



## 极端嗜热古菌 8oxoG DNA 糖苷酶的研究进展

吴颖<sup>1</sup>, 陈鸿迅<sup>1</sup>, 张立奎<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>扬州大学环境科学与工程学院海洋科学研究所, 江苏 扬州 225127

<sup>2</sup>扬州大学广陵学院, 江苏 扬州 225128

**摘要:** 7,8-二氢-8-氧鸟嘌呤(7,8-dihydro-8-oxoguanine, 8oxoG)是一种常见的 DNA 损伤碱基。由于 8oxoG 能够与腺嘌呤配对, 在 DNA 中的 8oxoG 被修复之前进行复制, DNA 将会产生 GC→TA 的突变, 从而造成基因组的不稳定。目前, 碱基切除修复(Base excision repair, BER)是修复 DNA 中 8oxoG 的经典途径, 其中 8oxoG DNA 糖苷酶(8-oxoguanine DNA glycosylases, OGG)是启动 BER 途径的关键酶。研究发现, OGG 能够识别和切除 DNA 中的 8oxoG, 从而阻止细胞内 GC→TA 突变的积累。目前, OGG 分为 3 个家族: OGG1、OGG2 和 AGOG (archaeal 8oxoG DNA glycosylase), 广泛分布于细菌、古菌和真核生物。古菌基因组的序列表明, 它们至少编码一种 OGG。目前, 对源自细菌和真核生物的 OGG 已进行了大量的研究, 但是关于极端嗜热古菌 OGG 的研究相对较少, 尚处于初期阶段。本文综述了极端嗜热古菌 OGG 的研究进展, 并对今后的研究提出了展望。

**关键词:** 极端嗜热古菌, 8oxoG DNA 糖苷酶, 碱基切除修复

20 世纪 90 年代, Woese 等人提出了三域学说, 将古菌放在了与细菌和真核生物同等的分类地位, 从而把生命划分为真核生物、细菌和古菌<sup>[1]</sup>。随着宏基因组学和单细胞基因组技术的运用, 人们发现古菌广泛地分布在自然界的各类环境中。目前, 古菌分为 4 个超家族: TACK (*Thaumarchaeota*、*Aigarchaeota*、*Crenarchaeota* 和 *Korarchaeota*)、Asgard (*Lokiarchaeota*、*Thorarchaeota*、*Heimdallarchaeota* 和 *Odinarchaeota*)、DPANN

(*Diapherotrites*、*Parvarchaeota*、*Aenigmarchaeota*、*Nanohaloarchaeota* 和 *Nanoarchaeota*) 和 *Euryarchaeota*<sup>[2]</sup>。新发现的古菌改变了生命系统发育树, 扩展了人们对其多样性的认识。古菌细胞内蕴藏着大量未知的生物学过程和功能, 它们不仅是研究生命基本规律、极限适应能力、生命起源与演化等的重要研究对象, 还有着不可估量的生物技术开发前景。因此, 开展古菌的研究具有重要的科学意义和应用价值。

基金项目: 江苏省自然科学基金(BK20191219); 扬州大学中青年学术带头人项目; 扬州大学大学生科技创新项目(X20190523)

\*通信作者。Tel: +86-514-89795882; E-mail: lkzhang@yzu.edu.cn

收稿日期: 2020-04-05; 修回日期: 2020-05-20; 网络出版日期: 2020-08-07

基因组 DNA 中碱基很容易受到活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 的攻击使之变成损伤碱基, 进而影响到基因组的完整性和稳定性, 并可能进一步导致疾病的发生<sup>[3-4]</sup>。在 ROS 引起损伤类型中, 8oxoG 是最为常见的 DNA 氧化性损伤碱基, 主要通过鸟嘌呤碱基的氧化所产生 (图 1-A)<sup>[5]</sup>。研究发现, 每一个哺乳动物细胞中每天会产生约 100000 个 8oxoG<sup>[6]</sup>。通常, 8oxoG 具有两种构象 (图 1-B): 一种是反式构象, 能够与胞嘧啶形成 Watson-Crick 配对 (8oxoG:C); 另一种是顺式构象, 能够与腺嘌呤形成 Hoogsteen 配对 (8oxoG:A)<sup>[7]</sup>。如果 8oxoG 形成 8oxoG:A 配对, 经过复制后, 将会形成 A:T 配对, 从而引起 GC→TA 突变 (图 1-C)<sup>[8]</sup>。另一方面, DNA 聚合酶在 DNA 中腺嘌呤对应的位置掺入 8oxodGTP (由 dGTP 氧化产生), 经过一轮复制后, 会导致 AT→CG 突

变<sup>[9]</sup>。因此, 8oxoG 会影响细胞基因组的稳定性和完整性, 进而对细胞是有害的。

为了修复 DNA 中的 8oxoG, 细胞已经演化出碱基切除修复途径 (Base excision repair, BER)<sup>[10]</sup>。研究发现, 8oxoG DNA 糖苷酶 (8-oxoguanine DNA glycosylases, OGG) 为 BER 途径中的第一个酶, 其广泛分布在细菌、古菌和真核生物<sup>[11]</sup>。最新的研究发现, OGG 在控制肝脏的糖异生、检测基因组的氧化损伤、疾病诊断等方面起着重要作用<sup>[4,12-13]</sup>。无论是源自细菌、真核生物还是古菌的 OGG 均为双功能酶, 即具有 DNA 糖苷酶活性和 AP (apurinic/aprimidinic) 裂合酶活性。双功能 OGG 作用于含有 8oxoG 的 DNA 的催化机理如图 2 所示<sup>[14]</sup>: 首先 OGG 利用 DNA 糖苷酶活性切割 8oxoG 与 DNA 脱氧核糖之间的 N-C 糖苷键, 去除 DNA 中的 8oxoG, 形成 AP 位点, 进而形成 Schiff

