

Структурно-динамічні властивості піримідиново-піримідинових пар основ ДНК із *цис*-орієнтованими глікозидними зв'язками: квантово-хімічне дослідження

О.О. Броварець*

*Відділ молекулярної та квантової біофізики,
Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна*

*Науково-навчальний центр «Державна ключова лабораторія молекулярної і клітинної біології»
вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна*

*Кафедра молекулярної біології, біотехнології та біофізики,
Інститут високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка
просп. Академіка Глушкова, 2г, Київ, 03022, Україна*

Резюме. Уперше встановлено, що піримідиново-піримідинові пари основ ДНК Cyt·Cyt*, Thy·Thy* і Cyt·Thy із *цис*-орієнтацією глікозидних зв'язків є пропелероподібними структурами, що стабілізуються двома антипаралельними Н-зв'язками та ван-дер-ваальсівським контактом O2...O2. Дипольно-активна інтерконверсія їхніх енантіомерів відбувається через площинний перехідний стан із характерною частотою $\sim 5 \cdot 10^{11}$ Гц. На основі отриманих результатів автор доходить висновку, що за рахунок періодичної інтерконверсії енантіомерів неправильних піримідиново-піримідинових пар основ ДНК відбувається підлаштування останніх в активному центрі високоточної ДНК-полімерази під Вотсон-Криківські розміри, що гарантує їхню інкорпорацію в структуру подвійної спіралі ДНК. Зроблено припущення, що додаткова підгонка неправильних пар під компетентні розміри забезпечується також деформовністю цукрового залишку відносно основи.

Ключові слова: спонтанні точкові мутації ДНК; трансверсії; піримідиново-піримідинові пари основ ДНК; інтерконверсія енантіомерів; квантово-хімічні методи.

Вступ. Природа утворення неправильних пар нуклеотидних основ, які спричиняють спонтанні точкові мутації ДНК, — тема [1-3], яка продовжує привертати пильну увагу біологів, біохіміків і біофізиків майже 60 років, починаючи відтоді, коли Вотсоном та Криком було встановлено просторову архітектуру ДНК [4].

Фріз був першим із дослідників [5], хто за-

пропонував класифікувати всі можливі неправильні пари основ ДНК як транзиції та трансверсії. Ця класифікація успішно пройшла випробування часом і нині вважається класичною.

Сучасні молекулярно-генетичні дані свідчать [6], що сумарна частота спонтанних точкових мутацій у *E.coli* становить $2,2 \cdot 10^{-10}$ у розрахунку на одну пару основ ДНК, що синтезується за одне покоління. При цьому частота транзицій перевищує частоту трансверсій. У той же час для дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* частота спонтанних трансверсій перевищує частоту спонтанних транзицій [7]. Цікаво,

