

Ж. А. КЦОЯН, М. С. ГРИГОРЯН

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТЕМНОВОЙ РЕПАРАЦИИ

В статье излагаются сведения о молекулярных механизмах темновой репарации. Подробно освещена роль ферментных групп (эндо-эксонуклеаз, ДНК-полимераз, ДНК-лигаз), участвующих в различных этапах репарации.

За последние годы обнаружены целые ферментные системы, участвующие в ликвидации повреждений в генетическом аппарате клетки и осуществляющие процесс восстановления функциональной полноценности генетических структур как при экзогенном повреждающем воздействии, так и при нормальной жизнедеятельности клетки [2, 5, 10, 11, 29, 46].

Как известно, наиболее распространенный, менее специфический и более сложный процесс восстановления—это процесс темновой репарации, включающий в себя различные типы и способы. Молекулярные механизмы действия темновой репарации разнообразны: одни могут осуществляться только до начала репликации ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты), другие происходят после того, как репликация началась или даже завершилась.

Пополнению наших знаний о молекулярном механизме репарации ДНК способствовал ряд экспериментальных исследований. В 1964 году Сетлоу и Кэрьер описали следующий опыт: культуры бактерий, устойчивых и чувствительных к ультрафиолетовым (УФ) лучам, выращивались на среде, содержащей радиоактивный тимидин— H^3 , облучались УФ-лучами и инкубировались на питательной среде. По мере инкубации штамма В/г содержание димеров тимина убывало в ДНК и нарастало в клеточном содержимом, одновременно восстанавливался синтез ДНК. У радиочувствительного штамма В/s-1 димеры оставались в ДНК, возобновления синтеза не происходило [47]. Авторы предположили, что отделение фрагментов ДНК связано с выщеплением димеров. Позже были получены более прямые данные о механизме «исправления ошибок». Хэневолт и Петтиджон [44] изучали репликацию ДНК одного из радиорезистентных штаммов после облучения УФ-лучами. В качестве метки они использовали химический аналог тимина—5-бромурацил, который инкорпорируется в ДНК при отсутствии в среде тимина. Было установлено, что при репликации ДНК в необлученных клетках включение 5-бромурацила приводит к образованию фрагментов гибридной ДНК, в которой одна нить содержит тимин, а другая, новая—5-бромурацил. Благодаря этому молекулярный вес гибридной ДНК существенно увеличивается, что отражается на расположении

тика в градиенте плотности. Включение 5-бромурацила в облученных УФ бактериях происходило в пострадиационный период до начала репликации, и эта ДНК занимала промежуточное положение между нормальной и гибридными молекулами. Полученный результат можно было объяснить тем, что димеры тимина, возникшие в разных участках молекулы ДНК, были удалены и в «исправленных участках» заменены 5-бромурацилом.

