

DNA Tamiri ve Erken Yaşlanma Sendromları

[DNA Repair and Premature Aging Syndromes]

Meltem Müftüoğlu

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya
Anabilim Dalı, 06100, Sıhhiye, Ankara, Türkiye.

Yazışma Adresi

[Correspondence Address]

H.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya ABD,
06100 Ankara, Türkiye
Tel: 90-312-305 16 52
Faks: 90-312-310 05 80
e-mail: mmuftuoglu@hotmail.com

Kayıt tarihi 6 Mart 2003; kabul tarihi 28 Mayıs 2003
[Received 6 March 2003; accepted 28 May 2003]

ÖZET

Transkripsiyon, replikasyon gibi temel biyolojik olayların DNA tamiri ile sıkı bir ilişki içerisinde olduğu ortaya konmuştur. DNA tamir yollarındaki hasarlar, DNA hasarına neden olan ajanlara karşı duyarlılık gösteren genetik hastalıkların moleküler temelini anlaşılmaya başlamıştır. İnsan hastalıklarında DNA tamir hasarının biyolojik etkileri ilk kez, Cleaver (1968) tarafından kalıtsal bir hastalık olan kseroderma pigmentosumlu bir hastanın fibroblast hücrelerinde nükleotid eksizyon tamiri (NER) yolunun hasarlı olduğunun gösterilmesiyle gündeme gelmiştir. Uzun yıllar yapılan çalışmalar, NER aktivitesindeki hasarın neden olduğu, güneş ışığına aşırı duyarlı, Cockayne sendromu (CS) ve trikotiodyistrofi (TTD) gibi hastalıkların ortaya çıkmasına yol açmıştır. NER eksikliğinin biyolojik etkilerinin anlaşılmasında ve NER yolunda görev alan genlerin klonlanmasında, laboratuvarında oluşturulan ultraviyole ışığına duyarlı maya, hamster ve insan mutant hücre hatları kadar doğal insan mutantlarının varlığı da çok büyük bir öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: cockayne sendromu, kseroderma pigmentosum, trikotiodyistrofi, nükleotid eksizyon tamiri, transkripsiyona kenetlenmiş tamir.

ABSTRACT

It has become evident that DNA repair is tightly connected with basic biological processes such as transcription, replication and that defects in DNA repair pathways provide the molecular basis of genetic diseases associated with sensitivity to DNA damaging agents. The biological consequences of defective DNA repair in human disorders was first realized when Cleaver (1968) reported that fibroblast cells derived from the individuals with the hereditary disorder Xeroderma pigmentosum (XP) are defective in the nucleotide excision repair (NER) pathway. Studies over the years have led to the finding of other human disorders characterized by extreme sun sensitivity such as Cockayne syndrome (CS) and Trichothiodystrophy (TTD) associated with impaired NER activity. The availability of these natural human mutants as well as the laboratory generated UV-sensitive yeast, hamster and human mutant cell lines have been invaluable in understanding the biological consequences of NER deficiency and for the cloning of the genes involved in NER.

Key Words: cockayne syndrome, xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy, nucleotide excision repair, transcription coupled repair.

GİRİŞ

Genomdaki hasar ve tamir araştırmaları yalnız yaşlanma değil birçok genetik hastalığın moleküler mekanizmasının anlaşılmasına da yardımcı olmaktadır. Canlı organizmalar, genetik materyalin bütünlüğünü korumak için nükleotid eksizyon tamiri (NER) ve baz eksizyon tamiri (BER) gibi çeşitli DNA tamir mekanizmalarına sahiptirler. Ultraviyole ışıkının neden olduğu siklobütan pirimidin dimerleri gibi çeşitli DNA hasarları NER mekanizması, oksidatif hasarlar ise BER mekanizması ile tamir edilmektedir. Transkripsiyonel olarak aktif genlerin tamirinden sorumlu transkripsiyona kenetlenmiş tamir mekanizması, NER mekanizmasının bir alt yoludur. Nükleotid eksizyon tamir mekanizmasında görev alan proteinlerden birinin eksikliği, ender görülen ve resesif olarak kalıtılan üç farklı hastalığa neden olmaktadır: Kseroderma pigmentosum (XP), Cockayne Sendromu (CS) ve Trikotiyodistrofi (TTD). Cockayne Sendromu, XP ve TTD fenotiplerinin en belirgin ortak özelliği ultraviyole ışıkına olan aşırı duyarlılıktır ancak, XP hastalarından farklı olarak, CS ve TTD hastalarında deri tümörleri gelişmez.