* Corresponding author.
Tel.: +38068-8148504
E-mail address: brovarets@list.ru

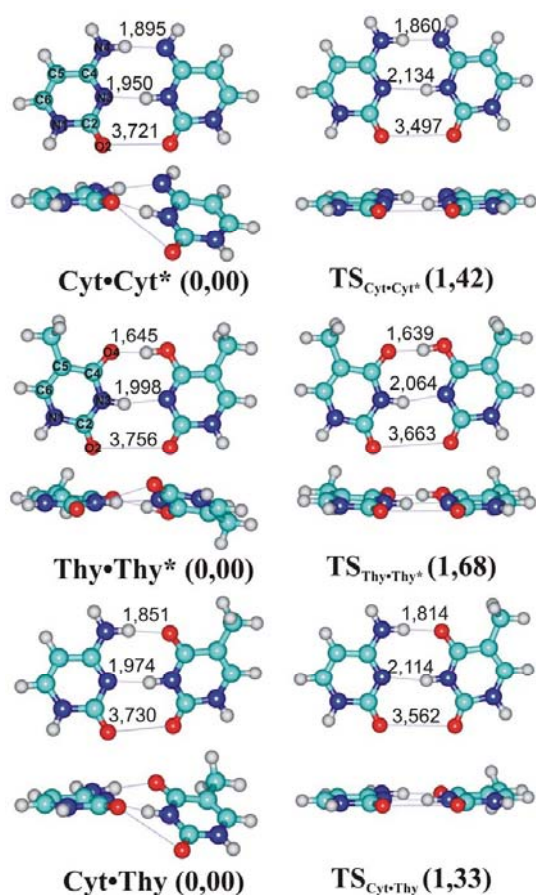


Рис. 1. Геометрична будова досліджених пар основ ДНК Cyt•Cyt*, Thy•Thy* і Cyt•Thy (лівий стовпчик) та перехідних станів їхньої планаризації $TS_{Cyt•Cyt^*}$, $TS_{Thy•Thy^*}$ і $TS_{Cyt•Thy}$ (правий стовпчик), отримана на рівні теорії B3LYP/6-311++G(d,p) у вільному стані. Пунктиром позначено Н-зв'язки АН...В та ван-дер-ваальсівські контакти: їхні довжини Н...В і О2...О2 подано в С. Біля кожної структури в дужках указано її відносну енергію Гіббса у ккал/моль за стандартних умов (див. також табл. 1 і 2).

що з-поміж шести можливих трансверсій — трьох пуриново-пуринових (Ade•Ade, Gua•Gua та Ade•Gua) і трьох піримідиново-піримідинових (Cyt•Cyt, Thy•Thy та Cyt•Thy) — трансверсії Gua•Ade, Cyt•Thy і Cyt•Cyt практично не видаляються із геному *E.coli* [8-10].

Без перебільшення, нова ера в структурних дослідженнях природи транзицій і трансверсій розпочалася тоді, коли з'явилися перші рентгеноструктурні дані для коротких фрагментів ДНК прийнятної роздільної здатності [11, 12]. Відтоді дослідниками з використанням взаємодоповнюючих фізико-хімічних методів отримано й проаналізовано чимало структурно-енергетичних даних щодо всіх без винятку

транзицій і трансверсій у складі дволанцюгової ДНК, що знаходиться як у кристалічному стані, так і у фізіологічному водному розчині [13-23]. Зроблено спроби експериментально зафіксувати методом рентгеноструктурного аналізу всі можливі транзиції і трансверсії в активному центрі високоточної ДНК-полімерази [24, 25]. Проте, на відміну від пуриново-піримідинових транзицій Gua•Thy і Ade•Cyt* [26, 27], для трансверсій так і не отримано структурних даних в активному центрі високоточної ДНК-полімерази в закритій конформації останньої.

До цього часу залишається незрозумілим, у який спосіб піримідиново-піримідинові пари основ ДНК Cyt•Cyt*, Thy•Thy* і Cyt•Thy набувають в активному центрі високоточної ДНК-полімерази Вотсон-Криківської геометрії, що є необхідною умовою їхньої інкорпорації у подвійну спіраль ДНК, що синтезується, та якою є їхня компетентна структура.

Раніше ми зробили припущення, що піримідиново-піримідинові пари із *cis*-орієнтацією глікозидного зв'язку, асоційовані двома міжмолекулярними Н-зв'язками, які у двох випадках (Thy•Thy* і Cyt•Cyt*) містять мутагенні (енольний та імінний таутомери відповідно, що позначені зірочкою), відповідальні за спонтанні трансверсії при біосинтезі ДНК (див. рис. 1) [28].

Цю працю присвячено квантово-хімічному дослідженню їхніх структурно-динамічних властивостей. Основна ідея роботи полягає в тому, що механізмом підгонки розмірів піримідиново-піримідинових пар під Вотсон-Криківські є їхня інтерконверсія через площинний перехідний стан, який має геометрію, ближчу до Вотсон-Криківської, аніж основний стан, і до того ж характеризується м'якшими міжмолекулярними взаємодіями, що призводить до наростання латеральних флуктуацій, які ще більше наближають розміри пар до Вотсон-Криківських. Унаслідок цього пара краще стекингується із сусідньою парою основ та ефективніше взаємодіє з активним центром ДНК-полімерази, розміри якого підлаштовані під обриси Вотсон-Криківських пар основ ДНК, і тим самим розтягується до компетентних розмірів, які забезпечують її ковалентну інкорпорацію у ДНК.