На основании этих экспериментов предложена классическая схема механизма темновой репарации—модель «cut and patch» [29, 44, 47, 48]. Процесс является многоэтапным и осуществляется при участии нескольких ферментов или ферментных систем. По этой схеме, начальный этап репарации — «узнавание ошибки» и выщепление повреждения. Выщепление повреждения есть следствие двух последовательных процессов—инцизии и эксцизии. При инцизии осуществляется разрыв фосфодиэфирной связи вблизи поврежденного участка. В ходе эксцизии повреждение удаляется, расщепляется фосфодиэфирная связь по другую сторону [31, 49]. Каждый из процессов начального этапа репарации осуществляется соответствующими ферментами—эндонуклеазой и экзонуклеазой. Широко распространено мнение о малой специфичности процесса темновой репарации. Универсальность репарационного механизма может быть обусловлена либо наличием широкого набора узкоспецифичных по отношению к конкретным дефектам узнающих ферментов, либо единым ферментом с широкой специфичностью [8]. Удобным объектом для подобного рода исследований оказался *M. lysodeikticus*, так как в экстрактах из этих клеток значительно снижено количество нуклеаз, действующих на немодифицированную ДНК [50]. Было показано, что в *M. lysodeikticus* присутствует эндонуклеаза, гидролизующая фосфодиэфирные связи в УФ облученной ДНК [18], а также эндонуклеазы, действующие на ДНК, обработанную метилметансульфонатом (ММС), и ДНК, обработанную ММС и выдержанную при 50° 1 час [51]. Н. В. Томилиным исследовались свойства фермента УФ-эндонуклеазы и получены следующие данные: в УФ облученной биспиральной ДНК УФ-эндонуклеаза индуцирует разрывы только в той нити, которая содержит димеры (повреждения, возникающие при УФ облучении). Фермент действует также на УФ облученную денатурированную ДНК, и последняя конкурирует с УФ облученной биспиральной ДНК за УФ-эндонуклеазу, т. е. фермент узнает не локальную денатурацию ДНК (изменение вторичной структуры), а собственно димеры [9]. Это важно, так как существует мнение, согласно которому фермент узнает место вырезания не по характеру самого повреждения, а по характеру нарушения им вторичной структуры ДНК; отсюда возможность образования индуцированных мутаций вследствие вырезания не поврежденного, а оппозиционного ему участка с дальнейшим неправильным синтезом в результате нарушенной матрицы [4]. УФ-эндонуклеаза не действует на дефекты структуры ДНК, возникшие при ее обработке гидроксиламином, ММС и рентгеновскими лучами. Локальные, не Уотсон—Криковские спаривания не являются субстратом УФ-эндонуклеазы. Помимо димеров тимина

на, УФ-эндонуклеаза может распознать локальные депуринизации в ДНК, обработанной азотистым ипритом. Поскольку циклобутановые димеры и локальные депуринизации могут приводить к сходным деформациям сахарофосфатных связей, то именно такого рода дефекты могут быть субстратом фермента. Следовательно, избирательность зависит от самой природы субстратной специфичности УФ-эндонуклеазы [9]. Брауном и Гроссманом определены по крайней мере две эндонуклеотические активности в *E. coli*, которые предпочтительно действуют на УФ-облученную ДНК. Эти две активности могут быть разделены фракционированием на фосфоцеллюлозе. Действие их предупреждается предварительной обработкой фотореактивирующим ферментом [15]. Эндонуклеатическая активность по отношению к ДНК, обработанной ММС, принадлежит белку, отличному от УФ-эндонуклеазы, так как он может быть отделен от УФ-эндонуклеазы хроматографией, так же как и активность по отношению к ДНК, поврежденной ионизирующими лучами. Возможно, эта активность, определяемая не УФ-эндонуклеазой, связана с тем же белком и действует на метилированную ДНК. Аналогом такого фермента является эндонуклеаза II *E. coli*, которая действует на ДНК, обработанную ММС, «кислую» ДНК, но неактивна по отношению к УФ-облученной ДНК [41, 51].

Далее, выщепление поврежденного фрагмента сопровождается деградацией ДНК [14, 47]. Пока нет ответа на вопрос, является ли деградация необходимым этапом, или она является лишь сопутствующим «злом». Эта стадия репарации осуществляется при посредстве фермента с экзонуклеазной активностью. Выщепление одного димера сопровождается удалением от 10—30 до сотен нуклеотидов. Пока неизвестно, что останавливает волну деградации. По-видимому, особо важную роль в процессе деградации нуклеиновой кислоты играет экзонуклеаза III (выделена из *E. coli*), которая не требует притока энергии, но нуждается в активации ионами магния. Экзонуклеаза III начинает деградацию от 3→5—концу с высвобождением 5-моонуклеотидов из биспиральной ДНК [30]. Роль экзонуклеазы I в репарационном процессе ДНК не выяснена. Экзонуклеаза II физически связана с ДНК-полимеразой I. Так, Фридберг и Леман [19] частичным протеолизом ДНК-полимеразы I получили два фрагмента. «Малый» фрагмент с молекулярным весом 36000 сохраняет только 5→3 экзонуклеазную активность, но скорость выщепления составляет только 1/10 скорости интактного фермента. Однако скорость повышается при добавлении «большого» фрагмента с молекулярным весом 76000. Экзонуклеаза, для активации которой необходим АТФ, была впервые обнаружена в экстрактах *M. lysodeikticus* [52]. Фермент обладает необычно крупным для нуклеаз размером (молекулярный вес — $4-5 \times 10^5$), зависит от присутствия АТФ (аденозинтрифосфат). Но его роль в процессе репарации спорна, так как, с одной стороны, организмы, недостаточные по этому ферменту, проявляют большую чувствительность к УФ лучам, митомицину С и ММС, с другой стороны, как установлено, репаративный синтез не требует присутствия АТФ [7]. В последнее время появилось мнение об участии АТФ-зависи-