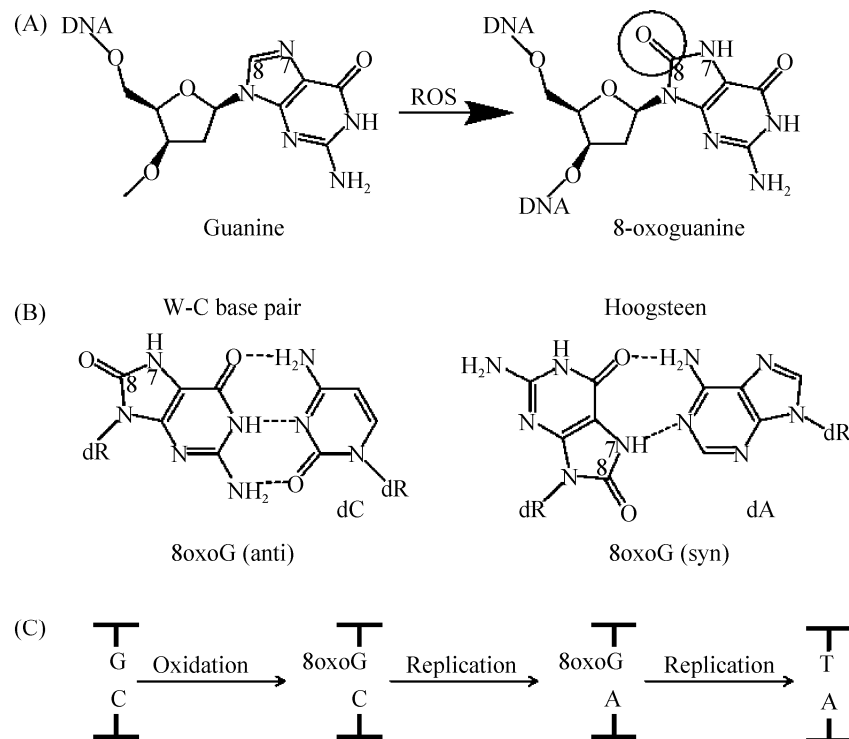


图 1. 8oxoG 的形成、配对及其引起的 GC 到 TA 突变<sup>[7-8]</sup>

Figure 1. Formation (A) and pairing (B) of 8oxoG and GC to TA mutations (C) caused by 8oxoG<sup>[7-8]</sup>.

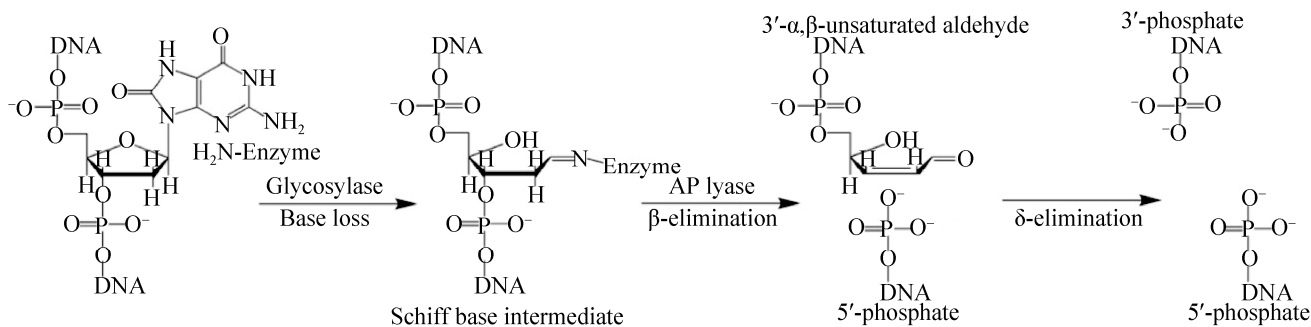


图 2. 双功能 OGG 的催化机理<sup>[14]</sup>

Figure 2. Catalytic mechanism of a bifunctional OGG. The figure was adapted from<sup>[14]</sup>.