Таблиця 1

Геометричні, електронно-топологічні, спектрально-коливальні й енергетичні характеристики специфічних міжмолекулярних взаємодій — Н-зв'язків і ван-дер-ваальсівських контактів — у досліджених парах основ ДНК Cyt·Cyt*, Thy·Thy* і Cyt·Thy та перехідних станів їхньої планаризації TS_{Cyt·Cyt*}, TS_{Thy·Thy*} і TS_{Cyt·Thy} відповідно.

Розрахунок на рівні теорії B3LYP/6-311++G(d,p) у вільному стані

Пари основ ДНК та TS їхньої планаризації	Н-зв'язок АН...В	$d_{A...B}$, Å	$d_{H...B}$, Å	$\angle AN...B$, град.	Δd_{AH} , Å	$d_{O2...O2}$, Å	ρ , ат.од.	$\Delta\rho$, ат.од.	100- ϵ	$-\Delta\nu$, см ⁻¹	$E_{HB}/E_{O2...O2}$, ккал/моль
Cyt·Cyt*	N4H...N4	2,925	1,895	174,3	0,025	-	0,034	0,090	6,63	447,4	6,66
	N3H...N3	2,982	1,950	173,0	0,024	-	0,030	0,081	6,39	423,8	6,47
	O2...O2	-	-	-	-	3,721	0,002	0,008	21,69	-	0,33*
TS _{Cyt·Cyt*}	N4H...N4	2,893	1,860	179,1	0,025	-	0,037	0,096	7,21	465,4	6,81
	N3H...N3	3,157	2,134	171,0	0,020	-	0,020	0,058	7,44	321,4	5,54
	O2...O2	-	-	-	-	3,497	0,003	0,012	1,36	-	0,57*
Thy·Thy*	O4H...O4	2,641	1,645	172,9	0,031	-	0,050	0,144	2,01	599,9	7,81
	N3H...N3	3,004	1,998	163,5	0,021	-	0,027	0,077	6,21	359,3	5,90
	O2...O2	-	-	-	-	3,756	0,002	0,008	30,35	-	0,29*
TS _{Thy·Thy*}	O4H...O4	2,632	1,639	171,7	0,030	-	0,050	0,147	1,96	582,0	7,68
	N3H...N3	3,064	2,064	162,3	0,020	-	0,023	0,068	6,30	324,3	5,56
	O2...O2	-	-	-	-	3,663	0,002	0,009	15,04	-	0,37*
Cyt·Thy	N4H...O4	2,873	1,851	174,8	0,016	-	0,031	0,108	3,48	287,3	5,19
	N3H...N3	3,001	1,974	170,1	0,024	-	0,028	0,078	6,50	408,2	6,33
	O2...O2	-	-	-	-	3,730	0,002	0,008	21,46	-	0,32*
TS _{Cyt·Thy}	N4H...O4	2,837	1,814	178,1	0,016	-	0,037	0,096	7,21	290,3	5,22
	N3H...N3	3,131	2,114	167,7	0,020	-	0,020	0,058	7,44	329,8	5,62
	O2...O2	-	-	-	-	3,562	0,003	0,012	1,36	-	0,57*

Примітка: $d_{A...B}$ та $d_{H...B}$ — відстань між атомами А і В та Н і В відповідно, які беруть участь у Н-зв'язку АН...В; $\angle AN...B$ — кут Н-зв'язування; $d_{O2...O2}$ — відстань між атомами O2...O2, які беруть участь у ван-дер-ваальсівському контакті O2...O2; Δd_{AH} — подовження хімічного зв'язку АН при утворенні Н-зв'язку АН...В; ρ і $\Delta\rho$ — значення електронної густини та лапласіану електронної густини в критичній точці відповідно; ϵ — еліптичність; $-\Delta\nu$ — зсув частоти валентного коливання $\nu(AN)$ при втягуванні групи АН у Н-зв'язок АН...В; E_{HB} — енергія Н-зв'язку, розрахована за формулою Йогансена [36]; $E_{O2...O2}$ — енергія ван-дер-ваальсівського контакту O2...O2, розрахованого за формулою Еспінози-Молінса-Лекомте (позначено зірочкою) [37].