мой экзонуклеазы скорее всего в репликации ДНК, так как этот процесс требует присутствия АТФ.

Имеется большое сходство между АТФ-зависимой экзонуклеазой и АТФ-зависимыми рестрикционными эндонуклеазами [12, 42]. Экзонуклеаза гидролизует АТФ до АДФ и Р и структурально является комплексом с молекулярным весом 350000 [42], состоящим по крайней мере из двух субъединиц, контролируемых генами *hcs В* и *hcs С*. Рестриктаза также является энзиматическим комплексом, имеющим две нуклеазные активности [23].

Причину нормального уровня пострадиационной деградации, вероятно, возможно будет выяснить при исследовании мутантов *hcs⁻* (reckless), у которых наблюдается высокий уровень ее, а также постоянная деградация ДНК при отсутствии облучения, и противоположных им мутантов группы *hcs⁻* называемых cautious, у которых УФ облучение индуцирует лишь незначительную деградацию ДНК [32, 33].

Собственно восстановление целостности ДНК начинается с репаративного синтеза ДНК. Осуществляется синтез деградированного участка использованием комплементарной нити в качестве матрицы. Репаративный синтез осуществляют ферменты с ДНК-полимеразной активностью—ДНК-полимераза I или фермент Корнберга. Долгое время думали, что это и есть фермент, который осуществляет вегетативную репликацию ДНК. Но позже были выявлены мутанты *pol A*, дефицитные по ДНК-полимеразе I, но с нормальным ростом. Однако эти мутанты обладают высокой чувствительностью к УФ, рентгеновским лучам, другим мутагенным агентам, высокой частотой хромосомных аббераций [38]. Данные, приведенные Оказаки, Арисава, Суджино, показывают, что отсутствие ДНК-полимеразы I обуславливает понижение скорости воссоединения заново реплицированной ДНК более чем в 10 раз. Одним из возможных объяснений, предложенных авторами, является следующее: ДНК-полимераза I в норме заполняет проблемы, которые могут существовать между короткими цепями ДНК, синтезируемыми репликативным комплексом (при прерывистой репликации) [6, 43]. В свете новых данных понятно различие между реакцией под действием этого фермента и реакцией вегетативной репликации. Так, число оборотов в реакции вегетативной репликации—порядка 10^6 1/мин, а ДНК-полимераза I *in vitro* обнаружила число оборотов 10^4 1/мин. Другая характерная черта этого фермента в том, что он хорошо ведет синтез по однонитевой ДНК, дополняя ее до двойной спирали. Это как раз то, что требуется для репарационной полимеразы, которая всегда дополняет недостающие отрезки нитей, используя вторую нить как матрицу, присоединяет 5-нуклеозидфосфаты к 3-гидроксилу, дезоксирибозы. В настоящее время, таким образом, выяснено, что ДНК-полимераза I—репаративный фермент, заполняющий пробелы [1]. Интересная работа по выяснению матричной активности для ДНК-полимеразы I *E. coli* была проделана Маркусом, Модаком, Кавалиери [40]. При этом оказалось, что эта ДНК-полимераза I может использовать РНК (вируса птичьего миелобластома) как матрицу, продуцируя комплементарную ДНК в присутствии ионов

магния или марганца. При этом затравка олиго(дТ)₁₀ повышает матричную активность РНК. Это можно объяснить следующим образом: на матричной РНК в некоторых участках имеется последовательность остатков аденина, с которыми соединяется олиго(дТ)₁₀ при помощи водородных связей, образуя точки инициации синтеза ДНК. Установлено также, что при использовании различных гомополимер—олигомерных затравок фермент при нагревании проявляет различную степень инактивации, благодаря чему было сделано заключение, что связывание ДНК-полимеразы с различными матрицами-затравками вызывает конформационные изменения в ферменте, которые зависят от типа матричной связи, или что многие, если не все ДНК-полимеразы имеют различные подучастки (subsites) для различных матриц [35, 40].

