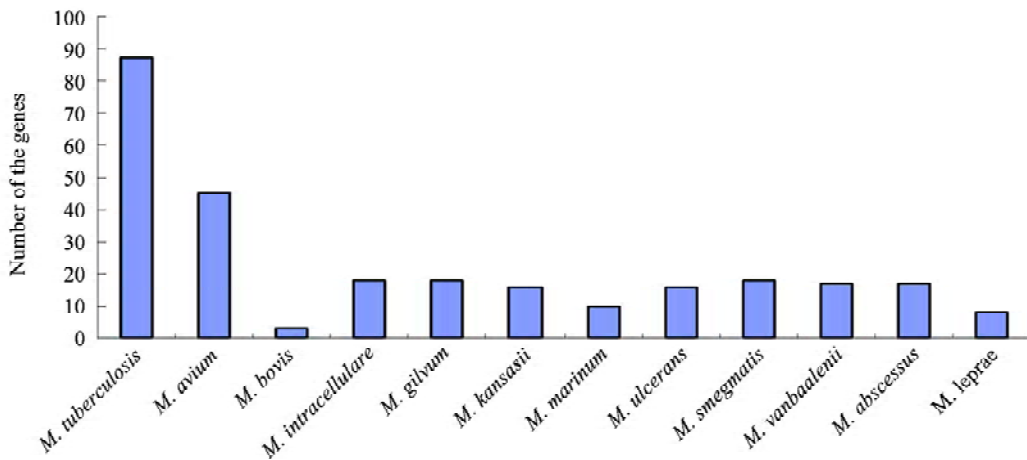


图 6 FPG 在分枝杆菌中的分布^[22]
Fig.6 The distribution of FPG among *Mycobacterium*^[22]

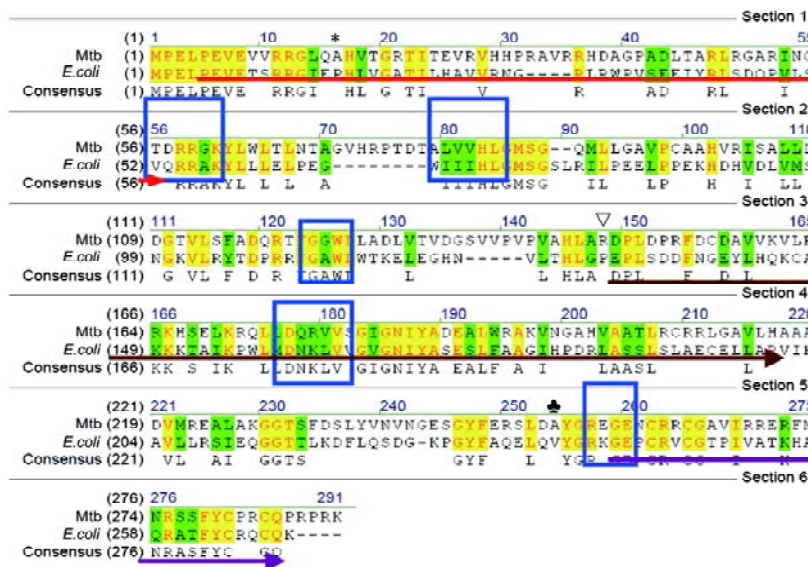


图 7 *Mycobacterium* 与 *Escherichia coli* 氨基酸联配分析

*N 端结构域; ∇H2TH 结构域; ♣ 锌指结构域。

Fig.7 The FPG amino acid alignment between *Mycobacterium* and *Escherichia coli*

*N terminal domain; ∇ H2TH domain; ♣ zinc finger.

和Arg258之间形成氢键, 结合到DNA的磷酸二酯键骨架, 与损伤位点紧密结合。Met73、Arg109和Phe110插入到DNA螺旋核酸翻转的空隙中^[23]。

结核菌存在与大肠杆菌保守的氨基酸残基Lys62、His83、Asn177、Arg257一致的位点。这些保守残基可能是发挥功能的关键。大肠杆菌的Met73、Arg109和Phe110功能是插入由DNA外转产生的螺旋空隙。结核菌的Met86、Arg121可能具有类似功能。

