



综述 细胞DNA辐射损伤的修复

汪 垣 李 载 平

(中国科学院上海生物化学研究所)

遗传复制是生物的基本特征之一。分子生物学的发展已经证实,遗传复制的物质基础是具有双链对应结构的DNA大分子。DNA的自我复制和作为RNA模板的功能的重要性,已经为人们所认识。近十年来对DNA修复机制的阐明,使人们可以由复制、模板和修复三种主要功能活动互相结合的深度,进一步认识DNA大分子功能活动在生命起源、遗传、进化中的地位。

DNA是具有严格组成结构的大分子,它的对应双链中的核苷酸以一定顺序排列,这就是遗传密码信息的储存方式。例如,大肠杆菌DNA分子中核苷酸的数目达 10^7 以上;高等动物细胞的DNA分子还要大,核苷酸数目可达 10^{10} 以上。在动物一生中,由受精卵细胞到个体死亡,数以亿计的核苷酸密码在细胞分裂的同时,复制的次数要以亿计。在物种进化的历史长流中,DNA复制的次数更是难以计数。DNA在长期地无数次复制中若不能保证准确无误,生物的遗传相对稳定性就无从实现,甚至生物个体就不能继续生存。

可是生物的外环境和生物个体内部都存在着使DNA结构不稳定的因素,DNA的复制及其模板功能活动就是结构不稳定因素,而外环境中的辐射更是自有生命以来十亿年间一直存在的。在原始的地球表面,生物光合作用出现以前,原始大气是无氧的,原始的细胞和细胞中的DNA大分子没有氧气层的保护,遭受到远比今天更为强烈的紫外辐射。在长期致死性紫外线照射下,如果没有DNA的修复系统,就不可能有今天的生物界。除了紫外辐射外,外环境中还有很多物理的、化学的因素,可以导致

DNA结构损伤,所以DNA修复系统在进化过程中的意义是可想而知的。因此,详细了解DNA的修复机制不仅对了解生命起源、物种遗传与变异等有重要意义,而且可能对认识癌变、老化、射线效应等提供新的认识基础。

关于DNA修复机制的研究,Hanawalt等人已发表了综述^[1-6]。本文着重调查了国外研究较多的DNA辐射损伤的修复的有关资料,综述如下,供读者参考。

一、辐射损伤的分子机制

DNA是辐射损伤的靶物质,即关键物质。但是,由于紫外线、X射线和 γ 射线作用于DNA的方式不同,因而造成的DNA的损伤也有所不同。

1. 紫外线损伤

紫外线引起的基本损伤是同一链上邻近的嘧啶碱基以共价结合的方式形成二聚体($\hat{P}_y\hat{P}_y$),主要是胸腺嘧啶间的二聚体($\hat{T}\hat{T}$) (图1)^[2]。

2. 电离辐射的损伤

X射线的作用,不象紫外线那样有选择性。除射线的直接作用外,还可以通过水的电离所形成的自由基起作用(间接作用)。DNA链可以产生双链打断,也可产生单链打断。大剂量照射时,还有碱基的破坏(图2)^[7-8]。

二、紫外线损伤的修复

紫外线损伤的修复机制已研究得比较清楚,修复的途径有三条:1)在损伤部位就地修复,例如光回复;2)取代损伤部位——切除修复;3)越过损伤而进行修复——重组修复。

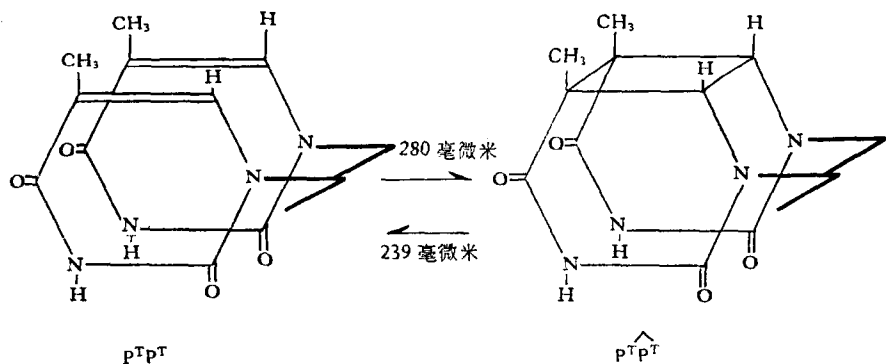


图1 嘧啶二聚体的形成^[2]