ДНК-полимераза II была выделена из клеточной мембраны штамма *E. coli* pol A (было выгодно использовать клетки, в которых отсутствует ДНК-полимераза I) с помощью неионного детергента и очищена на колонке с фосфоцеллюлозой. Ее молекулярный вес—в пределах 60000—90000, фермент содержит—SH группы. Корнберг и Гефтер [36] очистили фермент до гомогенности и определили максимальную активность в присутствии всех четырех дезоксирибонуклеозидфосфатов, ионов магния и аммония и нативной ДНК. Был выделен мутант *E. coli*, дефективный по активности ДНК-полимеразы II [21, 28]. Мутированная бактерия, а также все фаги, R-факторы и F-факторы в бактерии нормально росли. Чувствительность мутанта к УФ лучам и алкилирующим агентам в питательной среде была такая же, как и у дикого типа, что указывает на ее небольшую роль в процессе репарации. Маскер и Хэневолт [39] исследовали штаммы *E. coli*, дефектные по ДНК-полимеразам I и III, и показали, что в данном случае именно ДНК-полимераза II ответственна за репаративный синтез и что она способна заполнять пробел длиной свыше 100 нуклеотидов. Таким образом, этот фермент участвует как в репликации, так и в репарации ДНК.

ДНК-полимераза III отделена от ДНК-полимеразы II хроматографией на фосфоцеллюлозе. Она также локализована в мембране. Ее молекулярный вес—приблизительно 150000, содержит—SH группы. ДНК-полимераза III участвует в одной из стадий вегетативной репликации хромосомы [36]. Были обнаружены мутанты, характеризующиеся инактивированной ДНК-полимеразой III [52]. Они оказались также дефектными по вегетативному синтезу ДНК. Янг и Смит [54] показали участие ДНК-полимеразы III в процессах репаративного синтеза в мутанте *E. coli* pol AI (недостаточный по ДНК-полимеразе I), где основную ответственность за восстановительный синтез несет ДНК-полимераза III.

Уикнером, Корнбергом и другими [53] обнаружена новая форма ДНК-полимеразы III, обозначенная Pol III, она была очищена до гомогенности из *E. coli*. ДНК-полимераза III* (Pol III*) и ДНК-полимераза III разделяются посредством гель-фильтрации. Pol III* использует дуплексную матрицу, содержащую короткие расщелины, обладает теми же каталитическими свойствами, что и ДНК-полимераза III. Однако Pol III* способна реплицировать одностранные матрицы, так же, как и

гомополимерные цепи и вирионные кольца, если ее снабдить спермидином, затравочным фрагментом и новым протеином, обозначенным как *Sorol III**. Последний, очищенный до гомогенности, не имеет известной ферментативной активности и поддерживает синтез ДНК *Pol III**-ой, но не ДНК-полимеразами I, II и III [53].

Гурвитц и Уикнер [34] обнаружили, что реакция, катализируемая ДНК-полимеразой III, включает, по крайней мере, два дополнительных фактора белковой природы — фактор I и II. Фактор I был наистро отделен от ДНК-полимеразы III и фактора II, имеет молекулярный вес приблизительно 90000, не обладает другой активностью помимо стимуляции инкорпорации дНМФ (дезоксирибонуклеозидмонофосфат). Фактор II не удалось отчетливо отделить от ДНК-полимеразы III. Подобно ДНК-полимеразе III, он обладает молекулярным весом 150000 и также N-этилмалеинид чувствителен [34]. Авторы предположили, что соединение фактора II и ДНК-полимеразы III может отражать их функциональное взаимодействие для проявления активности, а не их физическую идентичность. Они считают, что фактор I эквивалентен кополимеразе III*, а фактор II плюс ДНК-полимераза III эквивалентен ДНК-полимеразе III* (при нагревании ДНК-полимераза III* превращается в ДНК-полимеразу III).