碱基中间体；然后利用其 AP 裂合酶活性，OGG 在 AP 位点处切割 DNA 的 3'-5'磷酸二酯键，通过  $\beta$ -消除反应，产生带有 3'- $\alpha,\beta$ -不饱和醛和 5'-磷酸的缺口 DNA，或者通过  $\beta$ -和  $\delta$ -消除反应，产生带有 3'-磷酸和 5'-磷酸的缺口 DNA<sup>[15-16]</sup>。

古菌在 DNA 复制和 DNA 修复方面类似于真核生物，是真核生物 DNA 复制和 DNA 修复理想的简化版本。高温环境加快了 DNA 中碱基的自发水解和氧化，造成 DNA 的损伤。因此，极端嗜热古菌基因组面临着高温环境所带来的严峻挑战。但是，极端嗜热古菌与常温微生物具有相似的突变频率<sup>[17]</sup>，这暗示着前者具有较强的 DNA 修复能力。极端嗜热古菌基因组显示，它们均编码 OGG。目前，对于细菌和真核生物的 OGG 已经进行了大量的研究，但是极端嗜热古菌 OGG 的研究相对较少。本文总结了极端嗜热古菌 OGG 的研究进展，并对今后的研究进行了一些展望。

## 1 8oxoG DNA 糖苷酶的分类

在细菌中，负责去除 DNA 中 8oxoG 的 DNA 糖苷酶为甲酰胺基嘧啶-DNA 糖基化酶 (formamidopyrimidine-DNA glycosylase, Fpg)。研究发现，Fpg 切割含有 8oxoG:C 配对的 dsDNA，

通过  $\beta,\delta$ -消除反应产生带有 3'-磷酸和 5'-磷酸的缺口 DNA<sup>[18]</sup>。而在真核生物、古菌和少数细菌中，识别和切除 8oxoG 的 DNA 糖苷酶为 OGG。大多数真核生物和古菌的 OGG 切割含有 8oxoG:C 配对的 dsDNA，并通过  $\beta$ -消除反应产生带有 3'- $\alpha,\beta$ -不饱和醛和 5'-磷酸的缺口 DNA。目前，OGG 分为 3 个家族：OGG1、OGG2 和 AGOG (archaeal GO glycosylase)<sup>[18]</sup>。表 1 总结了 3 个家族 OGG 的异同点。氨基酸序列比对和晶体结构显示，FpG 和 OGG 成员均具有螺旋-发夹-螺旋 (helix-hairpin-helix, HhH) 结构，属于 HhH-GPD (a glycine/proline-rich sequence followed by an absolutely conserved aspartate, 富含甘氨酸/脯氨酸和高度保守的天冬氨酸序列) 超家族<sup>[18]</sup>。

OGG1 家族成员最多，包括已研究清楚的人类 OGG1 (h-OGG1)<sup>[19-26]</sup>和细菌 *Clostridium acetobutylicum* OGG1 (Cac-OGG)<sup>[27]</sup>。尽管 OGG1 成员之间大小不同，但是它们具有相似的空间结构，该结构由 3 个结构域组成。OGG2 家族成员主要包括源自古菌和少数细菌的糖苷酶，例如 *Methanococcus jannaschii* OGG (Mja-OGG)<sup>[28]</sup>、*Sulfolobus solfataricus* OGG (Sso-OGG)<sup>[29]</sup>、*Archaeoglobus fulgidus* OGG (Afu-OGG)<sup>[30]</sup>、

表 1. 三个家族 OGG 的比较

Table 1. Comparison of OGGs from three families

Family	OGG1	OGG2	AGOG
Member source	Bacteria and eukaryotes	Archaea and bacteria	Archaea
Number of conserved motifs	3	2	2
Amino acid sequence similarity	Low	Low	Low
Member size	Major difference	Constant	Minor difference
HhH motif	Yes	Yes	Yes <sup>a</sup>
Crystal structure	Similar	Similar	Similar
Catalytic mechanism	Same	Same	Same

<sup>a</sup>: AGOG has a distinct HhH motif from OGG1 and OGG2.

*Thermoplasma volcanium* OGG (Tvo-OGG)<sup>[31]</sup>和细菌 *Thermotoga maritima* OGG (Tma-OGG)<sup>[32]</sup>。在空间结构方面, OGG2 酶不同于 OGG1, 只具有 2 个结构域, 缺少 OGG1 酶的 A-结构域。另外, OGG2 家族成员大小恒定(约 207 氨基酸), 并且对 DNA 底物的严谨性比 OGG1 成员更低。

作为第三个家族, AGOG 成员只源自于古菌。目前, 已报道的 AGOG 只有 3 个, 分别是: *Pyrobaculum aerophilum* OGG (Pae-OGG)<sup>[33]</sup>、*Thermococcus gammatolerans* (Tga-OGG)<sup>[34]</sup> 和 *Thermococcus kodakarensi* OGG (Tko-AGOG)<sup>[14]</sup>。尽管 AGOG 具有与 OGG2 相似的结构域, 但是它们的 HhH 结构域与 OGG1 和 OGG2 家族的 HhH 结构域不同。

除了具有 HhH 结构域的核心序列之外, 3 个 OGG 家族成员中氨基酸序列的相似性非常低<sup>[18]</sup>, 例如, OGG2 酶与 OGG1 酶的氨基酸序列相似性只有 13%–19%。甚至 OGG1 成员之间的氨基酸序列相似性也非常低, 比如 Cac-OGG1 与 h-OGG1 只具有 28%氨基酸序列的等同性。尽管 OGG 存在氨基酸序列的差异性, 但是它们具有相似的空间结构、保守的催化位点和相似的活性中心, 这都暗示着它们具有相同的催化机理。