长波长紫外线照射时形成二聚体,此二聚体吸收短波长紫外线时仍可解聚。

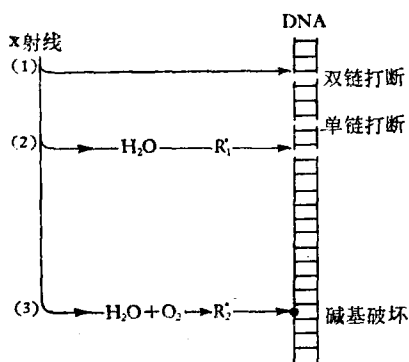


图2 DNA 分子电离辐射损伤示意图

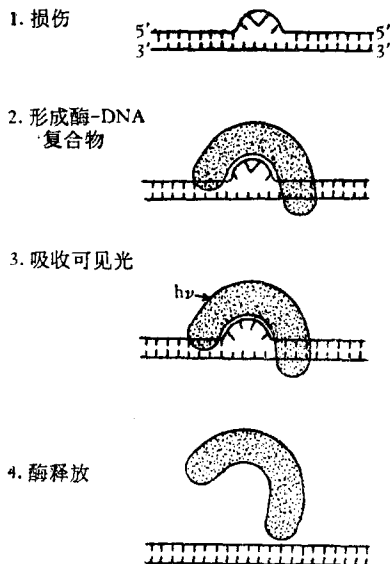


图3 光回复模式图^[13]

1. 光回复

1949年 Kelner^[9] 发现细菌经紫外线照射后,再置于强的蓝色光源下,存活率可以大大提高。Dulbecco 也发现病毒感染的细菌能够进行光回复^[10]。十年后, Rupert 发现了光回复酶^[11],从而说明这一过程是由光回复酶完成的。图3是光回复作用的模式图。在暗处,光回复酶即能专一地辨认并结合于紫外线照射所形成之嘧啶二聚体,如 $\widehat{TT}$,形成酶和DNA的复合物。当给予可见光时(最有效波长400毫微米左右),此酶利用可见光提供的能量使二聚体拆开,然后酶从复合物中释放出来,修复过程完成(图3)。

光回复作用是对紫外线引起的DNA嘧啶二聚体高度专一的修复过程。

光回复酶已在许多生物体内发现^[12],如最简单的活细胞Mycoplasmas(枝原体)、酵母、单细胞绿藻、原生动物、海胆、某些鱼类、青蛙、爬行动物、鸡胚、袋鼠等都有光回复酶。但是,胎

生的哺乳动物,如牛和人以及某些能够转型的细菌,如枯草杆菌等,则没有发现光回复酶的活力。

2. 切除修复

细菌经紫外线照射后,若不给以光照,而只是在缓冲液中保持一段时间,存活率也可以提高。这类修复称为暗回复。Setlow以及Hanawalt等实验室对暗回复的分子机制进行了深入研究。他们指出,这种修复过程不是简单地由另一个拆开二聚体的酶完成,而是利用双链DNA中一段完整的互补链去恢复损伤链所损失的信息,即把包含二聚体的损伤片段切除,然后通过新的核苷酸链的再合成进行修补,也就是所谓“切除和修补”的模型,现在通常称为切除修复。

这是比较普遍的一种修复机制，它对多种结构损伤的修复起作用。

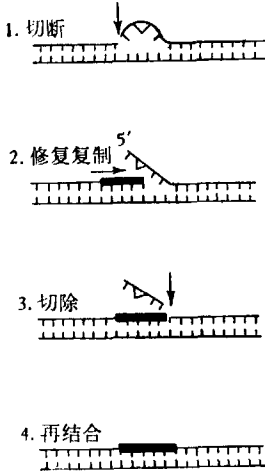


图4 大肠杆菌的切除修复模型^[1]

图4是大肠杆菌切除修复过程的模式图^[1]。包括下列几个步骤：

1) 切断 专一的内切酶在嘧啶二聚体附近将DNA切断。此酶已从 *Micrococcus lysodeik-ticus* (Luteus)^[13-15] 以及 T4 噬菌体感染的大肠

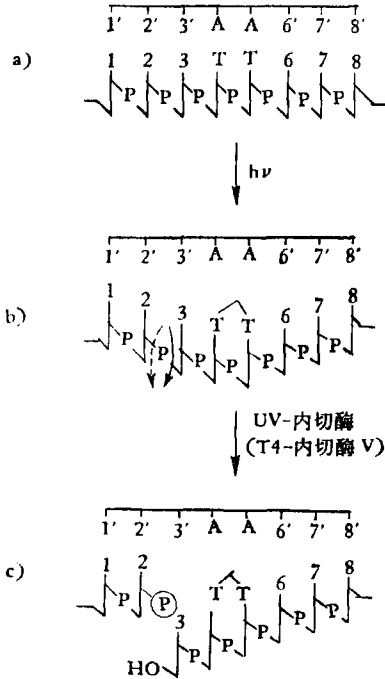


图5 专一内切酶的作用
 → *M. lysodeik-ticus* 之 UV-内切酶作用部位；
 ---→ T4-内切酶 V 的作用部位。

杆菌中^[16]分离得到，分子量为 13,000—14,000；在嘧啶二聚体的 5' 侧引入断口(图5)。

2) 修复复制(再合成) DNA 聚合酶 I 以互补的完整 DNA 链为样板，从互补链的损伤部位的 3'-OH 端断口开始，依 5'→3' 方向，进行核苷酸链的再合成。