Cockayne sendromunun üç farklı klinik tipi belirlenmiştir. Bunlar arasında en sık rastlanana klasik tip olan Tip I'dir. Bu tipte hastalık belirtileri yaşamın ikinci yılında ortaya çıkmakta ve klinik belirtileri arasında, retinopati ve/veya katarakt, işitme bozukluğu, zeka geriliği, iri burun ve kulak, uzun kol ve bacaklar yer almaktadır. Hastalığın en ağır seyreden tipi Tip II'dir ve hastalık belirtilerinin daha erken dönemde ortaya çıkması ile karakterizedir. Bu tipte prognoz CS Tip I'e göre çok daha ağırdır. Hastalığın üçüncü tipi CS'nun en hafif seyreden tipidir ve geç dönemde ortaya çıkması, belirtilerin yavaş ilerlemesi ile karakterizedir. Cockayne sendromunun CSA ve CSB olmak üzere iki genetik komplemantasyon grubu tanımlanmıştır. CSA geni yaklaşık 44 kDa ve 396 amino asitlik bir proteini kodlamaktadır. CSA proteininin Trp-Asp tekrar (WD tekrar) protein ailesine ait olduğu düşünölmektedir. Bu ailedeki proteinler hücre siklusu regölasyonu, mRNA modifikasyonu, ve gen regölasyonu gibi hücreyel fonksiyonlarda rol oynarlar. CSB proteininin transkripsiyona kenetlenmiş tamirde, transkripsiyonda, kromozomun yeniden yapılanmasında ve apoptozda rolü olduğu bildirilmiştir. Fakat, bu proteininin spesifik motiflerinin biyolojik yollardaki rolü henüz kesinlik kazanmamıştır.

1. DNA HASARI VE SONUÇLARI

Genomik DNA'nın bütünlüğü, farklı DNA hasarlarına neden olan ultraviyole, X-ışınları, kimyasal bileşikler gibi çevresel ajanlar ile sürekli tehdit altındadır. Hücreyel metabolizmanın yan ürünü olarak üretilen serbest radikaller gibi endojen ajanlar da DNA hasarına neden olmaktadır. DNA'da hasar oluşturan çeşitli ajanlar ve DNA'da oluşturdukları hasar tipleri şekil 1'de görölmektedir (1). Ultraviyole ışıkının neden olduğu hasarlar (siklobütan ve 6-4 ışın ürünü pirimidin dimerleri) deri kanseri riski ile bağlantılıdır. Sisplatin ve alkilleyici ajanlar gibi kemoterapötik ilaçlar DNA'da çift zincir kırıklarına ve zincir içi çapraz bağların oluşumuna neden

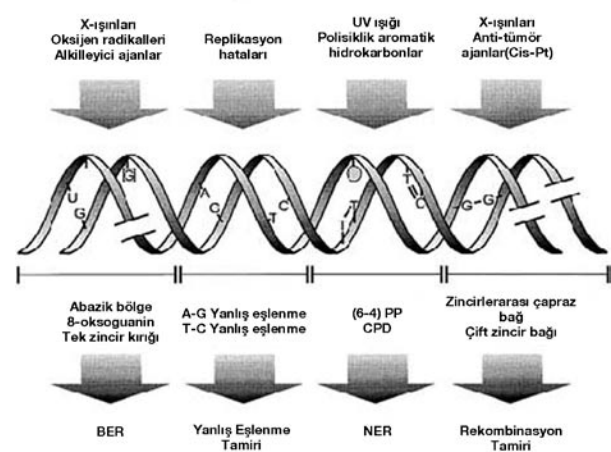
olmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu 100'den fazla oksidatif DNA hasarı tanımlanmıştır. Bu hasarların biyolojik önemi henüz açıklık kazanmakla birlikte 8-hidroksideoksiguanin'in (8-OH-Gua) mutasyona neden olduğu bilinmektedir (2).

