

LOS METALES COMO INHIBIDORES DEL SISTEMA DE REPARACIÓN DEL ADN

Pablo Hernández-Franco, Mahara Valverde y Emilio Rojas

Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental,
Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.
Circuito Exterior Universitario s/n, Col. Coyoacán, C.P. 04510, México, D.F.
E-mail: emilior@biomedicas.unam.mx

RESUMEN

Los humanos han estado en contacto con los metales desde su aparición en el planeta. De hecho no se puede pensar en la evolución humana sin pensar en el gran papel que han jugado los metales en el desarrollo humano. Algunos metales son esenciales para llevar a cabo procesos celulares, sin embargo, otros son capaces de promover una gran variedad de efectos deletéreos para la salud, incluyendo el cáncer.

Las evidencias de que la inhibición de los mecanismos de reparación del ADN, es un importante paso para que se lleve a cabo la carcinogénesis inducida por los metales cobran día a día más importancia, sin embargo, es poco probable que exista un mecanismo de acción común para todos los metales debido a que presentan propiedades químicas diversas. En la presente revisión, se discutirá el papel de los metales en la inhibición de los mecanismos de reparación, poniendo énfasis en algunos mecanismos de acción propuestos como son: la inactivación de enzimas, la unión a componentes celulares, la inducción de daño al ADN, entre otros.

Palabras Clave: Dedos de zinc, metales, reparación del ADN.

ABSTRACT

Humans have been in contact with metals almost since the beginning of our existence. In fact, one cannot even think on human evolution without considering the great role played by metals in mankind's development. Some metals are essentials for cellular processes; however other metals are less beneficial, owing to their ability to promote a wide variety of deleterious health effects, including cancer.

The evidence that inhibition of DNA-repair processes is an important step in metal carcinogenesis is growing; however a uniform mechanism of action for all metals is unlikely given the diverse chemical properties of each metal. In the present review, the impairment of DNA-repair by metals and the different mechanisms of metal DNA repair inhibition, such as, inactivation of enzymes, binding to cellular components, induction of DNA damage, etc, will be discussed.

Key words: Zinc fingers, metals, DNA repair.

INTRODUCCIÓN

Los metales se encuentran distribuidos de manera ubicua en el medio ambiente y su uso en las actividades humanas ha contribuido significativamente a que la población se encuentre expuesta a ellos, ya sea de manera ocupacional o ambiental.

Algunos de los metales o metaloides a los que el hombre está expuesto son: Aluminio, Arsénico, Berilio, Cadmio, Cobalto,

Cobre, Cromo, Mercurio, Níquel, Plomo y Vanadio; los cuales pueden producir una gran variedad de síntomas dependiendo de la forma y duración de la exposición, incluso algunos de ellos han sido relacionados con el proceso carcinogénico¹⁻³.

Los efectos ocasionados por los metales a nivel celular son muy diversos, llamando nuestra atención las alteraciones que ocasionan sobre el material genético de manera directa e indirecta, dado que es uno de los mecanismos que conducen a la carcinogenicidad.

La mayoría de los metales pueden inducir genotoxicidad generando daño al ADN, pueden formar entrecruzamientos, directa e indirectamente inhiben la reparación del ADN, modifican la transducción de señales, modulan la expresión de genes, alteran la respuesta inmune y afectan la homeostasis celular⁴, sin embargo, no todos los metales actúan mediante el mismo mecanismo de acción, por lo que es importante tomar en cuenta el metal involucrado, la dosis, duración y vía de exposición, así como otras condiciones ambientales, que en conjunto contribuyen a determinar la vía o mecanismo molecular por el cual los metales pueden ser carcinogénicos⁵.

Uno de los procesos celulares más importantes que ha sido relacionado con la inducción de la carcinogénesis mediada por metales, es la inhibición del proceso de reparación del ADN⁶.

La célula ha logrado sobrevivir, a pesar de que la integridad del ADN está constantemente amenazada ya sea por agentes químicos, físicos o biológicos; como la luz ultravioleta (UV), radiación ionizante, la presencia de productos del metabolismo celular y algunas sustancias químicas gracias a mecanismos de salvaguarda.

Estas amenazas generan una variedad de lesiones en la estructura del ADN, como son: rompimientos de cadena sencilla y doble, modificación química de bases, sitios abásicos, aductos, entrecruzamientos intercadena o intracadena, apareamiento incorrecto de bases, inserciones, deleciones, entre otros; lo que genera mutaciones, recombinación genética, aberraciones cromosómicas e inhibición o alteración de procesos celulares en casi todos los organismos.

Debido a esta gran variedad de amenazas y sus efectos, no es de sorprenderse que la evolución haya moldeado un conglomerado de sofisticados sistemas de reparación del ADN que se entrelazan para subsanar la mayoría de las lesiones que son infringidas a la información genética, lo que es vital para la célula. Los procesos de reparación del ADN pueden ser divididos dependiendo de su mecanismo de acción en tres grandes clases: reparación directa, reparación por escisión y reparación por recombinación⁷.

Por lo que, el presente trabajo explora las evidencias existentes que determinan el papel que juegan los metales en la inhibición de los sistemas de reparación del ADN.

MECANISMOS DE REPARACIÓN

La función de los mecanismos de reparación es restaurar los daños que pueden modificar la información contenida en el ADN. Existen mecanismos que involucran la acción de una sola enzima y por otro lado están los que son altamente complejos, dado que participan varias enzimas⁸.

Reparación directa

La mayoría de los agentes que dañan al ADN, son de origen

exógeno, sin embargo, una proporción de los daños en el material genético provienen de fuentes endógenas. El ataque al ADN de estos agentes resulta en una variedad de bases modificadas y de lesiones en el esqueleto de la molécula, de las cuales, la más común es la formación de aductos. Muchas de estas lesiones son reparadas por las denominadas proteínas de reparación directa del ADN, que son: la proteína Ada de *Escherichia coli*, la O⁶-alquilguanina-ADN alquiltransferasa, O⁶-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT), la familia AlkB y la fotoreactivación⁹ (Figura 1).