Об'єкти, предмет і методи дослідження.

Об'єктами дослідження слугували так звані короткі пари основ Cyt·Cyt*, Thy·Thy* і Cyt·Thy із цис-орієнтацією глікозидних зв'язків та перехідні стани (TS) їхньої планаризації TS_{Cyt·Cyt*}, TS_{Thy·Thy*} і TS_{Cyt·Thy}.

Предмет дослідження — з'ясування необхідних структурних передумов, за яких короткі пари основ ДНК Cyt·Cyt*, Thy·Thy* і

Cyt·Thy набувають розмірів, близьких до Вотсон-Кріківських.

Квантово-хімічне дослідження геометричної та електронної будови димерів, що вивчалися, проведено на рівні теорії DFT B3LYP/6-311++G(d,p) у вільному стані [29]. Перехідні стани їхньої планаризації локалізували методом STQN [30, 31] на рівні теорії MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p). Усі

Енергетичні характеристики (у ккал/моль за стандартних умов) досліджених пар основ ДНК Cyt·Cyt*, Thy·Thy* і Cyt·Thy та перехідних станів їхньої планаризації TS_{Cyt·Cyt*}, TS_{Thy·Thy*} і TS_{Cyt·Thy} відповідно. Розрахунок на рівні теорії MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) у вільному стані

Пари основ ДНК і TS їхньої планаризації	ΔE	ΔG	-ΔG _{int}	-ΔE _{int}	ΣE _{HB+E_{O2...O2}}	$\frac{\Sigma E_{HB} + E_{O2...O2}}{E_{int}}$, %
Cyt·Cyt*	0,00	0,00	2,34	14,75	13,45	91,2
TS _{Cyt·Cyt*}	1,44	1,42	0,89	13,28	12,91	97,3
Thy·Thy*	0,00	0,00	4,69	16,67	14,00	84,0
TS _{Thy·Thy*}	0,35	1,68	2,94	16,25	13,62	83,8
Cyt·Thy	0,00	0,00	1,54	13,86	11,84	85,4
TS _{Cyt·Thy}	0,86	1,33	0,15	12,94	11,41	88,2
Ade·Thy	-	-	1,43	14,92	12,97	86,9

Позначення: ΔE — відносна електронна енергія; ΔG — відносна енергія Гіббса (за нормальних умов); -ΔG_{int} — енергія Гіббса взаємодії основ у парі; -ΔE_{int} — електронна енергія взаємодії основ у парі; ΣE_{HB} — сумарна енергія двох міжмолекулярних Н-зв'язків пари основ ДНК (див. також табл. 1); E_{O2...O2} — енергія ван-дер-ваальсівського контакту O2...O2.

зоптимізовані пари перевірено на стійкість за відсутністю уявних частот у їхніх коливальних спектрах, розрахованих у гармонійному наближенні [41]. При цьому для частот використано масштабуючий множник 0,9668. Енергію Гіббса (за нормальних умов) та електронну енергію взаємодії у парах основ ДНК визначали на рівні теорії MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) з урахуванням так званої BSSE-поправки на базисний набір функцій [32]. Усі квантово-хімічні розрахунки проведено із використанням програмного пакету «Gaussian'09» [33].