Завершающий этап репарации (этап воссоединения) — образование фосфодиэфирной связи между 3'-ОН концом новосинтезированного участка и 5'-фосфорильным концом цепи ДНК. Этот процесс осуществляется ферментом ДНК-лигазой (полнуклеотидлигаза, соединяющий фермент, силаза) [20, 22]. Для ДНК-лигазы, выделенной из *E. coli*, кофактором реакции является НАД (никотинамиддинуклеотид), для лигазы, выделенной из клеток животного происхождения, кофактором реакции является АТФ. Так, Газиев и другие [3] выделили ДНК-лигазу из хроматина клеток костного мозга кролика и показали, что она находится в хроматине в виде активного аденилатного комплекса лигаза-АМФ (аденозинмонофосфат).

Механизм лигазной реакции описывается следующим образом [25, 37]. Синтез фосфодиэфирных связей в разрезанной биспиральной ДНК осуществляется тремя последовательными реакциями: I-аденилизация фермента при помощи НАД с сопутствующим высвобождением НМН (никотинмононуклеотид). Происходит присоединение аденилфосфата НАД к ε-аминогруппе лизина фермента. II-адениловая группа затем переносится от фермента к 5-фосфорильному концу разрыва, образуя новую пирофосфатную связь. III—5-фосфат ДНК (активированный) атакуется 3-гидроксильной группой, образуется фосфодиэфирная связь и выделяется АМФ. Более ранние исследования показали, что адениловая группа ковалентно связывается с ферментом, так как комплекс может быть выделен кислотным осаждением или зонным центрифугированием в градиенте сахарозы высокой ионной силы. Кислотная неустойчивость и щелочная стабильность комплекса показывают, что нуклеотид связан с ферментом фосфоамидной связью. Для процесса воссоединения также

необходимо присутствие ионов магния, которые, как предполагается, делают атом фосфора более чувствительным к нуклеофильной атаке [3а].

Показано, что в пострadiaционный период происходит резкое повышение ДНК-лигазной активности, причем это повышение осуществляется за счет увеличения синтеза фермента *de novo* в облученных клетках. Вероятно, в облученной клетке происходит активация и других ферментов, необходимых для репарации ДНК. Повышение уровня ДНК-лигазы в облученной клетке может способствовать как связыванию 5'-PO₄ и 3'-ОН концов полинуклеотидных цепей, которые нуждаются в эксцизионной очистке от дефектов, так и нормальному завершению репаративного синтеза. Довольно точно определены также генетические локусы, контролирующие синтез этого фермента [3, 17, 24].

Помимо вышеописанной модели «cut and patch» (или выщепление и замещение) Хэневолт и Хейнес предложили и вторую альтернативную модель — «patch and cut» — модель с «вклейкой и выдиркой» [26, 27]. Согласно этой схеме, в клетке существует ферментативный комплекс, который перемещается вдоль каждой одиночной нити ДНК в направлении 3'→5'. Продвигаясь по участку, содержащему ошибку, комплекс производит разрыв одной цепи ДНК около дефектных оснований. При этом освобождается 3-гидроксильный конец, инициирующий немедленную репаративную репликацию. Отторгнутый с 3-гидроксильного конца, сегмент удаляется (деградация). Таким образом, предполагается, что деградация и репаративный синтез ДНК осуществляются одновременно (схема Хейнеса). С этой схемой согласуются данные о начале репликации (включение 5-бром урацила) немедленно после помещения облученных клеток в условия восстановления [27].

Выбор между этими двумя схемами несколько затруднен ввиду того, что последовательность и координация деградации и репаративного синтеза еще не установлены.