DNA 聚合酶 I 是 Kornberg 在 1956 年发现的，当时认为这就是生物体内进行复制的酶。以后，进一步的研究证明，这种酶只能以断口的 DNA 作为引物，依 5'→3' 方向将引物链加长，对完整的双链 DNA 则无作用^[17]。同时，缺乏 DNA 聚合酶 I 的细菌变株在正常条件下能够很好的生长，但对紫外线敏感^[18]。因而现在认为 DNA 聚合酶 I 并不是复制酶，而是修复酶。

损伤的 DNA 在体内的修复复制已被实验证明，它不同于 DNA 的正常复制(图6)^[19,20]。

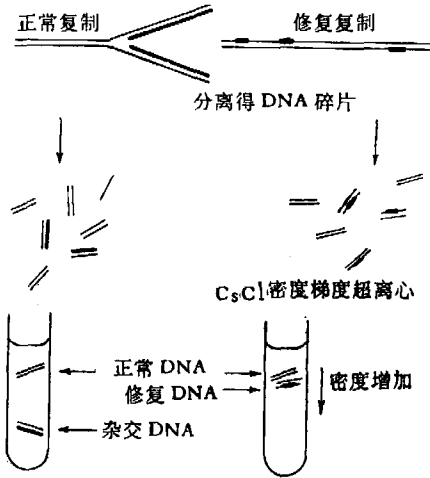


图6 DNA 复制的两种形式
 — 代表 ³H-5BU 标记的重链；
 — 代表母链(轻链)。

DNA 的正常复制是半保留性的，即亲代 DNA 的两条互补链，各自作为样板进行复制，产生的子代 DNA 分子，由一条来自亲代 DNA 的母链和一条与母链互补的新合成的多核苷酸链(子链)组成。修复复制则是非半保留性的，受损伤的亲代 DNA 的损伤部位用再合成的多核苷酸片段进行修补。将细菌转入含有胸腺嘧啶的类似物——³H 标记的 5-溴代尿嘧啶(³H-5BU)——的培养基中，作重标记的培养，在正常的半

保留复制情况下,经过一段时间,就有与母链互补的重标记子链形成(图 6 左粗线所示)。此时将 DNA 的长链打断,并进行 CsCl 密度梯度超离心, DNA 碎片即分为两条带,一为亲代 DNA (轻链-轻链),一为子代杂交 DNA (轻链-重链)。非半保留的修复复制,由于再合成的多核苷酸片段相当短(图 6 右粗线所示),因而重标记的影响非常小, DNA 的密度增加很小,是不易测出的, CsCl 密度超离心时,亲代 DNA 和修复 DNA 在同一条密度带上,但在此密度带中,可测得 ^3H 的活力,从而证明了修复复制的存在。

3) 切除 5' 核酸外切酶将含有二聚体 ($\widehat{\text{TT}}$) 的损伤片段切除。近来发现 DNA 聚合酶 I 也具有 5'→3' 核酸外切酶的活力^[21], 它专一地以低聚核苷酸的形式,从 DNA 中释放 $\widehat{\text{TT}}$ 或其它错误的碱基顺序片段,因而现在认为 2、3 两步均可由 DNA 聚合酶 I 完成。从双链 DNA 的断口开始发生 DNA 链依 5'→3' 方向的分解,同时由聚合酶 I 进行切除口的修复合成。

4) 再结合 最后,新修补过的核苷酸链和原来的链之间的裂缝,由 DNA 联接酶缝合。DNA 联接酶已经分离得到。由大肠杆菌中分离出的酶需要 DPN 作为辅助因子,由哺乳动物或噬菌体诱导而来的酶则需要 ATP 作为辅助因子。它们专一的联接 DNA 上的 3'-OH 末端和 5'-P 末端的断口(图 7)^[22]。

利用这几个必需的酶,现在已能在离体情况下实现修复^[23]。

3. 重组修复

完全缺乏切除修复机制的大肠杆菌变株,如 *uvrA* 缺乏专一的核酸内切酶仍可在其 DNA 中保留一定量的嘧啶二聚体而存活;不能重组的变株 *rec⁻* 对紫外线敏感^[24], 因而可能存在另外的修复机制。Rupp 和 Haward-Flanders 研究了 *rec⁻* 变株经紫外照射后的 DNA 合成,提出了重组修复机制的模型^[25],即依靠受损伤 DNA 分子间的遗传重组,以制成无损伤的 DNA 分子(图 8)。