Розподіл електронної густини в досліджуваних парах основ аналізували, використовуючи теорію Бейдера «Атомів у молекулах» [34] та хвильові функції, отримані на рівні теорії B3LYP/6-311++G(d,p). Міжмолекулярні Н-зв'язки ідентифікували за наявністю критичної точки (3,-1) між двома валентно незв'язаними атомами. Топологію електронної густини аналізували за допомогою програмного пакету AIM2000 [35], використовуючи стандартні опції.

Енергію канонічних O/NH...O/N Н-зв'язків визначали за формулою Йогансена [36]:

$$E_{HB} = 0,33 \cdot \sqrt{\Delta\nu - 40},$$

де Δν — величина зсуву частоти валентного коливання воднево-зв'язаної групи АН при утворенні Н-зв'язку АН...В (А та В — N, O).

Для усунення коливальних резонансів застосовували часткове дейтерування.

Енергію міжмолекулярних ван-дер-ваальсівських контактів розраховували за формулою Еспінози-Молінса-Лекомте [37], базуючись на розподілі електронної густини у (3,-1) критичній точці контакту:

$$E_{HB} = 0,5 \cdot V(r),$$

де V(r) — значення густини локальної потенціальної енергії в критичній точці (3,-1) Н-зв'язку.

Частоту інтерконверсії енантіомерів піримідиново-піримідинових пар оцінювали за формулою $f=1/\tau$, де τ — час життя енантіомера.

У свою чергу час життя τ визначали за формулою [38]:

$$\tau = k^{-1},$$

де $k = \Gamma \cdot \frac{k_B T}{h} e^{\frac{\Delta G}{RT}}$ — стала швидкості реакції планаризації [38], $\Gamma = 1 + \frac{1}{24} \left(\frac{h\nu_i}{k_B T} \right)^2$ — множник Вігнера, що враховує тунелювання, k_B — стала Больцмана, h — стала Планка, T=298,15 К — температура, R — універсальна газова стала, ΔG — відносна енергія Гіббса, ν_i — уявна частота в перехідному стані.

Використано стандартну нумерацію атомів основ ДНК [39].

Результати та їхнє обговорення. Отримані результати представлено на рис. 1 і в табл. 1-3. Їхній аналіз дає змогу зробити такі біологічно важливі висновки.

Усі три піримідиново-піримідинові пари ос-

Таблиця 3

Деякі геометричні та полярні характеристики досліджених пар основ і TS їхньої планаризації в порівнянні з Вотсон-Криківською парою Ade·Thy. Розрахунок на рівні теорії B3LYP/6-311++G(d,p) у вільному стані

Пари основ ДНК та TS їхньої планаризації	R(H-H), Å	α_1 , град.	α_2 , град.	Пропелер-твіст, град.	μ , D
Cyt·Cyt*	8,087	60,3	59,5	32,4	4,87
TS _{Cyt·Cyt*}	8,332	62,1	59,1	0,3	5,40
Thy·Thy*	8,380	53,7	58,1	20,2	2,73
TS _{Thy·Thy*}	8,463	53,3	58,9	0,0	2,86
Cyt·Thy	8,214	59,7	57,0	27,7	4,15
TS _{Cyt·Thy}	8,387	61,3	56,5	0,1	4,31
Ade·Thy	10,132	54,2	54,7	0,1	1,88

Примітка: $\alpha_1 = N1(\text{Cyt}/\text{Thy})\text{HN}$; $\alpha_2 = N1(\text{Cyt}^*, \text{Thy}^*/\text{Thy})\text{HN}$; H — глікозидні атоми водню; пропелер-твіст N3C4C4N3, μ — дипольний момент.

нов ДНК Cyt·Cyt*, Thy·Thy* і Cyt·Thy із цис-орієнтованими глікозидними зв'язками є пропелероподібними структурами (рис. 1, табл. 3), які існують як дзеркально-симетричні енантіомери із симетрією C_1 . Попри те, що піримідинові основи ДНК легко деформуються на неплоский згин [40–42], їхні гетероцикли доволі непогано зберігають у парах основ свою площинність. Найбільше виходять із площини екзоциклічні атомні групи, проте й для них ці відхилення не перевищують кількох градусів. Пари Cyt·Cyt*, Thy·Thy* і Cyt·Thy стабілізуються трьома специфічними міжмолекулярними взаємодіями — двома антипаралельними H-з'язками та одним ван-дер-ваальсівським контактом O2...O2, експонованим у мінорену борозенку ДНК (рис. 1, табл. 1).