Experimentos hechos por Scicchitano y Pegg (1987)¹⁰ sugieren que la actividad de la proteína de reparación O⁶-alquilguanina-ADN alquiltransferasa se ve inhibida fuertemente por un gran número de iones metálicos, éstos incluyen cadmio (Cd), cobre (Cu), mercurio (Hg), zinc (Zn) y plata (Ag). Esta inhibición es probablemente debida a la interacción de los metales con los residuos de cisteína en la proteína². Por otro lado, Bhattacharyya y colaboradores (1988)¹¹ muestran que la MGMT se inhibe por Hg, Zn, Cdy plomo (Pb) a concentraciones de entre 100 y 500 μM , mientras que algunos metales como aluminio (Al) y hierro (Fe) requieren concentraciones más altas, hasta de 1mM para poder inhibir la proteína. Además, se ha observado en procesos epigenéticos, que el arsénico (As) puede alterar la metilación del promotor del gen de la MGMT, regulando negativamente la expresión de la proteína, mientras que el níquel (Ni) causa cambios en el patrón de metilación en el promotor, a concentraciones de 50 μM ¹².

Reparación por escisión

La reparación por escisión comprende dos mecanismos de reparación del ADN; la escisión de bases y la escisión de nucleótidos, ambos mecanismos son los encargados de preservar y asegurar la fidelidad del ADN los cuales son mecanismos altamente conservados, en el contexto evolutivo.

REPARACIÓN POR ESCISIÓN DE BASES (BER)

El sistema de reparación encargado de eliminar pequeñas lesiones en el ADN generadas endógena o exógenamente es la reparación por escisión de bases (BER) que es el que predomina en células de mamífero¹³.

El primer paso en la BER es remover bases dañadas o modificadas mediante ADN glicosilasas, seguido de la acción de la endonucleasaapurínica/apirimidínica (APE1). El resultado de estas reacciones es la ausencia de una base con una desoxirribosa-fosfato (dRP) en el extremo 5' y un OH en la región 3'. La ADN polimerasa β (pol- β) mediante la síntesis de ADN polimeriza las bases faltantes, eliminando el sitio AP que resulta de la acción de la APE1 y remueve el grupo dRP. El último paso es el sellado, que es llevado a cabo por la ligasa I o III, dependiendo de la vía, "long patch" o "short patch", respectivamente. Otras proteínas involucradas en este mecanismo de reparación son XRCC1, PCNA, FEN1, POL δ/ϵ , PNK y PARP¹⁴.

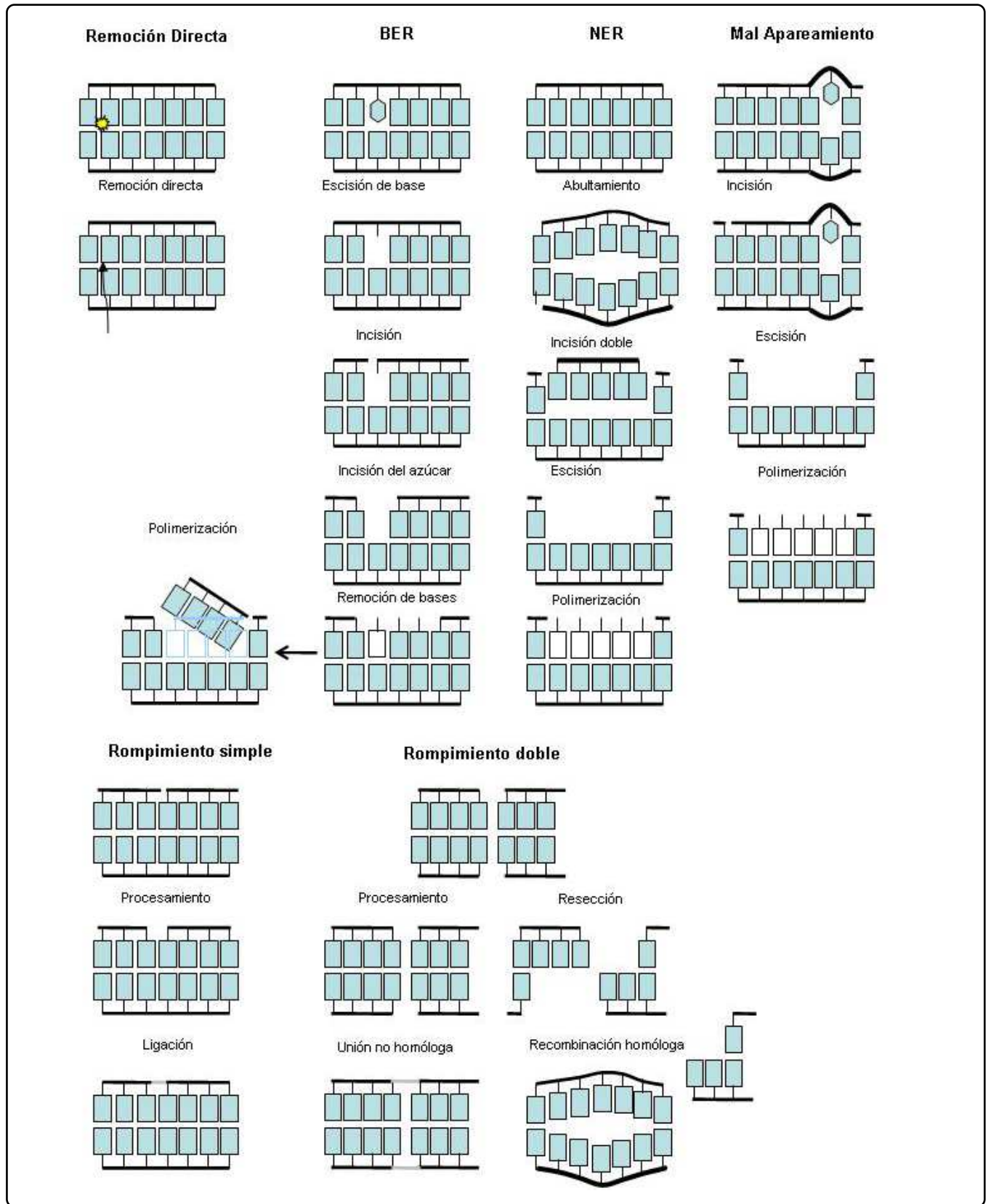


Figura 1. Ejemplificación simplificada de algunos mecanismos de reparación del ADN. Para detalles ver texto.