Пострепликативная репарация. В настоящее время имеются данные подтверждающие предположение о том, что темновая репарация может осуществляться путем медленной полимеризации вновь строящейся в обход димера молекулы ДНК [13]. Это явление кажется правдоподобным, поскольку *in vitro* показана матричная активность УФ-облученной ДНК. Рапп и Говард-Фландерс [45] изучали включение Н³-тимидина в ДНК штамма *E. coli* K12 *uvr* A6, дефектного по выщеплению димеров в течение пострadiaционной инкубации УФ облученных клеток. Было показано, что молекулярный вес ДНК УФ облученного штамма непосредственно после облучения одинаков с молекулярным весом необлученной ДНК, что указывает на наличие димеров в ДНК — одиночные разрывы не образовывались. Однако оказалось, что у УФ облученного штамма *uvr* A6 через 10 мин после инкубации была малая скорость седиментации в градиенте щелочной сахарозы в отличие от необлученной, контрольной ДНК, а уже через 60 мин она была близка к контролю. Авторы полагают, что первоначальная малая скорость седиментации указывает на наличие брешей в ДНК, которые в последующем заполняются, и поэтому скорость седиментации доходит до контрольной. Пред-

полагается следующий механизм пострепликативной репарации: репликация ДНК останавливается у димера и возобновляется с некоторым запозданием по другую сторону от него, оставляя пробел. Заполнение пробелов и восстановление непрерывности дочерней ДНК, по мнению Рапп и Говард-Фландерс [16], не происходит в результате случайного включения оснований. Такому механизму противоречит относительно невысокая частота мутаций. Предполагается, что заполнение пробелов осуществляется при рекомбинации между сестринскими дуплексами. При этом должна возникнуть по крайней мере одна полноценная нить ДНК. В представлениях о механизме пострепликативной репарации многое еще остается гипотетичным, однако с его помощью можно легко объяснить сохранение димеров на протяжении нескольких циклов репликации.

Выяснению роли репарирующих ферментных систем как при генетических процессах рекомбинации, трансдукции, трансформации, рестрикции, так и при нормальной жизнедеятельности клетки, вероятно, будут способствовать работы на модельных бесклеточных системах, составленных из чистых, выделенных ферментов.

Институт экспериментальной
биологии АН АрмССР

Поступило 21.IV.1975 г.

Ժ. Ա. ԿՑՈՅԱՆ, Մ. Ս. ԴՐԻԳՈՐՅԱՆ

ՄԹՆԱՅԻՆ ՌԵՊԱՐԱՅԻԱՅԻ ՄՈԼԵԿՈՒԼՅԱՐ ՄԵՆԱՆԻԶՄՆԵՐԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հողվածում շարադրված են որոշ տվյալներ մթնային ռեպարացիայի մոլեկուլյար մեխանիզմների բացահայտման մասին:

Մանրամասն լուսաբանված է ռեպարացիայի պրոցեսի տարբեր էտապներում մասնակցող ֆերմենտային խմբերի (էկզո-, էնդոնուկլեազներ, ԴՆԹ-պոլիմերազներ, լիգազներ) դերը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бреслер С. Е. Молекулярная биология. 235, Л., 1973.
2. Вальдштейн Э. А. Пострадиационная репарация. Атомиздат, М., 1970.
3. Газиев А. И., Фоменко Л. А., Сухоручкина Л. В., Кузин А. М. Молекулярная биология, 7, 5, 701, 1973.
4. Дубинин Н. П. Сб. Молекулярные механизмы генетических процессов, 5, М., 1972.
5. Жестяников В. Д. Восстановление и радиорезистентность клетки, 186, Л., 1968.
6. Ингрем В. В кн. Биосинтез макромолекул, 82, М., 1975.
7. Калинина Н. А., Честухина А. В., Прозоров А. А., Шемякин М. Ф. Молекулярная биология, 4, 7, 491, 1973.
8. Томилин Н. В. Молекулярная биология, 4, 8, 557, 1974.
9. Томилин Н. В. Автореф. канд. дисс., Л., 1972.
10. Фодор И. Успехи соврем. биологии, 71, 3, 331, 1971.
11. Хесин Р. Б. Сб. Вопросы молекулярной генетики и генетики микроорганизмов, 5, М., 1968.