Для всіх трьох пар сумарна енергія специфічних міжмолекулярних взаємодій менша, ніж електронна енергія взаємодії основ (табл. 2). Усі досліджені пари і перехідні стани інтерконверсії їхніх енантіомерів є термодинамічно-стійкими структурами з $\Delta G_{\text{int}} < 0$ (табл. 2). Судячи з ΔG_{int} , досліджені неправильні пари є стабільнішими структурами, аніж Вотсон-Криківська пара основ ДНК Ade·Thy (табл. 2).

Інтерконверсія, тобто взаємне перетворення енантіомерів досліджених пар основ, відбувається через планарний (C_s) перехідний стан TS (табл. 1), який характеризується такими значеннями уявних частот — $30,6i$ cm^{-1} (Cyt·Cyt*), $11,7i$ cm^{-1} (Thy·Thy*) та $22,2i$ cm^{-1} (Cyt·Thy). Вищезгадані специфічні міжмолекулярні взаємодії послаблюються для всіх

трьох пар у перехідному стані інтерконверсії їхніх енантіомерів (табл. 1, 2). Водночас пари суттєво деформуються в порівнянні з основним станом — їхня геометрія стає ближчою до Вотсон-Криківської (табл. 1, 3).

Інтерконверсія енантіомерів піримідиново-піримідинових пар є дипольно-активним переходом і відбувається з частотою $5,64 \cdot 10^{11}$ Гц (Cyt·Cyt*), $3,63 \cdot 10^{11}$ Гц (Thy·Thy*) та $6,58 \cdot 10^{11}$ Гц (Cyt·Thy).

На наш погляд, саме за рахунок періодичної інтерконверсії енантіомерів неправильних піримідиново-піримідинових пар основ ДНК відбувається підлаштування останніх у активному центрі високоточної ДНК-полімерази під Вотсон-Криківські розміри, що гарантує їхню інкорпорацію у структуру подвійної спіралі ДНК.

Окрім того, не можна забувати, що ДНК-полімераза селектує пари основ не тільки за їхніми розмірами, а й одночасно контролює конформацію і просторове розміщення цукрового залишку вхідного нуклеотиду [43]. Тому додаткова підгонка неправильних пар під компетентні розміри, що гарантує їхню ковалентну інкорпорацію у подвійну спіраль ДНК, забезпечується також деформовністю цукрового залишку відносно основи [44] (цей аспект буде досліджено нами детальніше в наступних публікаціях).

Цікаво, що пари, аналогічні дослідженим у цій праці, а саме — Cyt·Cyt*, Ura·Ura* і Cyt·Ura — спостерігаються в просторовій структурі РНК [45]. Можна зробити припущення, що в цьому разі асиметрична інтеконверсія енантіомерів

цих пар відіграє роль локального структурного перемикача, який дає змогу мінімізувати вільну енергію макромолекули в цілому.

Висновки. Уперше встановлено, що піримідино-піримідинові пари основ ДНК Cyt·Cyt*, Thy·Thy* і Cyt·Thy із *cis*-орієнтацією глікозидних зв'язків є пропелероподібними структурами, що стабілізуються двома антипаралельними Н-зв'язками та ван-дер-ваальсівським контактом O2...O2. Дипольно-активна інтерконверсія їхніх енантіомерів відбувається через площинний перехідний стан із характерною частотою $\sim 5 \cdot 10^{11}$ Гц. На основі отриманих результатів автор доходить висновку, що за рахунок періодичної інтерконверсії енантіомерів неправильних піримідино-піримідинових пар основ ДНК відбувається підлаштування останніх в активному центрі високоточної ДНК-полімерази під Вотсон-Криківські розміри, що гарантує їхню інкорпорацію в структуру подвійної спіралі ДНК. Зроблено припущення, що додаткова підгонка непра-

вильних пар під компетентні розміри забезпечується деформовністю цукрового залишку відносно основи.