Hücre tüm bu DNA hasarlarına farklı metabolik yollar ile cevap verir. Ağır DNA hasarları hücrenin apoptoz yolunu aktive ederek hücreyi ölüme götürür. Hücre, DNA hasarlarını DNA tamir mekanizmaları ile tamir edebilir. DNA hasarı replikasyon sırasında tamir edilemezse mutasyona ve sonuç olarak genomik kararsızlığa neden olur. DNA'da birçok özün değişimi içine alan genomik kararsızlık, hem kanserin hem de yaşlanmanın önemli bir belirtisidir (3).

2. DNA TAMİR MEKANİZMALARI

Prokaryotik ve ökaryotik organizmalar DNA'larını korumak için çeşitli DNA tamir mekanizmalarına sahiptir. Memeli hücrelerinde farklı DNA hasarları farklı DNA tamir yolları ile tamir edilmektedir (şekil 1) (1). Eksizyon tamiri sırasında kimyasal olarak değişmiş, yanlış eşleşişmiş veya uygun olmayan (DNA'daki urasil gibi) bazlar genomdan kesilerek yerlerine doğru dizideki bazlar konur. Eksizyon tamiri, BER ve NER olmak üzere ikiye ayrılır. BER sırasında hasarlı bazlar serbest baz olarak kesilir ve çıkartılır, NER de ise hasarlı bazlar oligonükleotid fragmanları olarak kesilir. BER ile iyonize edici radyasyon, reaktif oksijen türleri ve monofonksiyonel alkilleyici ajanlar ile oluşan baz hasarları tamir edilir. NER ise siklobütan pirimidin dimerleri gibi büyük DNA adüktlerinin tamirinde görev alır (1,2).

NER mekanizması en az 20 proteinin görev aldığı bir kesme ve yapıştırma mekanizmasıdır. NER'in ilk basamağı, hasarın tanınması ve hasarlı zincirin 24 - 32 bazlık kısmının oligonükleotid olarak çıkartılmasıdır. Bu basamağı, DNA zincirinin DNA polimeraz I ile uzatılarak boşluğun doldurulması ve ligasyon basamağı izler. NER iki alt yoldan meydana gelir. Genel genom tamir (GGR) yolu; transkribe olan ve olmayan DNA zincirindeki DNA hasarını tamir eder. Aktif olarak transkribe olan genlerin transkribe edilmiş zincirindeki hasarlar, NER'in ikinci alt yolu olan transkripsiyona kenetlenmiş tamir (TCR) yolu ile tamir edilir (4,5).