Dentro de este mecanismo por escisión de bases existen enzimas clave, éstas son las ADN glicosilasas. Estas moléculas remueven diferentes tipos de bases dañadas o modificadas. La remoción del daño es por escisión del enlace N-glicosílico entre la base y la desoxirribosa. Hay diferentes ADN-glicosilasas para eliminar diferentes tipos de daños, es decir, se requiere de una ADN-glicosilasa específica en función de la base involucrada¹⁵ (Figura 1).

Se sabe que este tipo de enzimas pueden ser blanco de algunos iones metálicos. Por ejemplo, la exposición a Cd resulta en un decremento de los niveles de expresión de la 8-oxoguanina ADN glicosilasa (OGG1), como resultado de la atenuación en la unión del factor de transcripción SP1 al promotor de hOGG1¹⁶, mientras que el Cr inhibe la expresión de OGG1 en células humanas dependiente de la concentración¹⁷. Aunado a esto, también se ha visto que el Co, Cu, Ni y Cd inhiben la actividad 8-oxo-dGTPasa de MutT y MTH1, lo que se relaciona con un aumento en las lesiones del ADN¹⁸. También se sabe que el Cr induce la inhibición o inactivación de la ADN polimerasa como resultado de la formación de aductos ADN-ADN^{19,20}.

El Cd y el Ni suprimen la remoción del daño oxidativo al ADN, que es reconocido por la Formamidopirimidina-ADN glicosilasa (Fpg), lo que sugiere su inhibición. La inhibición de estas proteínas de reparación puede darse por el desplazamiento del ión Zn y magnesio (Mg) por el ión Cd, en el caso de la Fpg^{21,22}, o por los iones Ni y Hg en la actividad endonucleasa de L1²³. Otro posible mecanismo se ha observado cuando se utilizan compuestos de selenio reducidos, que incluyen selenocisteína, cloruro de fenil selenio, ebselen, 2-nitrofenilseleno-cianato y ácido fenil-selenínico, éstos no originan un desplazamiento, si no que pueden reaccionar con los grupos tiol de proteínas de reparación, resultando en la inactivación de la misma²⁴.

Por otra parte, existen evidencias de que algunos metales como el Pb, pueden interactuar con las ADN polimerasas y reducir la fidelidad de la ADN polimerasa del virus de la mieloblastosis aviar²⁵, al igual que pueden inhibir a la polimerasa β , efecto que también es inducido por iones metálicos de Co y Cd²⁶.

Cabe mencionar que estudios recientes, demuestran que la actividad de la endonucleasa APE1 se inhibe por Pb, Fe, Cd y Zn a concentraciones citotóxicas para la mayoría de las células^{27,28}.

Por otro lado, existe evidencia de que el arsenito de sodio reduce la capacidad de reparar el daño generado por Metil Metano-Sulfonato (MMS) y esto se atribuye al decaimiento en la actividad de la ligasa²⁹. Además, estudios hechos por Hu y colaboradores (1998)³⁰ muestran una inhibición de la ADN ligasa I y ADN ligasa III, pero no de la ADN polimerasa β . Pero la inhibición no sólo se presenta en los últimos pasos de la reparación, sino que también, se puede presentar en los primeros pasos, ejemplo de esto son los estudios donde se muestra un descenso inducido

por compuestos de arsénico trivalente en la poliADP-ribosilación, y éste se debe a cambios en la actividad de PARP-1, molécula encargada del reconocimiento del daño en el sistema de escisión de bases³¹.

Es importante hacer notar que algunas de las enzimas que participan en el proceso de reparación por escisión de bases requieren de un cofactor, que en su mayoría es un ión metálico, por lo que, como se mencionó antes son blancos susceptibles de los metales, sin embargo, recientemente Wang y colaboradores (2006)²⁸ encontraron que la N-metilpurina-ADN glicosilasa (MPG) humana, la cual no requiere a un metal para su funcionamiento o estructura, puede ser inhibida en su actividad por iones divalentes como Cd²⁺, Zn²⁺ y Ni²⁺, a concentraciones micro y nanomolares, *in vitro*. Además, también observaron que Co²⁺ y el Mg²⁺ no inhiben la actividad de MPG a las mismas concentraciones.

REPARACIÓN POR ESCISIÓN DE NUCLEÓTIDOS (NER)

De todos los mecanismos de reparación de ADN, al parecer el más versátil en términos de reconocimiento de lesiones, es el de escisión de nucleótidos. La reparación por escisión de nucleótidos tiene la capacidad de reconocer y reparar una amplia gama de lesiones estructurales no relacionadas, como son daño al ADN generado por la exposición a la radiación ultravioleta (UV) y un gran número de aductos inducidos por químicos presentes en el ambiente o por drogas citotóxicas usadas en quimioterapia³². Se conocen dos rutas alternas en NER: la primera, llamada Reparación Global del Genoma (GGR) puede detectar y remover lesiones en todo el genoma; mientras que la segunda, la Reparación Acoplada a la Transcripción (TCR) asegura una reparación rápida de todas las lesiones cuando se localizan en la cadena que se está transcribiendo⁷.