## 2 极端嗜热古菌 8oxoG DNA 糖苷酶

如前文所述, 源自于极端嗜热古菌的 8oxoG DNA 糖苷酶分别属于 OGG2 家族和 AGOG 家族, 它们在氨基酸组成和 HhH 结构等方面存在明显差异。第一个被报道的古菌 OGG 源自极端嗜热古菌 *M. jannaschii*, 属于 OGG2 家族<sup>[28]</sup>。Mja-OGG 与酵母菌 OGG1 (y-OGG1)和 h-OGG1 在氨基酸序列方面具有非常低的相似性。Mja-OGG 具有 DNA 糖苷酶和 DNA 裂合酶的活性, 并且表现出对含有 8oxoG:C 配对的 DNA 非常强的偏好性, 这不同于真核生物的 OGG<sup>[28]</sup>。突变分析结果表明, Mja-OGG 突变体 K129S 失去了切割 DNA 的活性。序列比对结果显示, Mja-OGG 中的 K129 对应 y-OGG1 中的 K241。研究发现, y-OGG1 中的 K241 能够与 DNA 中的糖形成 Schiff 碱基, 它是该酶发挥裂合酶活性所必需的<sup>[35]</sup>。因此, Mja-OGG 中的 K129 是该酶的关键氨基酸残基之一。

Faucher 等解析了 Mja-OGG 和 Sso-OGG 的晶体结构<sup>[29]</sup>。通过与 OGG1 和 AGOG 空间结构比较, 可以推测 Mja-OGG 中 C 末端的 K207 是该酶区分 G 和 8oxoG 的关键氨基酸残基, 后续的突变分析结果证实了这一推测。另外, Faucher 等还解析了 Mja-OGG 与含有 8oxoG 的 DNA 形成复合物的晶

体结构<sup>[36]</sup>, 进一步显示了该酶的 K207 是 OGG2 家族成员中保守的氨基酸残基, 具有识别 8oxoG 的功能。此外, 该复合物的晶体结构还揭示了该酶通过构象变化结合 DNA, 这与 OGG1 酶结合 DNA 的方式相似。目前, Sso-OGG 的生化性质和催化机理尚未被研究。

源自极端嗜热古菌 *A. fulgidus* 的 OGG 也是双功能酶, 即具有 DNA 糖苷酶和 AP 裂合酶的活性。该酶的最适 pH 为 8.5, 最适温度为 60 °C, 不能耐受 80 °C, 但是能够耐受 500 mmol/L 的盐<sup>[30]</sup>。进一步的生化性质研究表明, Afu-OGG 能够有效地切割含有 8oxoG:C 和 8oxoG:G 配对的 DNA, 但是对于含有 8-oxoG:T 和 8oxoG:A 配对的 DNA 的切割效率非常低。尽管 Afu-OGG 对含有 8oxoG 的 DNA 的切割催化机理与 h-OGG1 相似, 但是该酶识别 8oxoG 的机制和对底物的专一性不同于 h-OGG1。

嗜酸热古菌 *T. volcanium* 的 OGG 与 Mja-OGG 和 Sso-OGG 序列同源性较高。生化性质的研究表明, Tvo-OGG 的最适反应 pH 为 7.5, 其最适反应温度为 60 °C<sup>[31]</sup>。该酶也是具有 DNA 糖苷酶活性和 AP 裂合酶活性的双功能酶, 切割含有 8oxoG 的 DNA。但是, Tvo-OGG 不能切除尿嘧啶:G 配对中的尿嘧啶和 T:G 配对中的 T。

极端嗜热古菌 *P. aerophilum* 的 OGG 也属于 AGOG 家族, 能够有效地切除 DNA 双链和单链中的 8oxoG<sup>[33]</sup>。Lingaraju 等解析了 Pae-AGOG 和该酶与 8oxoG 形成复合物的晶体结构<sup>[37]</sup>。尽管 Pae-AGOG 具有 OGG 中保守的 HhH 结构域, 但是该酶的 HhH 结构不同于其他 OGG 的 HhH 结构, 这暗示着该酶作用于 DNA 的方式不同于其他 OGG。Pae-AGOG 通过氢键和碱基堆积力识别 8oxoG, 这不同于 h-OGG1, 但是两者可能具有相似的催化机理。

突变分析的结果表明, Pae-AGOG 中的 W222、W69、K147、D218 和 N31 是该酶识别 8oxoG 的关键氨基酸残基, 而 K140 和 D172 参与该酶切除 8oxoG (图 3)<sup>[38]</sup>。另外, Pae-AGOG 突变体 D172Q 失去了切割活性, 而对应的 h-OGG1 突变体仍具有切割活性。进一步的研究发现, Pae-AGOG 突变体 K140Q、D172N 和 D172Q 结合含有 8oxoG 的 ssDNA 比结合含有 8oxoG:C 配对的 dsDNA 具有更高的亲和力。因此, Pae-AGOG 具有独特的 HhH 结构, 暗示着该酶具有不同于其他 OGG 的功能。

作为超嗜热古菌的模式生物<sup>[39]</sup>, 极端嗜热古菌 *T. kodakarensis* OGG 的催化机理、动力学和底物专一性最近也得到了研究<sup>[14]</sup>。最新的研究表明, Tko-AGOG 是极端嗜热古菌 *T. kodakarensis* 细胞中重要的 OGG, 但是其并非为细胞所必需的<sup>[14]</sup>。另外, Tko-AGOG 介导的完整 BER 途径得到了阐明, 即在 Tko-AGOG、AP 核酸内切酶、DNA 聚