şekil 1. DNA'da hasar oluşturan ajanlar, hasar tipleri ve tamir mekanizmaları

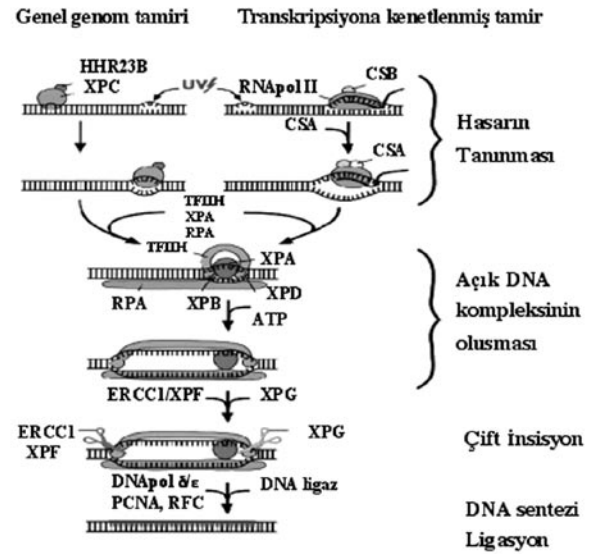
2.1. Nükleotid Eksizyon Tamiri

2.1.1. Nükleotid Eksizyon Tamir Genleri

Memelilerde eksizyon tamir yolunun moleküler mekanizmasını araştırmak amacıyla NER hasarı olan iki mutant hücre hattı kullanılmıştır: Laboratuvarında oluşturulan UV'ye duyarlı hamster hücre hatları ve doğal insan mutantları XP, CS ve TTD'nin hücre hatları. Hücre füzyon çalışmaları sonucunda XP'da XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF ve XPG olmak üzere 7; CS'de iki (CSA ve CSB); TTD'de ise üç (XPB, XPD ve TTDA) komplementasyon grubu tanımlanmıştır (6). Bu hasta gruplarının hücre hatlarına ek olarak, mutant hamster hücre hatları arasında 11 komplementasyon grubu tanımlanmıştır (7). Mutant hamster hücrelerinin insan genomik DNA ile transfeksiyonu sonucunda insan DNA'sı ile hamster hücrelerinin mutant fenotipi düzeltilmiş ve ERCC (excision repair cross complementing) genleri tanımlanmıştır. Komplementasyon analizleri ERCC2'nin XPD, ERCC3'ün XPB, ERCC5'in XPG ve ERCC6'nın CSB geni ile benzer olduğunu ortaya çıkarmıştır (8). Genel genom tamir yolunda ve transkripsiyona kenetlenmiş tamir yolunda görev alan bu genlerin özellikleri Tablo I'de görülmektedir (9).

2.2.2. Nükleotid eksizyon tamir mekanizması

Son yıllarda yapılan araştırmalar, transkribe olmayan DNA zincirindeki DNA adüktlerinin XPC/hHR23B kompleksi ile tanındığını ortaya koymuştur (Şekil 2) (1). XPC/hHR23B kompleksinin hasara bağlanması DNA yapısının kısmen açılmasına neden olmakta ve tamir mekanizmasında görev alan diğer proteinlerin bu bölgeye toplanmasını ve bağlanmasını sağlamaktadır. DNA zincirindeki bu açılma, Transkripsiyon faktörü II H (TFIIH)'nin, XPA ve replikasyon proteini A (RPA)'nin hasarlı bölgeye girerek açık DNA kompleksini meydana getirmesine neden olmaktadır. Transkripsiyonda ve DNA tamirinde görev alan TFIIH 9 altbiriminden meydana gelmektedir ve altbirimlerden XPB 3'→5' ve XPD 5'→3' helikaz aktivitelere sahiptir. Helikaz aktiviteleri nedeniyle, TFIIH DNA zincirinin 20 - 30 nükleotidlik bir bölgenin açılmasını sağlar (1, 10). Daha sonra, hasarlı zincir üzerinde sırayla kesim olayı gerçekleşir. XPG proteini 3' bölgesinde, hasardan 2-8 nükleotid uzaklıktan keser. XPF/ERCC1 ise 5' bölgesinde hasardan 15 - 24 nükleotid uzaklıktan keser. Hasarlı bölgeyi içeren 24 - 32 nükleotidlik oligonükleotid serbest bırakılır. Serbest



Şekil 2. Nükleotid eksizyon genel genom tamir mekanizması

bırakılan bu oligonükleotid, hasarı tanıyan proteinlerden XPC/hHR23B proteinine bağlı olarak ortamdan uzaklaştırılır. DNA zincirindeki boşluk, DNA replikasyon faktörü C (RFC), proliferatif hücre nükleer antijeni (PCNA) ve DNA polimerazlar δ ve ϵ ile doldurulur. PCNA, RFC ile birlikte DNA kalıbı üzerine DNA polimerazlar δ and ϵ 'un yüklenmesini sağlar. NER mekanizmasındaki son basamak, PCNA proteininin ayrılması ve ligaz I enzimi ile yeni sentezlenen DNA zincirinin ligasyonudur (1,10,11).