Las lesiones que se generan provocan distorsiones en la cadena de ADN, estas distorsiones se reconocen por un complejo, formado por XPC-HR23B, que estabiliza la cadena y recluta al Factor de Transcripción II H (TFIIH). Mediante la adición de ATP, TFIIH desenrolla el ADN con la ayuda de las helicasas XPD y XPB para formar una estructura en forma de burbuja de aproximadamente 20 pb. RPA, XPA y XPG son reclutadas para formar el complejo de preincisión. ERCC1-XPF hacen el corte 5' y XPG lo hace 3', mientras que RPA permanece unida a la cadena facilitando la síntesis de la polimerasa δ o ϵ , que está sostenida por RFC y PCNA, finalmente la ligasa I sella los huecos³² (Figura 1).

Para determinar el potencial que tienen algunos iones metálicos para interferir con el mecanismo de NER, Calsou y colaboradores (1996)³³ observaron que al usar Cd, Co, Fe, Cu, Hg, Pb y Zn en ensayos *in vitro* se inhibe el reconocimiento y escisión del daño en el ADN. Estos hallazgos junto con las observaciones de que los iones del galio y el molibdeno inhiben la reparación en células de mamífero³⁴ sugieren que este mecanismo puede ser inhibido

o alterado por una gran cantidad de compuestos metálicos.

La proteína de Xeroderma Pigmentosum tipo A (XPA), forma parte de las proteínas esenciales en el reconocimiento del daño en NER, y se ha visto que a concentraciones mayores 100 μ M de Cd se ve disminuida su capacidad de unión al sitio dañado en el ADN³⁵. Esta disminución es debida a que el Cd puede sustituir el Zn en la proteína XPA, lo que provoca una deformación en el dedo de zinc^{36,37}. Sin embargo, al parecer XPA puede sufrir otro tipo de inhibición cuando se trata con compuestos de selenio reducidos, dado que éstos oxidan los grupos tiol que se encuentran en el dominio de dedos de zinc de esta proteína inhibiendo su actividad²⁴. Otro candidato susceptible de ser inhibido por Cd es el factor de transcripción IIH dado que p44, que está incluida dentro del complejo es una proteína con dedos de zinc, que es capaz de intercambiar iones Cd por iones Zn. Así, también TFIIH disminuye su capacidad para unirse a la cadena rota y promover su renaturalización¹⁶.

Existen evidencias que muestran que los iones del Cd y la Ag se pueden unir covalentemente al ADN en el átomo N7 de la Guanina o Adenina, causando una desestabilización de la hélice y provocando aductos bifuncionales³⁸⁻³⁹, cuando se utilizan concentraciones extremadamente altas.

El As reduce la capacidad de reparar el daño inducido por luz UV, como dímeros de timina, en una gran variedad de células. Hartwig y colaboradores (2003)⁴⁰ demuestran que el efecto inhibitorio del As sobre la NER es tanto en el ámbito de GGR como de TCR y esto se presenta a nivel de reconocimiento y ligación del daño³⁰, sin embargo, existen estudios que reportan que el As no altera la interacción proteína-ADN durante el reconocimiento del daño, pero sí inhibe la escisión, cuando se utiliza a bajas concentraciones⁴¹⁻⁴².

Ni y Co también inhiben la NER⁴³, aunque el Ni lo hace en los pasos de incisión y ligación del daño mientras que el Co inhibe tanto la incisión y polimerización⁴⁴, estos efectos pueden ser reversibles con magnesio. Esto es debido a que el Cd reduce la capacidad que tiene XPA para reconocer las lesiones inducidas por luz UV^{35,45}.

También Hartmann y Hartwig en 1998⁴⁶ demuestran que la NER se inhibe por Ni, a bajas concentraciones, específicamente el tratamiento con Ni altera el primer paso del proceso, el reconocimiento del daño. Mediante el ensayo de cambios en la movilidad electroforética "Gel Mobility Shift Assay", utilizando extracto de células HeLa tratadas y oligonucleótidos radiados con luz UV se observa una interrupción en las interacciones proteína-ADN sobre el daño⁴⁷. Además, estos efectos pueden ser reversibles cuando se les adiciona Mg y Zn, lo que sugiere una inactivación a nivel de proteína, por el desplazamiento del ión metálico respectivo y no por la interferencia con la expresión o traducción de las proteínas de reparación correspondientes.

MECANISMO DE REPARACIÓN DEL MAL APAREAMIENTO DE BASES (MMR)

La reparación del mal apareamiento de bases o mejor conocido como "Miss Match Repair" (MMR), es una compleja reacción que implica múltiples proteínas, éstas reconocen los apareamientos erróneos de las bases, escinden el ADN que contiene el error y resintetizan la cadena de ADN⁴⁸.

La corrección del error se inicia por la unión de la proteína MutS en el sitio del apareamiento erróneo. Se forma un dímero de MutL y de MutH que se une a la cadena recién sintetizada y genera un rompimiento de la cadena, esto debido a que MutH reconoce una secuencia hemimetilada. La proteína UvrD, que es una helicasa, desenrolla la cadena de ADN desde el rompimiento y la cadena desplazada es degradada por un exonucleasa. La cadena restante es protegida por la proteína Ssb. La ADN polimerasa III se encarga de polimerizar, mientras que la ADN ligasa sella los huecos restantes⁴⁹ (Figura 1).

Algunas de las consecuencias que se originan por la inactivación de proteínas de MMR son: inestabilidad genómica, resistencia a drogas usadas en quimioterapia, infertilidad e incremento en la susceptibilidad a cáncer, ejemplo de esto último es el cáncer de colon hereditario⁵⁰.