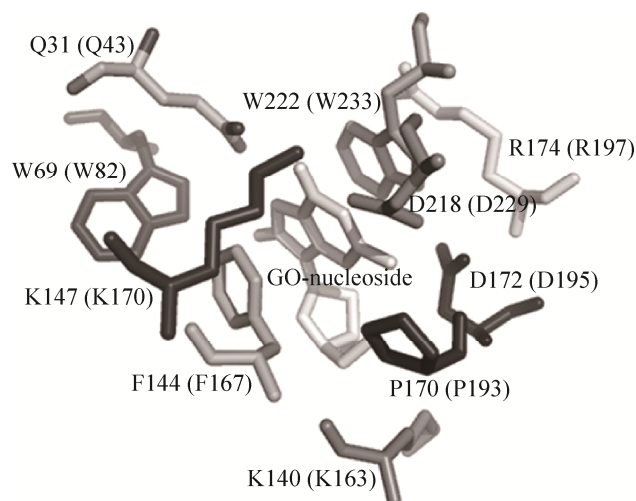


图 3. Pae-AGOG 中与 8oxoG 相互作用的氨基酸残基<sup>[37]</sup>  
Figure 3. Amino acid residues of Pae-AGOG that could interact with GO<sup>[37]</sup>. The corresponding amino acids of Tga-AGOG are shown in the parenthesis. GO: 8oxoG.

合酶 B 和 DNA 连接酶的作用下修复 DNA 中的 8oxoG<sup>[14]</sup>。

### 3 极端嗜热耐辐射古菌 *T. gammatolerans* 8oxoG DNA 糖苷酶

极端嗜热耐辐射古菌 *T. gammatolerans* 分离于加利福尼亚湾的热液口，其最适生长温度为 88 °C，最适生长 pH 为 6.0<sup>[40]</sup>。研究发现，古菌 *T. gammatolerans* 能够耐受 5.0 kGy 剂量的  $\gamma$  辐射，是迄今为止最耐辐射的古菌<sup>[40]</sup>。目前，关于耐辐射古菌 DNA 修复机制的研究越来越多<sup>[41]</sup>，但是对古菌 *T. gammatolerans* DNA 修复机制仍然知之甚少。*T. gammatolerans* 的基因组测序已完成，其 G+C 含量为 51.3%<sup>[42]</sup>，编码一种古菌 8oxoG DNA 糖苷酶(Tga-AGOG)。Barbier 等发现 Tga-AGOG 能够在高温条件下切除 DNA 中的 GO<sup>[34]</sup>，但是关于该酶的生化性质和催化机理尚未进行研究。

我们实验室最近克隆表达并纯化了 Tga-AGOG<sup>[43]</sup>。对其生化性质的研究发现，Tga-AGOG 能够在 45–95 °C 范围内切割含有 8oxoG 的 DNA，其最适反应温度为 85 °C，最适反应 pH 为 7.0–8.5。该酶的切割活性不依赖二价金属离子，但 Cu<sup>2+</sup> 和 Co<sup>2+</sup> 会抑制其活性。在高盐条件下，该酶活性受到显著抑制。我们还发现 Tga-AGOG 能够切除 DNA 中的 8oxoG，并通过  $\beta$ -消除反应产生带有 3'- $\alpha,\beta$ -不饱和醛和 5'-磷酸的缺口 DNA。进一步的研究发现，Tga-AGOG 切割含有 8oxoG 的 dsDNA 的效率不同，其切割效率的顺序为 8oxoG:C>8oxoG:T>8oxoG:A>8oxoG:G。

Pae-AGOG 与 8oxoG 形成复合物的晶体结构显示(图 3)，除了前文讨论的氨基酸残基之外，该酶的 F144、P170 和 R174 接近于 8oxoG，但是这

三个氨基酸残基的功能尚不清楚。氨基酸序列比对显示，Tga-AGOG 的 F167、P193 和 R197 对应于 Pae-AGOG 的 F144、P170 和 R174。突变分析结果表明，R197 是 Tga-AGOG 切割含有 8oxoG 的 DNA 的关键氨基酸残基之一，而 F167 和 P193 不参与切割含有 8oxoG 的 DNA，从而完善了 AGOG 识别和切割 DNA 中的 8oxoG 的分子机制。更为重要的是，我们研究了 Tga-AGOG 在不同温度下切割含有 8oxoG 的 DNA 的反应速率，从而揭示了该酶切除 DNA 中的 8oxoG 所需的激活自由能(16.9±0.9 kcal/mol)。

### 4 总结和展望

鸟嘌呤被 ROS 氧化生成 8oxoG，是常见的 DNA 损伤碱基之一。为了修复 DNA 中的 8oxoG，细胞内的 OGG 能够识别和切割 DNA 中的 8oxoG，从而启动 BER 途径。古菌广泛地分布在自然界的各种环境中，其基因组均编码至少一种 8oxoG DNA 糖苷酶。AGOG 含有 OGG 中保守的 HhH 结构域，具有糖苷酶和 AP-裂合酶两种活性，从而能够及时地识别和切除 DNA 中的 8oxoG，避免基因组中 8oxoG 的积累。