分枝杆菌 *fpg* 基因在进化过程中比较保守^[24]。

MutM(Fpg)发挥作用大致有3个步骤。3-甲基腺嘌呤糖基化酶I的NMR结构分析和SMUG1的X-射线结构分析都表明该蛋白属于DNA糖基化酶^[25,26]。分别在原核生物的大肠杆菌、真核生物酿酒酵母、黑腹果蝇、拟南芥、人、鼠中进行了DNA糖基化酶的催化动力学研究。FPG蛋白能够修复科恩式综合征的CS-A和CS-B细胞株的氧化性DNA损伤^[27]。

目前, 结核菌中至少有7种DNA糖基化酶(表1): DNA糖基化酶、尿苷DNA糖基化酶、3MeA DNA糖基化酶、8-氧化鸟苷DNA糖基化酶、AP裂合酶、MutY G:A 误配糖基化酶AP裂合酶、胸腺嘧啶DNA糖基化酶AP裂合酶、TDG T:G 误配DNA糖基化酶^[13]。

表1 结核分枝杆菌DNA糖基化酶

Table 1 The *Mycobacterium tuberculosis* DNA glycosylases

DNA 转葡萄糖基酶 DNA glycosylase	基因 Gene	Rv 号 Rv number
Uracil DNA glycosylase	<i>ung</i>	Rv2976c
3MeA DNA glycosylase	<i>alkA</i>	Rv1317c
	<i>tag</i>	Rvnt19
8-oxoguanine DNA glycosylase AP lyase	<i>fpg</i>	Rv2924c
MutY G:A mismatch glycosylase AP lyase	<i>mutY</i>	Rv3589
Thymine glycol DNA glycosylase AP lyase	<i>nth</i>	Rv3674c
TDG T:G mismatch DNA glycosylase		

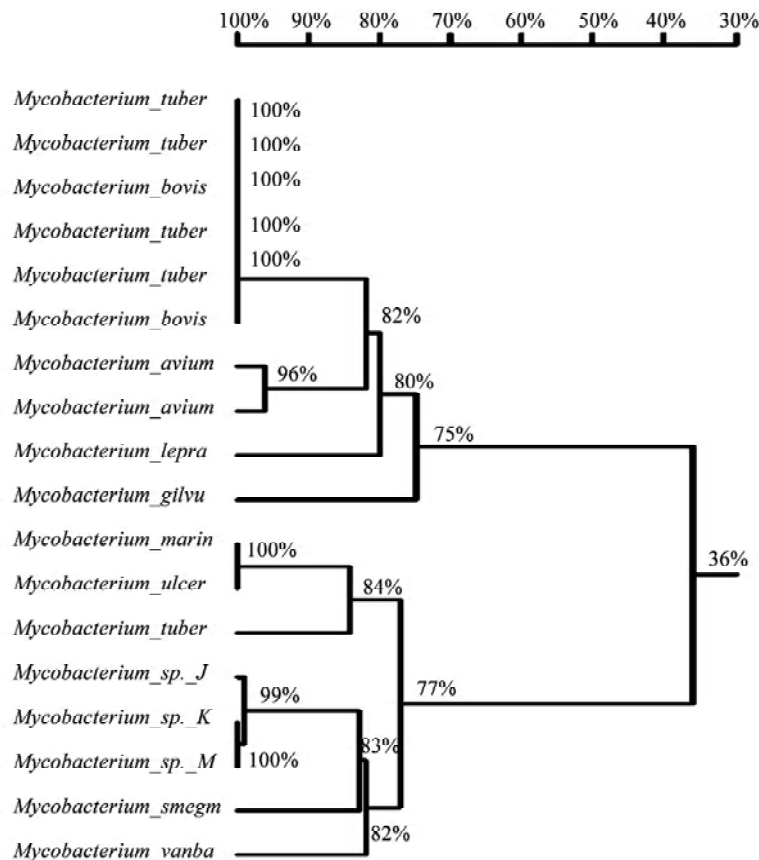


图8 分枝杆菌属FPG的系统进化(clustral w)

Fig.8 The phylogeny of Mycobacteria FPG

*M.tuberculosis*中发现了四个属于FPG/nei家族的同源基因,已经得到功能验证的有Mtu-Nei2、Mtu-Fpg2^[28,29],在H37Rv中将结核分枝杆菌Rv2924c编码的重组蛋白命名为Mtb-FPG1,将它过表达、纯化、生化鉴定,证明它能够去除faPy和5-hydroxycytosine的损伤,同样地可将8-oxo-G转换为C,T转换为G。Mtb-FPG1表现出FPG酶的典型的底物特异性。在*M.tuberculosis*中,Mtb-FPG1表现出高度的保守性,但是它的表达量的多少和它上游的串联重复序列的调控具有很大的相关性,重复序列越长,表达量就越高^[30]。