Entre los metales, el Cd parece ser el único que interfiere con MMR. Al parecer la actividad que tiene el heterodímero MSH2-MSH6, que son proteínas de MMR, de unir e hidrolisar ATP es la que se inhibe por efecto del Cd, aunado a esto, también se presenta una ligera inhibición de la unión de la proteína al ADN, y ésta es dependiente de la dosis y del tiempo de exposición⁵¹. Además, estudios realizados por Jin y colaboradores (2003)⁵² muestran que el Cd inhibe la actividad de MMR, tanto en extractos de células humanas, como en levaduras, sin embargo, cuando se utilizan otros cationes divalentes como Co y Mg a altas concentraciones no se observa inhibición de MMR.

El Cd también inhibe la actividad ATPasa de MutS α , la cual es una proteína involucrada en la escisión del error y la síntesis del nuevo ADN, junto a esta proteína también participan: MutL α , RPA, RFC, PCNA y la ADN polimerasa δ ⁵³.

REPARACIÓN DEL ADN POR RECOMBINACIÓN

El daño que se origina en el ADN por radiación ionizante, rayos X, radicales libres y químicos son los rompimientos de doble cadena (DSB). La Reparación de DBS se da por un mecanismo denominado, reparación por recombinación homóloga. La recombinación homóloga implica la acción de los genes RAD50, MRE11 y NBS1, los productos de estos genes forman un complejo que produce un corte que extrae un segmento en los extremos 5' de la zona donde está el DSB. A los extremos 3' que resultan de ello se une la proteína Rad51, previa unión de Rad52 y Rad54. Rad51 produce la invasión de cadena. Finalmente esta estructura denominada el intermediario de Holliday se resuelve

y se sella por una ligasa (ligasa I).

La reparación de los rompimientos de doble cadena en organismos superiores se da por la de extremos no homólogos, y consiste en que la ligasa IV repara la rotura en colaboración con una serie de proteínas, que forman un complejo junto con XRCC4 que se une al extremo del ADN dañado cuando previamente se ha unido la proteína Ku⁷ (Figura 1).

Hasta el momento no se conocen moléculas pequeñas, iones metálicos o productos del metabolismo que se puedan utilizar como un inhibidor de RecA, sin embargo, estudios hechos por Weber y colaboradores (2003)⁵⁴ encuentran que iones metálicos como el Cd, Ni y Zn pueden inhibir a Rho, un terminador transcripcional, que es estructuralmente igual a RecA. Actualmente se tienen datos de que el Zn, Cu y Hg, inactivan a la proteína RecA *in vitro*⁵⁵.

CONCLUSIONES

Los estudios para determinar la capacidad que tienen los metales

como genotóxicos o carcinógenos para los humanos va en aumento, aunque los efectos de éstos pueden resultar muy ambiguos, dependiendo del modelo de estudio, del metal, del tiempo de exposición y de la concentración.

La presente revisión muestra uno de los posibles mecanismos moleculares por el cual los metales resultan carcinógenos para los humanos. Las evidencias sugieren que los iones metálicos pueden alterar el proceso de reparación del ADN.

Los datos encontrados sugieren que el mecanismo molecular involucrado es la inactivación directa de enzimas o proteínas de reparación por el desplazamiento de los iones Zn, cabe mencionar que muchas de las proteínas de reparación comparten dominios de dedos de zinc, y si éste es desplazado, la conformación de la estructura proteica se ve afectada, lo que resulta en una inactivación de la misma (Figura 2). Esta inactivación proteica puede darse tanto en los pasos de reconocimiento del daño, como en los de ligación y afectar todos los sistemas de reparación. Además, se sabe que los iones metálicos son muy afines a los