AGOG 能够切除 DNA 中的 8oxoG，并在 8oxoG 所在的 DNA 单链上形成一个缺口，而这个缺口被其他核酸代谢酶或蛋白所利用，进而完成后续的修复。目前，AGOG 切割含有 8oxoG 的 DNA 所形成的缺口，在古菌细胞内会被哪些核酸代谢酶所利用；古菌细胞内存在哪些蛋白能够与 AGOG 相互作用以及如何相互作用共同完成修复 DNA 中的 8oxoG，都是值得深入探讨的科学问题。

尽管古菌 AGOG 驱动的 BER 途径对于修复 DNA 中的 8oxoG 起着重要的作用，但是古菌细胞

中是否存在修复 DNA 中的 8oxoG 的其他修复途径, 尚未清楚。古菌, 特别是极端嗜热古菌, 编码多种修复型核酸内切酶<sup>[44]</sup>。最近, 我们发现极端嗜热古菌 *T. gammatolerans* NucS 核酸内切酶能够切割含有尿嘧啶和次黄嘌呤的 DNA<sup>[45]</sup>, 并且还能切割含有 8oxoG 的 DNA(尚未发表), 暗示着该酶介导的修复可能是修复 DNA 中 8oxoG 的一种新的替代途径。目前, 极端嗜热古菌 NucS 核酸内切酶切割含有 8oxoG 的催化机制需要进一步研究。