在碱基切除修复途经中,分枝杆菌缺失Fpg突变株表明某些基因在分枝杆菌耐受氧化性压力时表现出的重要作用,如sodA、sodC、katG、aphC、oxyR、sigJ、hsp16.3等,而尤为特别的一种基因即fpg^[29]。我们实验室正在就结核菌fpg基因的新生理和病理功能进行研究。初步结果显示过量表达fpg蛋白赋予宿主明显的抗紫外线损伤能力,有关机理正在深入研究中。

参考文献(References)

- 1 Poplawski T, Arabski M, Kozirowska D, Blasinska-Morawiec M, Morawiec Z, Morawiec-Bajda A, *et al.* DNA damage and repair in gastric cancer-a correlation with the hOGG1 and RAD51 genes polymorphisms. *Mutat Res* 2006; 601 (1-2): 83-91.
- 2 Azqueta A, Shaposhnikov S, Collins AR. DNA oxidation: investigating its key role in environmental mutagenesis with the comet assay. *Mutat Res* 2009; 674 (1-2): 101-8.
- 3 Floyd K, Pantoja A. Financial resources required for tuberculosis control to achieve global targets set for 2015. *Bull World Health Organ* 2008; 86 (7): 568-76.
- 4 Floyd K, Blanc L, Raviglione M, Lee JW. Resources required for global tuberculosis control. *Science* 2002; 295 (5562): 2040-1.
- 5 Dos Vultos T, Mestre O, Tonjum T, Gicquel B. DNA repair in Mycobacterium tuberculosis revisited. *FEMS Microbiol Rev* 2009; 33 (3): 471-87.
- 6 Wilson DM 3rd, Sofinowski TM, McNeill DR. Repair mechanisms for oxidative DNA damage. *Front Biosci* 2003; 8: d963-81.
- 7 Boiteux S, Gajewski E, Laval J, Dizdaroglu M. Substrate specificity of the *Escherichia coli* Fpg protein (formamidopyrimidine-DNA glycosylase): excision of purine lesions in DNA produced by ionizing radiation or photosensitization. *Biochemistry* 1992; 31 (1): 106-10.
- 8 Yoshida R, Ogawa Y, Takayanagi S. In isolated DNA, formamidopyrimidine-DNA glycosylase-sensitive sites determined by electrophoresis correspond to the amount of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine by HPLC-ECD. *Mutat Res* 2001; 494 (1-2): 55-61.
- 9 Frosina G. Prophylaxis of oxidative DNA damage by formamidopyrimidine-DNA glycosylase. *Int J Cancer* 2006; 119 (1): 1-7.
- 10 Fromme JC, Banerjee A, Verdine GL. DNA glycosylase recognition and catalysis. *Curr Opin Struct Biol* 2004; 14 (1): 43-9.
- 11 Sugahara M, Mikawa T, Kumasaka T, Yamamoto M, Kato R, Fukuyama K, *et al.* Crystal structure of a repair enzyme of oxidatively damaged DNA, MutM (Fpg), from an extreme thermophile, *Thermus thermophilus* HB8. *EMBO J* 2000; 19 (15): 3857-69.
- 12 Laval J, Jurado J, Saparbaev M, Sidorkina O. Antimutagenic role of base-excision repair enzymes upon free radical-induced DNA damage. *Mutat Res* 1998; 402 (1-2): 93-102.
- 13 Memisoglu A, Samson L. Base excision repair in yeast and mammals. *Mutat Res* 2000; 451 (1-2): 39-51.
- 14 Lee YS, Chung MH. Base excision repair synthesis of DNA containing 8-oxoguanine in *Escherichia coli*. *Exp Mol Med* 2003; 35 (2): 106-12.
- 15 O'Connor TR, Boiteux S, Laval J. Repair of imidazole ring-opened purines in DNA: overproduction of the formamidopyrimidine-DNA glycosylase of *Escherichia coli* using plasmids containing the fpg+ gene. *Ann Ist Super Sanita* 1989; 25 (1): 27-31.
- 16 O'Connor TR, Graves RJ, de Murcia G, Castaing B, Laval J. Fpg protein of *Escherichia coli* is a zinc finger protein whose cysteine residues have a structural and/or functional role. *J Biol Chem* 1993; 268 (12): 9063-70.
- 17 O'Connor TR, 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/aprimidinic sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86 (14): 5222-6.
- 18 Collins AR, Cadet J, Moller L, Poulsen HE, Vina J. Are we sure we know how to measure 8-oxo-7,8-dihydroguanine in DNA from human cells? *Arch Biochem Biophys* 2004; 423 (1): 57-65.
- 19 Cooke MS, Olinski R, Evans MD. Does measurement of oxidative damage to DNA have clinical significance? *Clin Chim Acta* 2006; 365 (1-2): 30-49.
- 20 Yokoya A, Shikazono N, Fujii K, Urushibara A, Akamatsu K, Watanabe R. DNA damage induced by the direct effect of radiation. *Radiat Phys Chem* 2008; 77 (10-12): 1280-5.
- 21 Mokkapatil SK, Fernandez de Henestrosa AR, Bhagwat AS. *Escherichia coli* DNA glycosylase Mug: a growth-regulated enzyme required for mutation avoidance in stationary-phase cells. *Mol Microbiol* 2001; 41 (5): 1101-11.