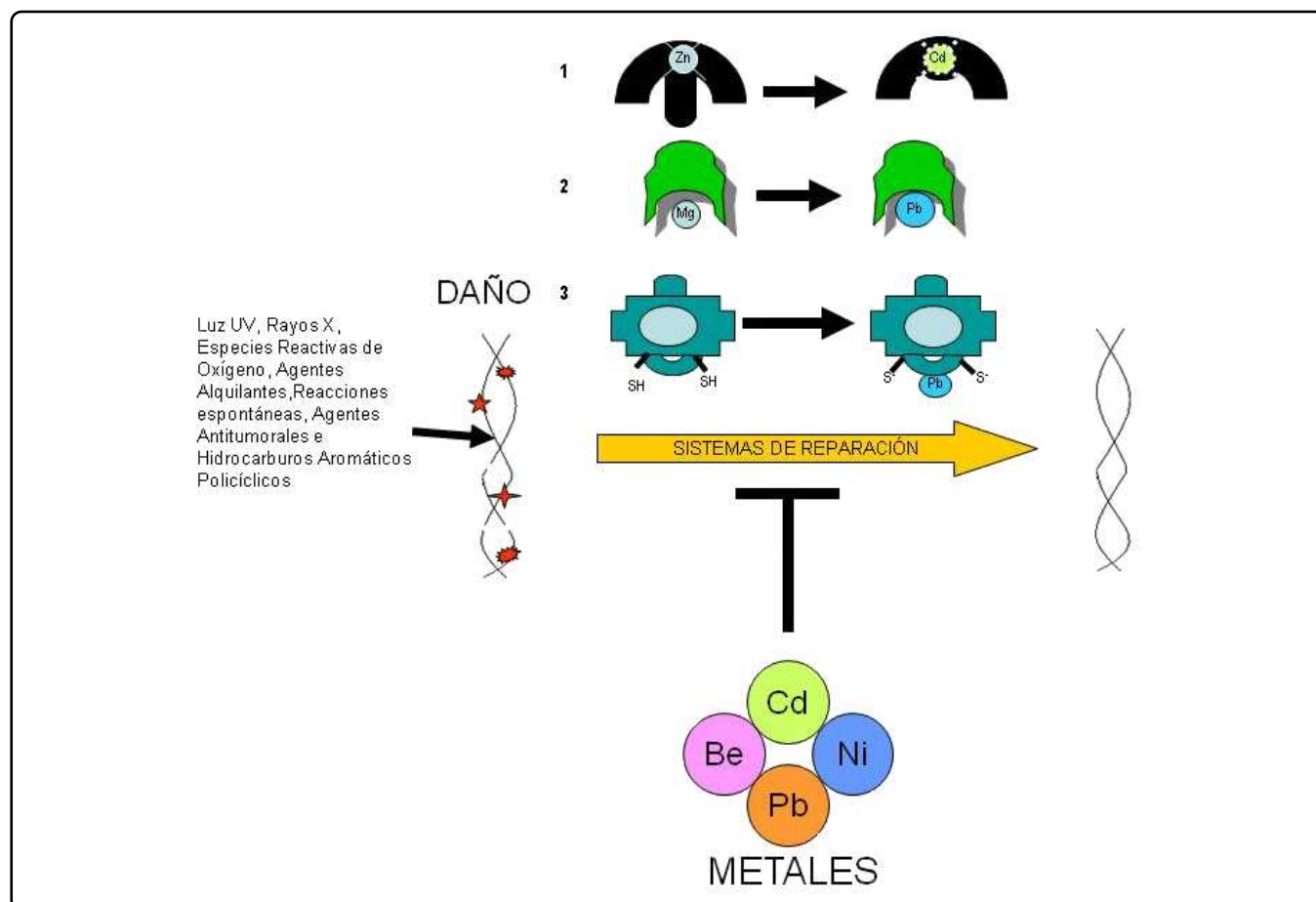


Figura 2. Mecanismos moleculares de inhibición propuestos para los metales. 1) Enmascaramiento del sitio activo por modificación estructural de la proteína, resultado de la sustitución del ión metálico. 2) Inhibición enzimática mediada por el desplazamiento del cofactor por el ion metálico. 3) Disminución de la actividad enzimática originada por la interacción de iones metálicos con grupos sulfhidrilos.

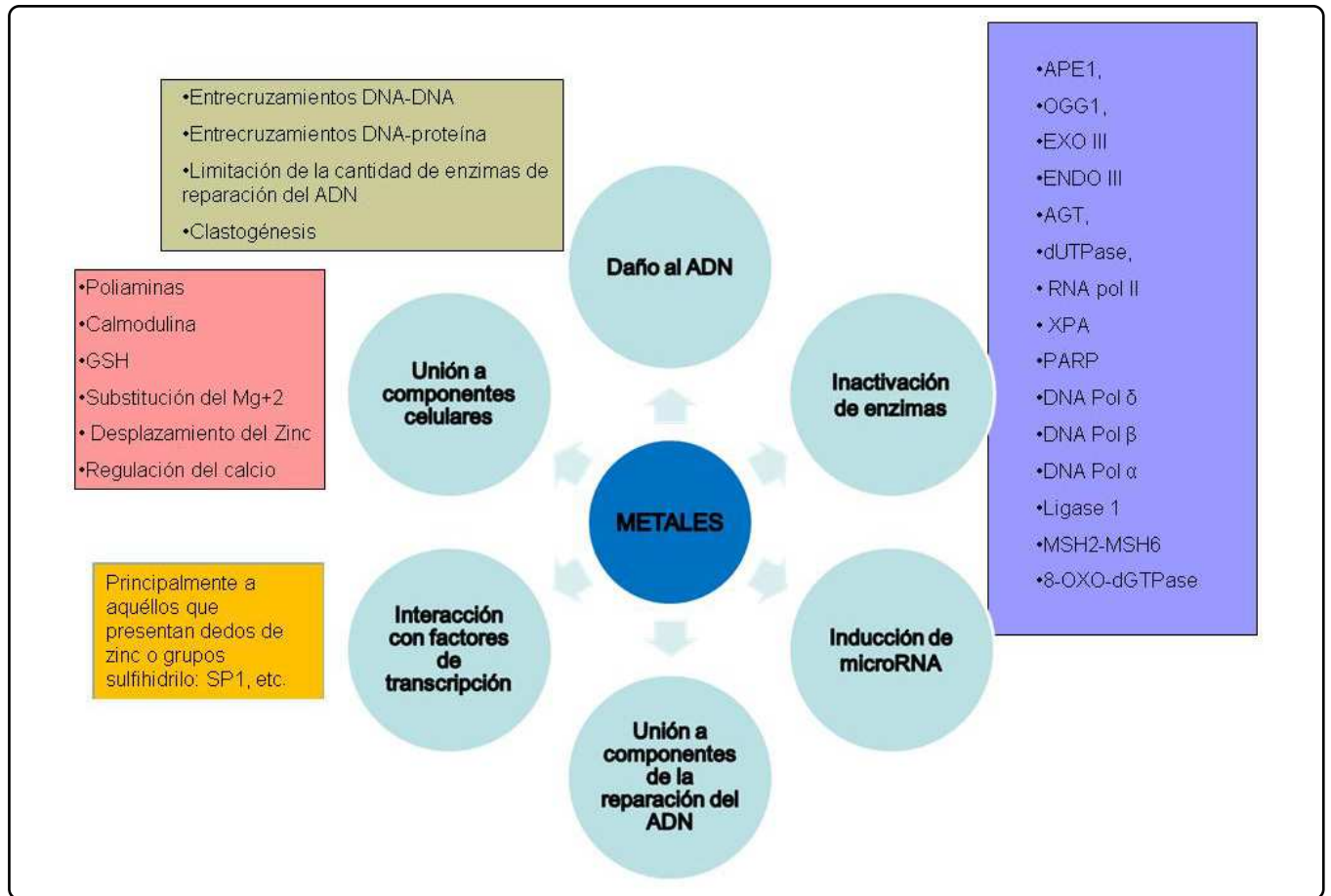


Figura 3. Mecanismos de acción y blancos potenciales por la acción de algunos compuestos metálicos

grupos sulfhidrilo y que los sitios catalíticos de muchas enzimas de reparación tienen este tipo de grupos, por lo que son susceptibles de ser inhibidas.