## 参考文献

- [1] Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1990, 87(12): 4576–4579.
- [2] Baker BJ, De Anda V, Seitz KW, Dombrowski N, Santoro AE, Lloyd KG. Diversity, ecology and evolution of Archaea. *Nature Microbiology*, 2020, 5(7): 887–900.
- [3] Harman D. Role of free radicals in aging and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1992, 673(S1): 126–141.
- [4] Sliwinska A, Kwiatkowski D, Czarny P, Toma M, Wigner P, Drzewoski J, Fabianowska-Majewska K, Szemraj J, Maes M, Galecki P, Sliwinski T. The levels of 7, 8-dihydrodeoxyguanosine (8-oxoG) and 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 (OGG1) - A potential diagnostic biomarkers of Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 2016, 368: 155–159.
- [5] Grollman AP, Moriya M. Mutagenesis by 8-oxoguanine: an enemy within. *Trends in Genetics*, 1993, 9(7): 246–249.
- [6] Park EM, Shigenaga MK, Degan P, Korn TS, Kitzler JW, Wehr CM, Kolachana P, Ames BN. Assay of excised oxidative DNA lesions: isolation of 8-oxoguanine and its nucleoside derivatives from biological fluids with a monoclonal antibody column. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1992, 89(8): 3375–3379.
- [7] Kuchino Y, Mori F, Kasai H, Inoue H, Iwai S, Miura K, Ohtsuka E, Nishimura S. Misreading of DNA templates containing 8-hydroxydeoxyguanosine at the modified base and at adjacent residues. *Nature*, 1987, 327(6117): 77–79.
- [8] Shibutani S, Takeshita M, Grollman AP. Insertion of specific bases during DNA synthesis past the oxidation-damaged base 8-oxodG. *Nature*, 1991, 349(6308): 431–434.
- [9] Shimizu M, Gruz P, Kamiya H, Kim SR, Pisani FM, Masutani C, Kanke Y, Harashima H, Hanaoka F, Nohmi T. Erroneous incorporation of oxidized DNA precursors by Y-family DNA polymerases. *EMBO Reports*, 2003, 4(3): 269–273.
- [10] Wallace SS. Base excision repair: a critical player in many games. *DNA Repair*, 2014, 19: 14–26.
- [11] Hazra TK, Hill JW, Izumi T, Mitra S. Multiple DNA glycosylases for repair of 8-oxoguanine and their potential in vivo functions. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, 2001, 68: 193–205.
- [12] Fang YX, Zou P. Genome-wide mapping of oxidative DNA damage via engineering of 8-oxoguanine DNA glycosylase. *Biochemistry*, 2020, 59(1): 85–89.
- [13] Scheffler K, Rachek L, You PP, Rowe AD, Wang W, Kuśnierczyk A, Kittelsen L, Bjørås M, Eide L. 8-oxoguanine DNA glycosylase (Ogg1) controls hepatic gluconeogenesis. *DNA Repair*, 2018, 61: 56–62.
- [14] Gehring AM, Zatopek KM, Burkhart BW, Potapov V, Santangelo TJ, Gardner AF. Biochemical reconstitution and genetic characterization of the major oxidative damage base excision DNA repair pathway in *Thermococcus kodakarensis*. *DNA Repair*, 2020, 86: 102767.
- [15] Schermerhorn KM, Delaney S. A chemical and kinetic perspective on base excision repair of DNA. *Accounts of Chemical Research*, 2014, 47(4): 1238–1246.
- [16] Sun B, Latham KA, Dodson ML, Lloyd RS. Studies on the catalytic mechanism of five DNA glycosylases: probing for enzyme-DNA imino intermediates. *The Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270(33): 19501–19508.
- [17] Grogan DW, Carver GT, Drake JW. Genetic fidelity under harsh conditions: analysis of spontaneous mutation in the thermoacidophilic archaeon *Sulfolobus acidocaldarius*.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98(14): 7928–7933.
- [18] Faucher F, Doublet S, Jia ZC. 8-oxoguanine DNA glycosylases: one lesion, three subfamilies. *International Journal of Molecular Sciences*, 2012, 13(6): 6711–6729.
- [19] Šebera J, Hattori Y, Sato D, Řeha D, Nencka R, Kohno T, Kojima C, Tanaka Y, Sychrovský V. The mechanism of the glycosylase reaction with hOGG1 base-excision repair enzyme: concerted effect of Lys249 and Asp268 during excision of 8-oxoguanine. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45(9): 5231–5242.
- [20] Popov AV, Yudkina AV, Vorobjev YN, Zharkov DO. Catalytically competent conformation of the active site of human 8-oxoguanine-DNA glycosylase. *Biochemistry (Moscow)*, 2020, 85(2): 192–204.
- [21] Tyugashev TE, Vorobjev YN, Kuznetsova AA, Lukina MV, Kuznetsov NA, Fedorova OS. Roles of active-site amino acid residues in specific recognition of DNA lesions by human 8-oxoguanine-DNA glycosylase (OGG1). *The Journal of Physical Chemistry B*, 2019, 123(23): 4878–4887.
- [22] Shinmura K, Kasai H, Sasaki A, Sugimura H, Yokota J. 8-hydroxyguanine (7, 8-dihydro-8-oxoguanine) DNA glycosylase and AP lyase activities of hOGG1 protein and their substrate specificity. *Mutation Research/DNA Repair*, 1997, 385(1): 75–82.
- [23] Arai K, Morishita K, Shinmura K, Kohno T, Kim SR, Nohmi T, Taniwaki M, Ohwada S, Yokota J. Cloning of a human homolog of the yeast OGG1 gene that is involved in the repair of oxidative DNA damage. *Oncogene*, 1997, 14(23): 2857–2861.
- [24] Bjørås M, Luna L, Johnsen B, Hoff E, Haug T, Rognes T, Seeberg E. Opposite base-dependent reactions of a human base excision repair enzyme on DNA containing 7, 8-dihydro-8-oxoguanine and abasic sites. *The EMBO Journal*, 1997, 16(20): 6314–6322.
- [25] Radicella JP, Dherin C, Desmaze C, Fox MS, Boiteux S. Cloning and characterization of hOGG1, a human homolog of the OGG1 gene of *Saccharomyces cerevisiae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997, 94(15): 8010–8015.
- [26] Rosenquist TA, Zharkov DO, Grollman AP. Cloning and characterization of a mammalian 8-oxoguanine DNA glycosylase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997, 94(14): 7429–7434.
- [27] Faucher F, Robey-Bond SM, Wallace SS, Doublet S. Structural characterization of *Clostridium acetobutylicum* 8-oxoguanine DNA glycosylase in its apo form and in complex with 8-oxodeoxyguanosine. *Journal of Molecular Biology*, 2009, 387(3): 669–679.
- [28] Gogos A, Clarke ND. Characterization of an 8-oxoguanine DNA glycosylase from *Methanococcus jannaschii*. *The Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(43): 30447–30450.
- [29] Faucher F, Duclos S, Bandaru V, Wallace SS, Doublet S. Crystal structures of two archaeal 8-oxoguanine DNA glycosylases provide structural insight into guanine/8-oxoguanine distinction. *Structure*, 2009, 17(5): 703–712.
- [30] Chung JH, Suh MJ, Park YI, Tainer JA, Han YS. Repair activities of 8-oxoguanine DNA glycosylase from *Archaeoglobus fulgidus*, a hyperthermophilic archaeon. *Mutation Research/DNA Repair*, 2001, 486(2): 99–111.
- [31] Fujii M, Hata C, Ukita M, Fukushima C, Matsuura C, Kawashima-Ohya Y, Tomobe K, Kawashima T. Characterization of a thermostable 8-oxoguanine DNA glycosylase specific for GO/N mismatches from the thermoacidophilic archaeon *Thermoplasma volcanium*. *Archaea*, 2016, 2016: 8734894.
- [32] Im EK, Hong CH, Back JH, Han YS, Chung JH. Functional identification of an 8-oxoguanine specific endonuclease from *Thermotoga maritima*. *Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology*, 2005, 38(6): 676–682.
- [33] Sartori AA, Lingaraju GM, Hunziker P, Winkler FK, Jiricny J. Pa-AGOG, the founding member of a new family of archaeal 8-oxoguanine DNA-glycosylases. *Nucleic Acids Research*, 2014, 32(22): 6531–6539.
- [34] Barbier E, Lagorce A, Hachemi A, Dutertre M, Gorlas A, Morand L, Saint-Pierre C, Ravanat JL, Douki T, Armengaud J, Gasparutto D, Confalonieri F, Breton J. Oxidative DNA damage and repair in the radioresistant archaeon *Thermococcus gammatolerans*. *Chemical Research in Toxicology*, 2016, 29(11): 1796–1809.