12. *Barbour S. D., Clark A. G.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 65, 955, 1970.
13. *Boellum F. G., Setlow R. B.* Biochem. Biophys. acta. 3, 599, 1963.
14. *Boyce R. P., Howard-Flanders P.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 51, 293, 1964.
15. *Braun A., Grossman L.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 71, 1838, 1974.
16. *Bridges B. A., Munson R. G.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 30, 620, 1968.
17. *Bruce E. K., Modrich P. and Lehman Y. R.* J. Molec. Biolog. 77, 519, 1973.
18. *Carrier W. L., Setlow R. B.* J. Bacteriol., 102, 178, 1970.
19. *Friedberg E. C., Lehman Y. R.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 58, 1, 230, 1974.
20. *Gefter M. L. et al.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 58, 240, 1967.
21. *Gefter M. L., Hirota Y., Kornberg T., Wechsler G. A. and Barnoux C.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 68, 12, 3150, 1971.
22. *Gellert M.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 57, 148, 1967.
23. *Goldmark P., Linn S.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 67, 434, 1970.
24. *Gottesman M. M., Hicks M. L., Gellert M. G.* Molec. Biolog. 77, 531, 1973.
25. *Gumport R. Y., Lehman Y. R.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 68, 10, 2559, 1971.
26. *Hanawalt P. C., Haynes R. H.* Scientif. Americ. 216, 2, 36, 1967.
27. *Haynes R. H.* Rad. Res. suppl. 6, 1, 1966.
28. *Hirota Y., Gefter M. and Mlndich L.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 69, 3238, 1972.
29. *Howard-Flanders P.* Annuel. Rev. Biochem. 37, 175, 1968.
30. *Howard-Flanders P., Jupan J.* Genetics, 40, 256, 1965.
31. *Howard-Flanders P., Boyce R.* Radiat. Res. suppl. 6, 156, 1966.
32. *Howard-Flanders P., Theriot L.* Genetics, 53, 1137, 1966.
33. *Horii Z., Suruki K.* Photochem. Photobid. 8, 93, 1968.
34. *Hurwitz G., Wickner S.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 71, 1, 6, 1974.
35. *Karkas G. D., Stavrianopoulos G. G., Chargaff E.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 69, 398, 1972.
36. *Kornberg T. and Gefter M. L.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 64, 761, 1971.
37. *Lobban P. E. and Raiser A. D. G.* Molec. Biolog., 78, 453, 1973.
38. *Lucia P. de, Cairns G.* Nature, 224, 1165, 1969.
39. *Masker W. E., Hanawalt P. C., Smith R. C.* Nature; New Biolog., 244, 138, 242, 1973.
40. *Modak M. G., Markus S. L. and Cavalieri L. T.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 56, 2, 302, 1974.
41. *Nakayama H., Okubo S. and Takagi Y.* Biochem. Biophys. Acta, 228, 67, 1971.
42. *Oishi M.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 64, 1292, 1969.
43. *Okaraki R., Arisawa M. and Sugino A.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 68, 12, 2954, 1971.
44. *Pettijohn D., Hanawalt P. C. G.* Molec. Biolog., 9, 2, 395, 1964.
45. *Rupp W. D., Howard-Flandess P. G.* Molec. Biolog., 31, 2, 291, 1968.
46. *Setlow R. B. et al.,* Science, 142, 1464, 1963.
47. *Setlow R. B., Corrier W. L.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 51, 2, 226, 1964.
48. *Setlow R. B., Setlow G. K.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 48, 6, 1250, 1962.
49. *Shimada K., Takagi J.* Biochem. Biophys. acta, 145, 763, 1967.
50. *Strauss B. S.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 48, 1640, 1962.
51. *Strauss B. S., Robbins M.* Biochem. Biophys. acta. 161, 68, 1968.
52. *Tomlin N. V.* Molec. gen. Genetics., 129, 97, 1974.
53. *Wlekner W., Scheckman R., Gelder K., Kornberg A.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 70, 1764, 1973.
54. *Youngs E. T., Smith R. C.* Nature: New Biolog., 244, 138, 240, 1973.