Por último, cabe resaltar que en los últimos años se ha reportado que los metales son capaces de inducir la expresión de microRNA, pudiendo ser ésta la causa de las modificaciones de la expresión de genes de reparación o factores de transcripción, por lo que se debe considerar esta posibilidad para entender el verdadero papel que juegan los metales en los mecanismos de reparación (Figura 3).

REFERENCIAS

1. IARC 1987,1990, 1991, 1993. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, IARC Lyon.
2. Hartwig, A & Beyersmann, D. Comutagenicity and inhibition of DNA repair by metal ions in mammalian cells. *Biol Trace Elem Res* 21: 359-65 (1989).
3. Hartwig, A. Carcinogenicity of metals compounds: possible role of DNA repair inhibition. *Toxicology Letters* 102-103: 235-239 (1998).
4. Hayes, R.B. The carcinogenicity of metals in humans. *Cancer Causes Control* 8(3):371-85 (1997).
5. Leonard, S.S., Bower, J.J. & Shi, X. Metal-induced toxicity, carcinogenesis, mechanisms and cellular responses. *Mol Cell Biochem* 255(1-2):

- 3-10 (2004).
6. Hartwig, A. & Schwerdtle, T. Interactions by carcinogenic metal compounds with DNA repair processes: toxicological implications. *Toxicology Letters* 127: 47-54 (2002).
7. Hoeijmakers Jan, H.J. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 411(May 17): 366-374 (2001).
8. Friedberg, C. DNA repair and Mutagenesis (ASM press, 1995) 687pp.
9. Mishina, Y., Duguid, E.M. & He, C. Direct Reversal of DNA Alkylation Damage. *Chem. Rev.* 106: 215-232 (2006).
10. Scicchitano, D.A. & Pegg, A.E. Inhibition of O6-alkylguanine-DNA-alkyltransferase by metals *Mutat Res* 192(3): 207-210 (1987).
11. Bhattacharyya, D., Boulden, A.M., Foote, R.S. & Mitra, S. Effect of polyvalent metal ions on the reactivity of human O6-methylguanine-DNA methyltransferase. *Carcinogenesis* 9(4): 683-685 (1998).
12. Durham, T.R. & Snow, T.E. Metal ions and Carcinogenesis. *EXS*(96): 97-130 (2006).
13. Lindahl, T. & Wood, R.D. Quality Control by DNA repair. *Science* 286(december 3): 1897-1905 (1999).
14. Björås, M., Erling, S. & Lars, E. The base excision repair pathway. *TIBS* 391-397 (1995).
15. Krokan, H.E., Standal, R. & Slupphaug, G. DNA glycosylases in the base excision repair of DNA. *Biochem. J.* 325, 1-16 (1997).
16. Giaginis, C., Gatzidou, E. & Theocharis, S. DNA repair systems as targets of cadmium toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 213(3): 282-90 (2006).