2.1.3. Transkripsiyona kenetlenmiş tamir mekanizması

İnsan tamir genlerinin tanımlanması ve klonlanmasıyla DNA tamiri ve transkripsiyon arasındaki moleküler ilişki açıklık kazanmıştır. Yapılan araştırmalar, genlerin transkribe olan zincirinin transkribe olmayan zincirden daha hızlı bir şekilde NER yoluyla tamir edildiğini ortaya koymuştur. Transkripsiyon sırasında RNA polimeraz II DNA zincirinde hasarla karşılaştığında RNA sentezi durur ve TCR yolu bu hasarın tamirinde rol oynar (4).

TCR mekanizmasında, GGR yolundan farklı olarak hasarın tanıma basamağında XPC/hHR23B kompleksi

Tablo I. İnsan nükleotid eksizyon tamir genleri

İnsan NER genleri	Kromozomal Yerleşimi	Gen büyüklüğü (kb)	Kodon Sayısı	MA (kDa)	GGR	TCR
ERCC1	19q13.2	15-17	297	32.5	+	+
ERCC2/XPD	19q13.2	20	760	86.9	+	+
ERCC3/XPB	2q21	45	782	89.2	+	+
ERCC4/XPF	16p13-13	?	?	?	+	+
ERCC5/XPG	13q32-33	32	1186	133.3	+	+
ERCC6/CSB	10q11-21	85	1493	168	-	+
XPA	9q34	25	273	31	+	+
XPC	3p25	?	823	106	+	-

yerine CSB proteini rol oynar. CSB proteini, RNA polimeraz II'yi ubiquitinleyerek parçalanmasını ve böylece TFIIH, XPA ve RPA proteinlerinin hasarlı bölgeye ulaşmasını sağlar. TCR yolundaki diğer basamaklar GGR yolundaki basamaklar ile aynıdır (Şekil 2) (1, 10).

3. DNA TAMİR BOZUKLUĞU HASTALIKLARI

3.1. Kseroderma Pigmentosum

Kseroderma Pigmentosum, ender görülen ve otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalıktır. XP hastaları güneş ışığına aşırı derecede duyarlıdır. Bu nedenle, bu hastaların güneşe maruz kalan bölgelerinde deri kanseri gelişme riski artar. Ek olarak, XP hastaları nörolojik anomaliler ile de karakterizedir. XP hastalığında tanımlanan 7 komplementasyon grubundan (XPA-XPG) her biri NER mekanizmasının farklı basamaklarında hasara neden olmaktadır. Farklı mutasyonların farklı hücresel hasarlara neden olmasından dolayı klinik heterojenite ortaya çıkmaktadır. XPC genindeki mutasyonlar genel genom tamirinde hasara neden olurken bu gendeki mutasyonlar TCR mekanizmasını etkilememektedir. XPC proteini bölüm 2.1.2'de belirtildiği gibi global genom tamir mekanizmasının ilk basamağı olan DNA hasarının tanınmasında görev almaktadır. TCR mekanizmasında ise hasarın tanınma basamağında XPC proteini görev almaz. UV ışığının neden olduğu siklobütan pirimidin dimerleri TCR mekanizması ile tamir edildiğinden, XPC hastaları XPA veya XPD hastalarına kıyasla UV ışığına daha az duyarlıdır (1,9).

XP hastalarının XPB, XPD ve XPG komplementasyon grubuna ait küçük bir grubu hem XP hastalarının hem de Cockayne sendromu hastalarının klinik özelliklerini taşımaktadır. Bu grup XPB/CS, XPD/CS ve XPG/CS gruplarından meydana gelmektedir. XPB veya XPD genlerindeki bazı mutasyonları taşıyan hastaların ise trikotiyodistrofi hastaları ile klinik özellikleri birleşmiştir. Farklı hastaların XPD geninde yapılan mutasyon analizleri, bazı mutasyonların sadece tamir fonksiyonunu etkilediğini ve saf XP fenotipini yansıttığını, bazı mutasyonların ise hem tamir hem de transkripsiyonu etkilediğini ve XP/CS veya XP/TTD'nin kompleks fenotipini yansıttığını göstermiştir. Bu gruplarda CS ve TTD hastalarının klinik özellikleri deri tümörlerinin gelişme riski ile birleşmiştir (9).