- [35] Nash HM, Bruner SD, Scharer OD, Kawate T, Addona TA, Spooner E, Lane WS, Verdine GL. Cloning of a yeast 8-oxoguanine DNA glycosylase reveals the existence of a base-excision DNA-repair protein superfamily. *Current Biology*, 1996, 6(8): 968–980.
- [36] Faucher F, Wallace SS, Doublié S. The C-terminal lysine of Ogg2 DNA glycosylases is a major molecular determinant for guanine/8-oxoguanine distinction. *Journal of Molecular Biology*, 2010, 397(1): 46–56.
- [37] Lingaraju GM, Sartori AA, Kostrewa D, Prota AE, Jiricny J, Winkler FK. A DNA glycosylase from *Pyrobaculum aerophilum* with an 8-oxoguanine binding mode and a noncanonical helix-hairpin-helix structure. *Structure*, 2005, 13(1): 87–98.
- [38] Lingaraju GM, Prota AE, Winkler FK. Mutational studies of Pa- AGOG DNA glycosylase from the hyperthermophilic crenarchaeon *Pyrobaculum aerophilum*. *DNA Repair*, 2009, 8(7): 857–864.
- [39] Atomi H, Reeve J. Microbe profile: *Thermococcus kodakarensis*: the model hyperthermophilic archaeon. *Microbiology*, 2019, 165(11): 1166–1168.
- [40] Jolivet E, L'Haridon S, Corre E, Forterre P, Prieur D. *Thermococcus gammatolerans* sp. nov., a hyperthermophilic archaeon from a deep-sea hydrothermal vent that resists ionizing radiation. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 2003, 53(3): 847–851.
- [41] Ishino Y, Narumi I. DNA repair in hyperthermophilic and hyperradioresistant microorganisms. *Current Opinion in Microbiology*, 2015, 25: 103–112.
- [42] Zivanovic Y, Armengaud J, Lagorce A, Leplat C, Guérin P, Dutertre M, Anthouard V, Forterre P, Wincker P, Confalonieri F. Genome analysis and genome-wide proteomics of *Thermococcus gammatolerans*, the most radioresistant organism known amongst the Archaea. *Genome Biology*, 2009, 10(6): R70.
- [43] Zhang LK, Li YT, Shi HQ, Zhang D, Yang ZH, Oger P, Zheng JT. Biochemical characterization and mutational studies of the 8-oxoguanine DNA glycosylase from the hyperthermophilic and radioresistant archaeon *Thermococcus gammatolerans*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2019, 103(19): 8021–8033.
- [44] Li YT, Shi HQ, Zhang LK. Research progress of hyperthermophilic archaeal DNA repair endonucleases. *Acta Microbiologica Sinica*, 2019, 59(10): 1889–1896. (in Chinese)  
李玉婷, 史昊强, 张立奎. 极端嗜热古菌 DNA 修复核酸内切酶的研究进展. 微生物学报, 2019, 59(10): 1889–1896.
- [45] Zhang LK, Shi HQ, Gan Q, Wang YX, Wu M, Yang ZH, Oger P, Zheng JT. An alternative pathway for repair of deaminated bases in DNA triggered by archaeal NucS endonuclease. *DNA Repair*, 2020, 85: 102734.

# Research progress in 8oxoG DNA glycosylases of hyperthermophilic archaea

Ying Wu<sup>1</sup>, Hongxun Chen<sup>1</sup>, Likui Zhang<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Marine Science & Technology Institute, Department of Environmental Science and Engineering, Yangzhou University, Yangzhou 225127, Jiangsu Province, China

<sup>2</sup> College of Guangling, Yangzhou University, Yangzhou 225128, Jiangsu Province, China

**Abstract:** 7,8-dihydro-8-oxoguanine (7,8-dihydro-8-oxoguanine, 8oxoG) is a common DNA damage base. Because 8oxoG can form a pair with adenine, the replication of 8oxoG before being repaired would lead to the mutation of GC → TA, thereby causing genome instability. Base excision repair (BER) is a typical pathway to repair 8oxoG in DNA, among which 8oxoG DNA glycosylases (OGGs) are the key enzymes that initiate a BER pathway. Previous studies showed that OGG can recognize and excise 8oxoG in DNA, thereby preventing the accumulation of GC → TA mutations in cells. Currently, OGG, which is widely distributed in bacteria, archaea and eukaryotes, has been divided into three families: OGG1, OGG2 and AGOG (archaeal 8oxoG DNA glycosylase). Archaeal genomic sequences suggest that they encode at least one OGG. Currently, a few OGGs of bacteria and eukaryotes have been extensively studied, but there have been several studies on OGGs of hyperthermophilic archaea, which is still in the early stage. Research progress of OGGs of hyperthermophilic archaea was reviewed and the prospects for future research were proposed in this article.

**Keywords:** Hyperthermophilic archaea, 8oxoG DNA glycosylase, base excision repair

(本文责编: 张晓丽)

---

Supported by the Provincial Natural Science Foundation of Jiangsu (BK20191219), by the Academic Leader of Middle and Young People of Yangzhou University Grant and by the Practice Innovation Training Program for College Students in Yangzhou University (X20190523)

\*Corresponding author. Tel: +86-514-89795882; E-mail: lkzhang@yzu.edu.cn

Received: 5 April 2020; Revised: 20 May 2020; Published online: 7 August 2020