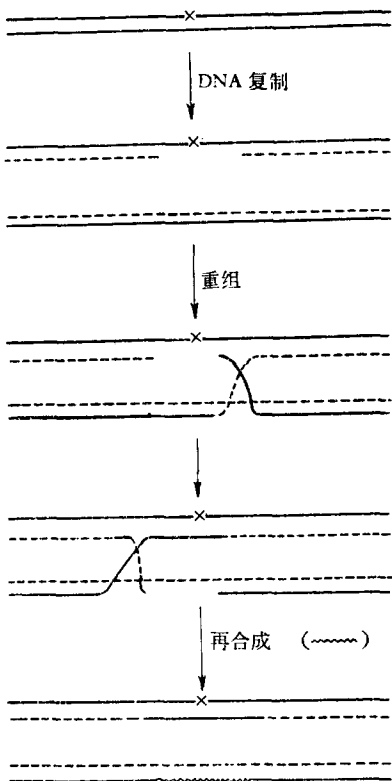


图 8 重组修复机制的模式^[25]

1) 复制 含有嘧啶二聚体或其它结构损伤的 DNA 仍可进行正常复制。但是,当复制经过损伤部位时,子代 DNA 链中与损伤部位对应的部位出现缺口,这一点可由新合成的子链较未损伤的 DNA 链短所证实。

2) 重组 完整的母链与有缺口的子链进行重组,缺口

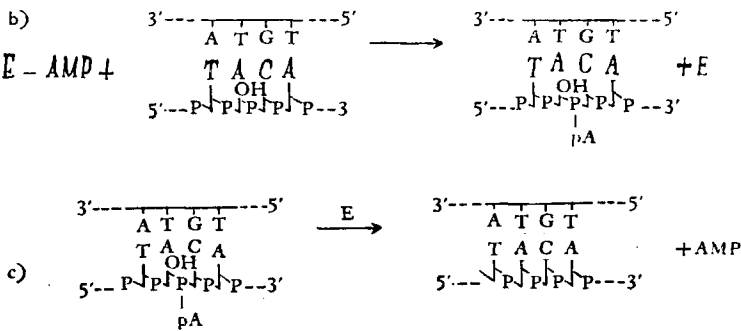


图 7 DNA 联接酶的反应机制^[22]

被母链处借来的精确互补的碱基顺序片段所填补。

3) 再合成 重组后,母链中的缺口通过 DNA 聚合酶 I 进行核苷酸链的再合成,以及通过 DNA 联接酶的作用而弥合。

上述过程中,二聚体并未从亲代 DNA 中除去。当进行第二轮复制时,留在母链中的二聚体,仍然会给复制带来困难,复制经过损伤部位时所产生之缺口,仍需经过同样的重组过程来弥补,然而,某些双链样板已不再含有损伤。这样,随着复制的不断进行,若干代以后,虽然二聚体始终未从亲代 DNA 中除去,但损伤的 DNA 链却逐渐稀释,最后终于无碍于正常的生理过程,损伤也就得到了修复。

重组修复专一性最小,有时可对一些觉察不到的损伤起作用,目前对其机制的研究尚不及切除修复深入。

三、电离辐射损伤的修复

电离辐射的作用比较复杂,受照射条件和剂量等因素的影响较大,加上研究方法上的限制,对其损伤和修复的研究,均不如紫外线损伤清楚,不过近年来电离辐射损伤的修复研究已逐渐增多。

1. 修复的实验证据

1959 年 Elkind 和 Sutton 研究了 X 射线对培养细胞的损伤和修复^[26],指出分次照射,即第一次 X 射线照射后,在 37℃ 下培养一段时间,再进行第二次照射,比同剂量一次照射的存活率高。以后,Dean 等人根据 ³H-胸腺嘧啶核苷的渗入情况,提出了 *Micrococcus radiodurans* 对紫外线及 X 射线产生特别高的抗性,是由于存在高效率的修复机制^[27]。哺乳动物细胞在合成期对照射敏感,但在合成期之前或合成期之后,则不太敏感。有实验证明,这是由于修复机制的存在而造成的^[28-30]。

比较直接的实验证据是由 McGrath 和 Williams 提供的^[31]。他们为观察单链破坏的修复设计了直接在碱性蔗糖梯度顶部溶解细胞的方法,避免了一般 DNA 抽提过程中由于剪切力