3.2. Cockayne Sendromu

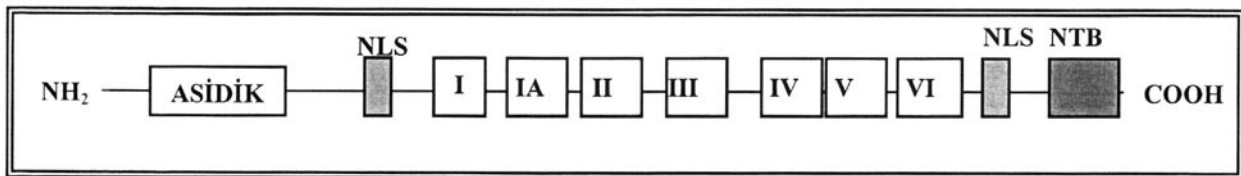
Cockayne Sendromu, 1936 yılında Edward Alfred Cockayne tarafından tanımlanmıştır. CS ender rastlanan ve otozomal resesif olarak kalıtılan genetik bir hastalıktır. CS'nun klinik özellikleri kaşektik cücelik,

büyüme ve zeka geriliği, ileri derecede nöronal ve retinal dejenerasyon olarak sıralanabilir (12). CS hücreleri UV ışığı, γ -ışınları ve hidrojen peroksit gibi DNA'ya hasar veren ajanlara aşırı duyarlıdır. RNA sentezi sırasında zincirdeki bu hasarlar RNA polimeraz II'nin durmasına neden olur. Transkripsiyona kenetlenmiş tamir yolu aktif olmayan CS hücrelerinde, RNA sentezi tekrar başlayamaz. RNA sentezinin gerçekleşmemesi CS hücrelerinin karakteristik özelliğini oluşturmaktadır (13).

CS'nun CSA ve CSB olmak üzere iki genetik komplementasyon grubu tanımlanmıştır. İnsan CSB geni (ERCC6) CSB hücrelerinde görülen DNA hasarının tamir edilmesinde rol oynamakta ve 1493 amino asitlik bir proteini kodlamaktadır. CSB proteininin molekül ağırlığı 168 kDa'dur. CSB proteini helikaz protein ailesinin 2. grubuna ve spesifik olarak da SWI/SNF protein ailesine aittir. Bu ailedeki tüm proteinler 7 helikaz motifine sahiptir. CSB geni 7 helikaz motifine ek olarak asidik bir amino asit dizisi, glisinden zengin bir bölge ve iki nükleer lokalizasyon sinyal (NLS) dizisi taşımaktadır (Şekil 3) (14). Korunmuş helikaz motiflerinin bulunmasına rağmen CSB proteini DNA'nın çift zincirini açan helikaz aktivitesine sahip değildir (8, 15).

CSB proteininin transkripsiyona kenetlenmiş tamir mekanizmasında, transkripsiyonda, kromozomun yeniden yapılanmasında ve apoptozda rolü olduğu bildirilmiştir (13,16,17). Fakat, CSB proteininin ve bu proteinin korunmuş helikaz motiflerinin bu biyolojik yollardaki rolü henüz kesinlik kazanmamıştır. Yapılan araştırmalar, helikaz motiflerinin (motif Ia, III, V ve VI) korunmuş rezidularında oluşturulan nokta mutasyonlarının, UV ile muameleden sonra, CSB proteininin canlılıkta, RNA sentezi ve yeniden başlamasında (TCR yolunda) ve apoptozdaki genetik fonksiyonunu etkilediğini göstermiştir. Sonuç olarak, bu helikaz motiflerinin bütünlüğü CSB proteinin biyolojik fonksiyonu için önem taşımaktadır. Öte yandan, CSB proteininin ikinci nükleotid bağlanma motifi proteinin tamir fonksiyonunda rol oynamamaktadır (14,18).