- 22 Mizrahi V, Andersen SJ. DNA repair in *Mycobacterium tuberculosis*. What have we learnt from the genome sequence? *Mol Microbiol* 1998; 29 (6): 1331-9.
- 23 Gilboa R, Zharkov DO, Golan G, Fernandes AS, Gerchman SE, Matz E, *et al.* Structure of formamidopyrimidine-DNA glycosylase covalently complexed to DNA. *J Biol Chem* 2002; 277 (22): 19811-6.
- 24 Tibballs KL, Ambur OH, Alfsnes K, Homberset H, Frye SA, Davidsen T, *et al.* Characterization of the meningococcal DNA glycosylase Fpg involved in base excision repair. *BMC Microbiol* 2009; 9: 7.
- 25 Dizdaroglu M. Base-excision repair of oxidative DNA damage by DNA glycosylases. *Mutat Res* 2005; 591 (1-2): 45-59.
- 26 Schneider S, Schorr S, Carell T. Crystal structure analysis of DNA lesion repair and tolerance mechanisms. *Curr Opin Struct Biol* 2009; 19 (1): 87-95.
- 27 Ropolo M, Degan P, Foresta M, D'Errico M, Lasiglie D, Dogliotti E, *et al.* Complementation of the oxidatively damaged DNA repair defect in Cockayne syndrome A and B cells by *Escherichia coli* formamidopyrimidine DNA glycosylase. *Free Radic Biol Med* 2007; 42 (12): 1807-17.
- 28 Sidorenko VS, Rot MA, Filipenko ML, Nevinsky GA, Zharkov DO. Novel DNA glycosylases from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry (Mosc)* 2008; 73 (4): 442-50.
- 29 Jain R, Kumar P, Varshney U. 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 (Amst)* 2007; 6 (12): 1774-85.
- 30 Olsen I, Balasingham SV, Davidsen T, Debebe E, Rodland EA, van Soolingen D, *et al.* Characterization of the major formamidopyrimidine-DNA glycosylase homolog in *Mycobacterium tuberculosis* and its linkage to variable tandem repeats. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009; 56 (2): 151-61.

Base Excision Repair and the Maintenance of *Mycobacterium* Genome Stability

Jin Hu, Jian-Ping Xie*

(*Institute of Modern Biopharmaceuticals, School of Life Sciences, Southwest University, Chongqing 400715, China*)

Abstract The maintenance of genome stability is the crux for organism survival. Base excision repair (BER) is a major DNA repair pathway. This is particularly important for *Mycobacterium tuberculosis* and other intracellular pathogens. Fpg is the key enzyme in base excision repair. *Mycobacterium* genome comparison revealed that pathogenic *M.tuberculosis* harbor more genes involved in the BER than other mycobacteria. This might implicate that BER is closely related to the intracellular survival and pathogenesis of this bug. This justifies the BER pathway and crucial enzymes as promising targets for novel antibiotics.

Key words DNA repair; base excision repair; formamidopyrimidine-DNA glycosylase; *Mycobacterium tuberculosis*

Received: March 26, 2010 Accepted: August 5, 2010

This work was supported by the National Key Infectious Disease Project (No.2008ZX10003-006, No.2008ZX10003-001) and the Natural Science Foundation Project of CQ CSTC (No.2010BB5002)

*Corresponding author. Tel: 86-23-68367108, E-mail: jianpingxie@fudan@gmail.com