引起的 DNA 机械损伤,从而可以较精确地看到 X 射线造成的 DNA 原初损伤。

³H 标记的大肠杆菌 B 的抗辐射变株大肠杆菌 B/r 或辐射敏感变株大肠杆菌 Bs-1,经一定剂量的 X 射线照射后,在 37℃ 下培养不同时间,用溶菌酶处理,转变成原生质体,然后慢慢滴入预先置于蔗糖梯度顶部的 NaOH 中,进行超离心后,分部收集于滤纸片上,用三氯乙酸、乙醇、丙酮洗去酸溶性物质,酸不溶部分进行同位素测定。他们发现,经 20 千伦照射之后,大肠杆菌 B/r 及 Bs-1 最初沉降系数下降相似;在照射后,于 37℃ 下保温一段时间, B/r 株的沉降系数又逐渐回升,而 Bs-1 株则无此现象。他们认为,对 B/r 株和 Bs-1 株来说, X 射线引起的单链打断基本相同,而 B/r 株保温后沉降系数的回升,反映了单链片段的修复过程,从而提

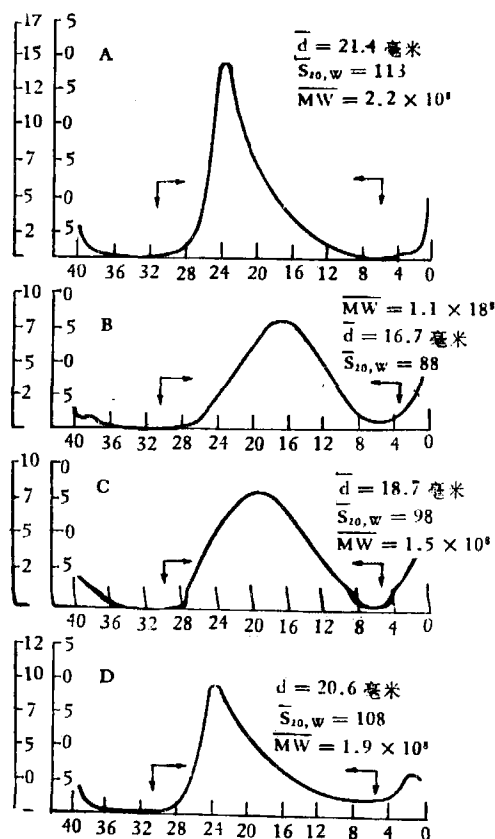


图9 单链破坏的修复^[31]

- A——未照射的对照;
- B——20 千伦照射不保温;
- C——20 千伦照射 37℃ 保温 20 分钟;
- D——20 千伦照射 37℃ 保温 40 分钟。

出了多酶修复过程的假设(图9)。

与此同时, Kaplan^[32] 用类似的方法进行碱性和中性蔗糖梯度超离心, 在中性条件下观察双链打断, 在碱性条件下观察单链打断。他们发现, 双链打断不能修复, 而单链打断可以修复。他们认为, 双链打断是致死的, 而单链打断在缺乏修复系统的敏感株中是严重的, 对于修复受抑制条件下的细菌也是严重的(图10)。

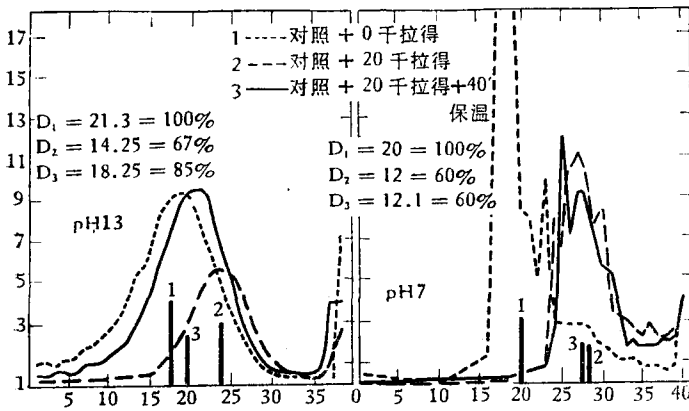


图10 对照及照射 DNA 蔗糖梯度超离心沉降图谱^[32]

这类方法目前已被广泛应用。Sawada 和 Okada 等人^[33-37] 利用 McGrath 的方法观察到培养细胞中电离辐射引起的 DNA 单链打断, 可以重新结合。Kitayama^[38,39] 等人用中性蔗糖梯度超离心实验证明, 在 *Micrococcus radiodurans* 中, γ 射线引起的 DNA 双链打断也能修复。

2. 修复的机制

前面已经提到, McGrath 于 1966 年提出了存在多酶修复过程的假设, 但是 1967 年 Billon 等人仅发现紫外线损伤情况下的修复复制, 而未看到 X 射线损伤时有修复复制^[40]。