CSB proteininin BER yolundaki görevini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada, CSB genininin V. ve VI. helikaz motiflerinde oluşturulan nokta mutasyonlarının γ -ışınına karşı hücrel direnci azalttığı gösterilmiştir. Hücre ekstraktları ile yapılan 8-OH-Gua hasarının in vitro BER deneyinde, V. ve VI. helikaz motiflerinde mutasyon taşıyan CSB hücrelerinde, 8-OH-Gua glikozilaz/apuridik liyaz aktivitesinde azalma gözlenmiştir. BER yolundaki hasarın genomik DNA'da 8-OH-Gua birikimine neden olup olmadığını araştırmak amacıyla, 2 Gy γ -ışınına maruz kalan CSB hücrelerinde, 8-OH-Gua'nın nükleozid formunun (8-OH-dGuo)



Şekil 3. CSB proteini

düzevi sıvı kromatografisi/gaz spektrometresi kullanılarak ölçülmüştür. γ -ışınına maruz kalan motif VI CSB mutant hücrelerinin genomik DNA'ları, CSBwt geni ile transfekte hücreler ile karşılaştırıldığında, bu hücrelerde artan düzeyde 8-OH-dGuo gözlenmiştir. Bu sonuç, CSB proteininin 8-OH-Gua hasarının tamir edilmesinde rol oynadığını ve proteinin VI. motifinin bu tamirde önemli bir görevi olduğunu göstermektedir. CSB proteini sadece TCR mekanizmasında değil BER yolunda da rol oynamaktadır (14, 19).

3.3. Trikotiyodistrofi

NER yolundaki hasardan kaynaklanan üçüncü hastalık trikotiyodistrofidir. TTD sülfür eksikliğinden kaynaklanan saç kırılması, iktiyozis, zeka ve büyüme geriliği ile karakterize, otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalıktır. TTD vakalarının çoğunun ışığa duyarlı olduğu saptanmıştır. Işığa duyarlı TTD hastaları arasında XPB, XPD, TTDA olmak üzere üç genetik komplementasyon grubu tanımlanmıştır. Işığa duyarlı TTD hastalarının büyük bir çoğunluğu XPD komplementasyon grubuna aittir. XPD TFIIH'in altbirimidir ve bu nedenle, XPD hastalarında transkripsiyon ve tamir hasarı birlikte gelişmektedir. TTDA geni henüz klonlanmamıştır. Bu gen

veya gen ürününün fonksiyonu hakkında çok az bilgi bulunmaktadır (9, 20).

4. SONUÇ

Erken yaşlanma sendromlarından CS, XP ve TTD proteinlerinin fonksiyonu yaşlanma, DNA tamiri, DNA replikasyonu ve transkripsiyonun kesiştiği noktada görülmektedir. Yapılan araştırmalar, CSB proteininin korunmuş helikaz motiflerinin transkripsiyona kenetlenmiş tamir mekanizmasındaki rolüne ek olarak BER'de rol oynadığını göstermiştir. BER yolunda CSB proteininin fonksiyonu henüz açıklık kazanmamakla birlikte bu proteinin BER yolunda görev alan diğer proteinlerle doğrudan etkileşebileceği ve/veya bazı BER proteinlerinin ekspresyonunun düzenlenmesinde görev alabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda hız kazanan tamir çalışmaları ile genel genom tamiri ve transkripsiyona kenetlenmiş tamir mekanizmalarının anlaşılmasına başlanmasına rağmen bu konudaki bilgiler hala yetersizdir. DNA tamir mekanizmasını destekleyen in vitro sistemler geliştirilerek yapılan araştırmalar bu mekanizmaların çözümlenmesine katkıda bulunacaktır.