17. Hodges, N.J. & Chipman, J.K. Down-regulation of the DNA-repair endonuclease 8-oxo-guanine DNA glycosylase 1 (hOGG1) by sodium dichromate in cultured human A549 lung carcinoma cells. *Carcinogenesis* Jan 23(1): 55-60 (2002).
18. Porter, D.W. *et al.* Sensitivity of Escherichia coli (MutT) and human (MTH1) 8-oxo-dGTPases to in vitro inhibition by the carcinogenic metals, nickel(II), copper(II), cobalt(II) and cadmium(II). *Carcinogenesis* 18(9): 1785-1791 (1997).
19. Manning, F.C. *et al.* Induction of internucleosomal DNA fragmentation by carcinogenic chromate: relationship to DNA damage, genotoxicity, and inhibition of macromolecular synthesis. *Environ Health Perspect* 102(Suppl 3): 159-67 (1994).
20. Snow, E.T. & Xu, L.S. Chromium(III) bound to DNA templates promotes increased polymerase processivity and decreased fidelity during replication *in vitro*. *Biochemistry* 30(47): 11238-11245 (1991).
21. Hartwig, A., *et al.* Interference by toxic metal ions with DNA repair processes and cell cycle control: molecular mechanisms. *Environ Health Perspect* 110(Suppl 5): 797-799 (2002).
22. Dally, H. & Hartwig, A. Induction and repair inhibition of oxidative DNA damage by nickel(II) and cadmium(II) in mammalian cells. *Carcinogenesis* 18(5): 1021-1026 (1997).
23. Kale, S.P., Carmichael, M.C., Harris, K. & Roy-Engel, A.M. The L1 Retrotranspositional Stimulation by Particulate and Soluble Cadmium Exposure is Independent of the Generation of DNA Breaks. *Int J Environ Res Public Health* 3(2): 121-128 (2006).
24. Blessing, H., Kraus, S., Heindl, P., Bal, W. & Hartwig, A. Interaction of selenium compounds with zinc finger proteins involved in DNA repair. *Eur. J. Biochem.* 271: 3190-3199 (2004).
25. Sirover, M.A. & Loeb, L.A. Metal activation of DNA synthesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 3(70): 812-817 (1976).
26. Popenoe, E.A. & Schmaeler, M.A. Interaction of human DNA polymerase α with ions of copper, lead, and cadmium. *Arch Biochem Biophys* (196)1: 109-120 (1979).
27. McNeill, D.R., Narayana, A., Wong, H.K. & Wilson, D.M. Inhibition of Ape1 nuclease activity by lead, iron and cadmium. *Environ Health Perspect* 112: 799-804 (2004).
28. Wang, P., Guliaev, A. & Hang, B. Metal inhibition of human N-methylpurine-DNA glycosylase activity in base excision repair. *Toxicology Letters* 166: 237-247 (2006).
29. Lynn, S., Lai, H.T., Gurr, J.R. & Jan, K.Y. Arsenite retards DNA break rejoining by inhibiting DNA ligation. *Mutagenesis* 12(5): 353-358 (1997).
30. Hu, Y., Su, L. & Snow, E.T. Arsenic toxicity is enzyme specific and its effects on ligation are not caused by the direct inhibition of DNA repair enzymes. *Mutat Res* 408(3): 203-218 (1998).
31. Walter, I., *et al.* Impact of arsenite and its methylated metabolites on PARP-1 activity, PARP-1 gene expression and poly(ADP-ribose)ylation in cultured human cells. *Dna Repair* (2006).
32. Gillet, L.C.J. & Schäfer, O.D. Molecular Mechanisms of Mammalian Global Genome Nucleotide Excision Repair. *Chem. Rev.* 106: 253-276 (2006).
33. Calsou, P., Frit, P., Bozzato, C. & Salles, B. Negative interference of metal (II) ions with nucleotide excision repair in human cell-free extracts. *Carcinogenesis* 7(12): 2779-2782 (1996).
34. Snyder, R.D., Davis, G.F. & Lachmann, P.J. Inhibition by metals of X-ray and ultraviolet-induced DNA repair in human cells. *Biol Trace Elem Res* 21: 389-398 (1989).
35. Asmuss, M., Mullenders, L.H.F., Eker, A. & Hartwig, A. Differential effects of toxic metal compounds on the activities of Fpg and XPA, two zinc finger proteins involved in DNA repair. *Carcinogenesis* 21, 2097-2104 (2000).
36. Kopera, E., Schwerdtle, T., Hartwig, A. & Bal, W. Co(II) and Cd(II) Substitute for Zn(II) in the Zinc Finger Derived from the DNA Repair Protein XPA, Demonstrating a Variety of Potential Mechanisms of Toxicity *Chem. Res. Toxicol.* 17: 1452-1458 (2004).
37. Witkiewicz-Kucharczyk, A. & Bal, W. Damage of zinc fingers in DNA repair proteins, a novel molecular mechanism in carcinogenesis *Toxicology Letters* 162(1): 29-42 (2006).
38. Hossain, Z. & Huq, F. Studies on the interaction between Ag(+) and DNA. *J Inorg Biochem* 91(2): 398-404 (2002).
39. Hossain, Z. & Huq, F. Studies on the interaction between Cd(2+) ions and DNA. *J Inorg Biochem* 90(3-4): 85-96 (2002).
40. Hartwig, A., Blessing, H., Schwerdtle, T. & Walter, I. Modulation of DNA repair processes by arsenic and selenium compounds. *Toxicology* 193: 161-169 (2003).
41. Hartwig, A., *et al.* Interaction of arsenic (III) with nucleotide excision repair in UV-irradiated human fibroblasts. *Carcinogenesis* 18(2): 399-405 (1997).
42. Hartmann, A. & Speit, G. Effect of arsenic and cadmium on the persistence of mutagen-induced DNA lesions in human cells. *Environ Mol Mutagen* 27(2): 98-104 (1996).
43. Hartwig, A., Kruger, I. & Beyersmann, D. Mechanisms in nickel genotoxicity: the significance of interactions with DNA repair. *Toxicol Lett* 72(1-3): 353-358 (1994).
44. Kasten, U., Mullenders, L.H. & Hartwig, A. Cobalt(II) inhibits the incision and the polymerization step of nucleotide excision repair in human fibroblasts. *Mutat Res* 383(1): 81-89 (1997).
45. Bal, W., Schwerdtle, T. & Hartwig, A. Mechanism of Nickel Assault on the Zinc Finger of DNA Repair Protein XPA. *Chem. Res. Toxicol.* 16: 242-248 (2003).
46. Hartmann, M. & Hartwig, A. Disturbance of DNA damage recognition after UV-irradiation by nickel(II) and cadmium(II) in mammalian cells. *Carcinogenesis* 19(4): 617-621 (1998).
47. Hartwig, A., Schlegel, R., Dally, H. & Hartmann, M. Interaction of carcinogenic metal compounds with deoxyribonucleic acid repair processes. *Ann Clin Lab Sci* 26(1): 31-38 (1996).
48. Buermeyer, A.B., Deschenes, S.M., Baker Sean, M. & Liskay, R.M. Mammalian DNA mismatch repair. *Annu. Rev. Genet.* 33: 533-64 (1999).
49. Jun, S.H., Kim, G.T. & Ban, C. DNA mismatch repair system: Classical and fresh roles *FEBS Journal* 273: 1609-1619 (2006).
50. Lindahl, T. DNA surveillance defect in cancer cells. *Current Biology* 4(3) (1994).
51. Banerjee, S. & Flores-Rozas, H. Cadmium inhibits mismatch repair by blocking the ATPase activity of the MSH2-MSH6 complex. *Nucleic Acids Research* 4(33): 1410-1419 (2005).
52. Jin, Y.H., *et al.* Cadmium is a mutagen that acts by inhibiting mismatch repair. *Nat Genet* 34(3): 326-329 (2003).
53. Clark, A.B. & Kunkel, T.A. Cadmium Inhibits the Functions of Eukaryotic MutS Complexes. *The Journal of Biological Chemistry* 52(279): 53903-53906 (2004).
54. Weber, T.P., Widger, W.R. & Kohn, H. Metal-1,4-dithio-2,3-dihydroxybutane chelates: novel inhibitors of the Rho transcription termination factor. *Biochemistry* 42(30): 9121-9126 (2003).
55. Lee, A.M. & Singleton, S.F. Inhibition of the Escherichia coli RecA protein: zinc(II), copper(II) and mercury(II) trap RecA as inactive aggregates. *Journal of Inorganic Biochemistry* 98: 1981-1986 (2004).