近年来, X 射线照射后的修复复制已为人们发现^[41-43], 修复复制的研究正在逐渐深入。

Smith 和 Kaplan 等人采用大肠杆菌 K12 的各种变株, 利用碱性蔗糖梯度超离心的方法, 研究 X 射线损伤的修复^[6,44-48]。他们认为, 在各种情况下, X 射线引起的原初 DNA 单链打断相同, 只是由于修复效能不同, 实际观察到的单链打断才出现差别, 未被修复的单链打断可以是

致死的损伤。他们提出了三种酶修复体系。

1) 超快修复 优先对无氧条件下产生的单链打断起作用的极快的修复过程, 0℃ 时两分钟内即可完成, 可能由 DNA 联接酶单独作用。这种超快修复使大肠杆菌 K12 polAI 株在无氧条件下照射时, 观察到的单链少于有氧条件下照射。

2) 快修复 需要 DNA 聚合酶 I 的修复过程, 室温下在缓冲液中迅速进行。照射后, 细菌在缓冲液中室温放置几分钟, 超快修复后剩余的单链打断就有 90% 可被修复。缺 DNA 聚合酶 I 的变株大肠杆菌 K12 polAI 经 X 射线照射后, 可以观察到较多的单链打断, 正是由于缺乏这种修复系统。但是它与紫外损伤的切除修复不完全相同, 对嘧啶二聚体专一的核酸内切酶, 在这里并不是必需的。

3) 慢修复 细菌从照射后, 在 37℃ 培养基中培养 40—60 分钟, 快修复所不能修复的单链打断, 可由重组修复系统修复。因而, 当重组功能发生故障时, 细菌对 X 射线的敏感性增加。

最近, Averbach 和 Ebert^[49] 也提出了三种修复系统: 1) 切除修复系统: 对紫外线损伤起重要作用, 但对 X 射线引起的损伤不太重要; 2) 能够修复少量紫外线引起的损伤和 X 射线引起的损伤的系统; 3) 无氧条件下修复少量紫外损伤和大量 X 射线损伤的系统 (这里 DNA 联接酶是需要的), 与 Smith 等人的工作有相似之处。

DNA 聚合酶 I 和 DNA 联接酶在 X 射线损伤的修复过程中的重要作用, 也被其它工作者证实^[50-52]。在离体条件下, 利用这种酶, 也能在一定程度上修复 X 射线引起的 DNA 单链打断^[53-57]。

四、修复过程的生物学意义

修复过程是普遍的, 不仅紫外线和电离辐射引起的损伤可被修复, 许多化学诱变剂, 从亚

硝酸那样简单的化学物质到氮芥、丝裂霉素 c、4-硝基喹啉氮氧等致癌物质所引起的损伤,也能够修复。对紫外线敏感的菌株,往往对电离辐射及化学诱变剂亦敏感;抗紫外辐射的菌株对其它诱变因素往往也有抗性。简单的生物(如细菌)有修复系统;复杂的生物(如哺乳动物和人)细胞内也有修复系统。地球上和宇宙中存在着大量的诱变因素,生物生存在这样的环境里,体内 DNA 结构的损伤是经常发生的。因此,修复作用是在这一引起高几率突变的环境中,使生物体保持遗传的相对稳定性的基本条件。

修复过程在细胞的正常生命活动中也是重要的。DNA 的正常复制以很高的速度进行着(每个酶分子每分钟合成含 1000 个左右核苷酸的 DNA 片段)不可能完全准确无误。当复制产生误差时,修复系统能察觉并加以校正。Brutlag 和 Kornberg 指出,多功能的 DNA 聚合酶 I 还具有 3'→5' 核酸外切酶的活力,它能够从生长的 DNA 链的 3'-OH 端移去错误的核苷酸,校正在正常复制情况下产生的碱基配对错误^[59]。另外,当观察胸腺嘧啶缺乏型细菌变株的修复复制时发现,以 DNA 为样板的 RNA 转录合成过程中, DNA 分子也可能需要引入单链断口。在缺乏修复所必需的胸腺嘧啶的情况下,如果 RNA 合成(即转录)允许发生,则 DNA 分子中单链断口可以积累^[58]; polAI 变株与 pol⁺ 的亲代相比,单链断口的再结合也比较慢^[60]。因此, DNA 聚合酶 I 还可能包含在转录引入的 DNA 单链断口的修复过程中。

细胞的修复系统和癌症的发生也有一定的关系。一种叫做色素性干皮病的皮肤癌,长期以来只知道与阳光辐射有关,但原因一直不明确, Cleaver^[61-62] 推测,此病症同缺乏切除修复的大肠杆菌变株情况相同。他将患者的皮肤细胞进行培养,结果正如所料,它确实不具备切除 DNA 之嘧啶二聚体的能力。因此,色素性干皮病是由于在太阳光照射下,紫外线引起的 DNA 损伤不能修复,使细胞发生变异而引起的。这表明修复系统的障碍,可能是癌肿发生