Kaynaklar

1. de Boer J, Hoeijmakers J. (2000) Nucleotide excision repair and human syndromes. *Carcinogenesis* 21, 453-460.
2. Balajee AS, Bohr VA. (2000) Genomic heterogeneity of nucleotide excision repair. *Gene* 250, 15-30.
3. Bohr VA. (1995) DNA repair fine structure and its relations to genomic instability. *Carcinogenesis* 16, 2885-2892.
4. Bohr VA, Smith CA, Okumoto DS, Hanawalt PC. (1985) DNA repair in an active gene: removal of pyrimidine dimers from the DHFR gene of CHO cells is much more efficient than in the genome overall. *Cell* 40, 359-369.
5. Sancar A. (1996) DNA excision repair. *Annu Rev Biochem* 65, 43-81.
6. Hoeijmakers JHJ. (1993) Nucleotide excision repair II: from E.coli to yeast. *Trends Genet* 9, 211-217.
7. Riboni RE, Botta E, Stefanini M, Numata M, Yasui A. (1992) Identification of the eleventh complementation group of UV-sensitive excision repair defective rodent mutants. *Cancer Res* 52, 605-607.
8. Troelstra C, van Gool A, de Wit J, Vermeulen W, Bootsma D, Hoeijmakers JH. (1992) ERRC6, a member of a subfamily of putative helicases, is involved in Cockayne's syndrome and preferential repair of active genes. *Cell* 71, 939-953.
9. Friedberg EC, Walker GC, Siede W. (1995) DNA repair and mutagenesis. ASM Press, Washington, DC.
10. Batty DP, Wood DW. (2000) Damage recognition in the nucleotide excision repair of DNA. *Gene* 241, 193-204.
11. Tsurimoto T. (1998) PCNA, a multifunctional ring on DNA. *Biochim Biophys Acta* 1443, 23-39.
12. Nance MA, Berry SA. (1992) Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am J Med Genet* 42, 68-84.
13. Balajee AS, May A, Dianova GL, Friedberg EC, Bohr VA. (1997) Reduced RNA polymerase II transcription in intact and permeabilized Cockayne syndrome group B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 94, 4306-4311.
14. Muftuoglu M, Selzer R, Tuo J, Brosh RB, Bohr VA. (2002) Phenotypic consequences of mutations in the conserved motifs of the putative helicase domain of the human Cockayne syndrome group B gene. *Gene* 283, 27-40.
15. Troelstra C, Hesen W, Bootsma D, Hoeijmakers JHJ. (1993) Structure and expression of the excision repair gene ERCC6, involved in the human disorder Cockayne's syndrome group B. *Nucleic Acids Res* 21, 419-426.
16. Citterio E, van den Boom V, Schnitzler G, Kanaar R, Bonte E, Kingston RE, Hoeijmakers JHJ, Vermeulen W. (2000) ATP-dependent chromatin remodeling by the Cockayne syndrome B DNA repair-transcription-coupling factor. *Mol Cell Biol* 20, 7643-653.
17. Balajee AS, De Sanctis LP, Brosh RM, Selzer R, Bohr VA. (2000) Role of the ATPase domain of the Cockayne syndrome group B protein in UV induced apoptosis. *Oncogene* 19, 477-489.
18. Selzer RR, Nyaga S, Tuo J, May A, Muftuoglu M, Christiansen M, Citterio E, Brosh RM Jr and Bohr VA. (2002). Differential requirement for the ATPase domain of the Cockayne syndrome group B gene in the processing of UV-induced DNA damage and 8-oxoguanine lesions in human cells. *Nucleic Acids Res* 30, 782-793.
19. Tuo J, Muftuoglu M, Chen C, Jaruga P, Selzer R, Brosh RM, Rodriguez H, Dizdaroglu M, Bohr VA. (2001) The Cockayne syndrome group B gene product is involved in general genome base excision repair of 8-hydroxyguanine in DNA. *J Biol Chem* 276, 45772-45779.
20. Lehmann AR. (1995) Nucleotide excision repair and the link with transcription. *Trends Biochem Sci* 20, 402-405.