的一个原因。

此外,修复过程与生命起源密切相关。修复过程的存在与进化是生命起源和生物进化的一个重要方面。例如,光回复酶从原始生物一直到鸟类都有,而人却没有,就是一个有趣的例子。亿万年以前,地球上的原始细胞和其中的 DNA 大分子遭受远比今天为强的紫外辐射,在致死性的紫外线照射下,如果没有光回复酶,原始生物就不能生存,更谈不到进化了。但是在生物进化的过程中,由于发展了光回复酶以外的其它有效的修复机制,光回复酶就显得不那么重要(例如鸟类),甚至可以丢失(例如人和其它一些低级生物)。

修复机制当然也不可能尽善尽美,对出现的任何损伤都能修复,因此发生某些突变是完全可能的。这类突变对生物进化来说是十分重要的,因为诱变因素使得某一物种中的个体发生变异,然后由于自然选择的结果,比较适应的个体得以生存和繁殖,物种因此而进化。修复机制的效率控制着突变的频率。当然,各种 DNA 修复机制的效率本身也必须在进化中受到选择。因此,某一物种的进化速率与其 DNA 修复机制的效率密切相关。

如上所述,细胞 DNA 的修复过程非常重要,它与 DNA 的复制及模板功能一样,是生命的基本活动,目前正越来越引起人们的重视。许多研究者作了大量工作来阐明 DNA 的修复机制,并已证实几种酶系修复体系的存在。但是修复酶的详细特点,重组修复的细节等都还不够清楚。同时,对于修复是否在细胞内的特定部位如膜上起作用? 各种修复机制如何协调? DNA 的哪一些缺陷可以被识别和修复,哪一些却不能? 修复酶与正常细胞中的哪些遗传过程有关? 能否利用修复过程的调节作用来治疗癌症一类疾病等等问题,都有待于进一步研究。显然,深入研究细胞 DNA 的修复,对于现代生物学的理论与实际都将具有重大的意义。

参 考 资 料

- [1] Hanawalt, P. C.: *Endeavour*, 31, 83, 1972.
- [2] 武部 啓: 代谢, 8, 9, 1971.

- [3] 大久保舜三: 代谢, **8**, 16, 1971.
- [4] 近藤宗平: 代谢, **8**, 2, 1971.
- [5] Фодор, И.: *Успехи Современной Биологии*, **71**, 331, 1971.
- [6] Kaplan, H. S.: *Radiology*, **105**, 121, 1972.
- [7] Kazzir, D. T.: *Progress in Nucleic Acid Research & Mol. Biol.*, **9**, 117, 1969.
- [8] 李载平: 1960 年 上海市科学技术论文选集.
- [9] Kelner, A.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **35**, 73, 1949.
- [10] Dulbecco, R.: *Nature*, **163**, 949, 1949.
- [11] Rupert, C. S.: *J. Gen. Physiol.*, **43**, 573, 1960.
- [12] Cook, J. C.: In "Photophysiology" (A. C. Giese, Ed.), Acad. Press, N. Y., **5**, 191, 1970.
- [13] Takagi, Y., Sekiguchi, M., Okubo, S., Nakayama, H., Shimada, K., Yasuda, S., Nishimoto, T. & Yoshihara, H.: *Cold Spring Harbor Symposium Quant. Biol.*, **33**, 219, 1968.
- [14] Grossman, L., Kaplan, I., Kushner, S. & Mahler, I.: *Ibid.*, **33**, 229, 1968.
- [15] Carrier, W. L. & Setlow, R. B.: *J. Bacteriol.*, **102**, 178, 1970.
- [16] Yasuda, S. & Seliguchi, M.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **67**, 1839, 1970.
- [17] Kelly, R. B., Cozzarelli, N. R., Deutscher, M. P., Lehman, I. R. & Kornberg, A.: *J. Biol. Chem.*, **245**, 39, 1970.
- [18] De Lucia, P. & Cairus, J.: *Nature*, **224**, 1164, 1969.
- [19] Pettijohn, D. & Hanawalt, P.: *J. Mol. Biol.*, **9**, 395, 1964.
- [20] Hanawalt, P. C. & Cooper, P. K.: In "Methods in Enzymology" (L. Grossman & K. Moldave, Eds.), Acad. Press, N. Y., **21**, Part D, 221, 1971.
- [21] Kelly, R. B., Atkinson, M. R., Huberman, J. A. & Kornberg, A.: *Nature*, **224**, 495, 1969.
- [22] Richardson, C. C.: *Ann. Rev. Biochem.*, **38**, 795, 1969.
- [23] Heijneker, H. L., Pannekoek, H., Oosterbaan, R. A., Pouwels, P. H., Bron, S., Arwert, F. & Venema, G.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.*, **68**, 2967, 1971.
- [24] Howard-Flanders, P. & Boyce, R. P.: *Radiat. Res., suppl.*, **6**, 156, 1966.
- [25] Rupp, W. D. & Howard-Flanders, P.: *J. Mol. Biol.*, **31**, 291, 1968.
- [26] Elkind, M. M. & Sutton, H.: *Nature*, **184**, 1293, 1959.
- [27] Dean, C. J., Feldschreiber, P. & Lett, J. T.: *Nature*, **209**, 49, 1966.
- [28] Painter, R. B. & Rasmussen, R. E.: *Nature*, **201**, 162, 490, 1964.
- [29] Rasmussen, R. E. & Painter, R. B.: *J. Cell. Biol.*, **29**, 11, 1966.
- [30] Brent, J. T., Butler, J. A. V. & Crathorn, A. R.: *Nature*, **210**, 393, 1966.
- [31] McGrath, R. A. & Williams, R. W.: *Nature*, **212**, 534, 1966.
- [32] Kaplan, H. S.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **55**, 1442, 1966.
- [33] Lett, J. T., Caldwell, I., Dean, C. J. & Alexander, P.: *Nature*, **214**, 790, 1967.
- [34] Matsudaira, H., Nakagawa, C. & Bannai, S.: *Int. J. Radiat. Biol.*, **15**, 575, 1969.
- [35] Terasima, T. & Tsuboi, A.: *Biochim. Biophys. Acta*, **174**, 307, 1969.
- [36] Sawada, S. & Okada, S.: *Radiat. Res.*, **41**, 145, 1970.
- [37] Ormerod, M. G. & Stevens, U.: *Biochim. Biophys. Acta*, **232**, 72, 1971.
- [38] Kitayama, S. & Matsuyama, A.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **33**, 418, 1968.
- [39] Kitayama, S. & Matsuyama, A.: *Agric. Biol. Chem.*, **35**, 644, 1971.
- [40] Billon, D., Hewitt, R. R., Laphisophon, T. & Achey, P. M.: *J. Bacteriol.*, **94**, 1538, 1967.
- [41] Painter, R. B. & Cleaver, J. E.: *Nature*, **216**, 369, 1967.
- [42] Ayad, S. R. & Fox, M.: *Int. J. Radiat. Biol.*, **15**, 445, 1969.
- [43] Brent, T. P. & Wheathey, G. A.: *Int. J. Radiat. Biol.*, **19**, 339, 1971.
- [44] Kapp, D. S. & Smith, K. C.: *J. Bacteriol.*, **103**, 49, 1970.
- [45] Town, C. D., Smith, K. C. & Kaplan, H. S.: *Science*, **172**, 851, 1971.
- [46] Fuks, Z. & Smith, K. C.: *Radiat. Res.*, **48**, 63, 1971.
- [47] Town, C. D., Smith, K. C. & Kaplan, H. S.: *Radiat. Res.*, **52**, 99, 1972.
- [48] Youngs, D. A. & Smith, K. C.: *J. Bacteriol.*, **114**, 121, 1973.
- [49] Averback, D. & Ebert, M.: *Int. J. Radiat. Biol.*, **21**, 493, 1972.
- [50] Kato, T. & Kondo, S.: *J. Bacteriol.*, **104**, 871, 1970.
- [51] Dean, C. J.: *Nature*, **222**, 1042, 1969.
- [52] Lehnert, S. & Moroson, H.: *Radiat. Res.*, **45**, 229, 1971.
- [53] Jacobs, A., Bopp, A. & Hagen, U.: *Int. J. Radiat. Biol.*, **22**, 431, 1972.
- [54] Газиев, А. И., Фоменко, Л. А., Закржевекая, Д. Т. и Кузин, А. М.: *Докл. АН СССР*, **195**, 479, 1970.
- [55] Газиев, А. И., Уменский, С. Р.: *АН СССР*, **199**, 216, 1971.
- [56] Газиев, А. И., Фоменко, Л. А. и Сухорушкина, Л. В.: *Докл. АН СССР*, **261**, 983, 1971.
- [57] Laipis, P. J. & Ganesan, A. T.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **69**, 3211, 1972.
- [58] Pauling, C. & Hanawalt, P. C.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **54**, 1728, 1965.
- [59] Brutlay, D. & Kornberg, A.: *J. Biol. Chem.*, **247**, 241, 1972.
- [60] Nakayama, H. & Hanawalt, P. C.: *Fed. Proc.*, **31**, Abstr. No. 1168, 1972.
- [61] Cleaver, J. E.: *Nature*, **218**, 652, 1968.
- [62] Cleaver, J. E.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **63**, 428, 1969.