Насамкінець висловлюємо щиру вдячність проф. Говоруну Д.М. за увагу до роботи, а також Інформаційно-обчислювальному центру Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Інституту теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України, НТК «Інститут монокристалів» НАН України та Інституту сцинтиляційних матеріалів НАН України за люб'язно надані обчислювальні ресурси у складі Українського національного Грідуну та програмне забезпечення. Роботу виконано за підтримки гранту Президента України для обдарованої молоді на 2012 рік (договір № 30/2012) та гранту Президента України для підтримки наукових досліджень молодих учених на 2012 рік (договір № 44/400-2012, проект № GP/F44/086).

Надійшла в редакцію 25.12.2012 р.

Structural-dynamical properties of pyrimidine-pyrimidine DNA base pairs with *cis*-oriented glycosidic bonds: a quantum-chemical study

O.O. Brovarets'

Department of Molecular and Quantum Biophysics,
Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine
150, Zabolotnoho Str., 03680, Kyiv, Ukraine

Research and Educational Center «State Key Laboratory of Molecular and Cell Biology»
150, Zabolotnoho Str., 03680, Kyiv, Ukraine

Department of Molecular Biology, Biotechnology and Biophysics,
Institute of High Technologies, Taras Shevchenko National University of Kyiv
2g, Hlushkova Ave, 03022, Kyiv, Ukraine

Summary. It was found for the first time that Cyt·Cyt*, Thy·Thy* and Cyt·Thy pyrimidine-pyrimidine DNA base pairs with *cis*-orientation of glycosidic bonds are propeller-like structures that are stabilized by two antiparallel H-bonds and O2...O2 van der Waals contact. The dipole-active interconversion of their enantiomers occurs via the planar transition state with a characteristic frequency $\sim 5 \cdot 10^{11}$ Hz. Based on the obtained results the author concluded that the fitting of the mismatched pyrimidine-pyrimidine DNA base pairs in the active site of the high fidelity DNA-polymerase in order to acquire the Watson-Crick sizes, ensuring their incorporation into the structure of the DNA double helix, occurs due to the periodic interconversion of their enantiomers. It is suggested that an additional fitting of the mismatches into the competent dimensions is also provided by the deformation of the sugar residue relative to the base.

Keywords: spontaneous point mutations in DNA; transversions; pyrimidine-pyrimidine DNA base pairs; interconversion of the enantiomers; quantum-chemical methods.

Перелік літератури

1. von Borstel R.C. Origins of spontaneous base substitutions // *Mut. Res.* — 1994. — 307, No. 1. — P. 131-140.
2. Cisse I.I., Kim H., Ha T. A rule of seven in Watson-Crick base-pairing of mismatched sequences // *Nature: Struct. Mol. Biol.* — 2012. — 19, No. 6. — P. 623-627.
3. Rogozin J.B., Pavlov Y.J. Theoretical analysis of mutation hotspots and their DNA sequence context specificity // *Mut. Res.* — 2003. — 544, No. 1. — P. 65-85.
4. Watson J.D., Crick F.H. C. Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid // *Nature.* — 1953. — 171, No. 4356. — P. 737-738.

5. Freese E.B. On the molecular explanation of spontaneous and induced mutations // *Brookhaven Symp. Biol.* — 1959. — 12. — P. 63-73.
6. Lee H., Popodi E., Tang H., Foster P.L. Rate and molecular spectrum of spontaneous mutations in the bacterium *Escherichia coli* as determined by whole-genome sequencing // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2012. — 109, No. 41. — P. E2774-E2783.
7. Lee G.S., Blonsky K.S., Van On D.L., Savage E.A., Morgan A.R., von Borstel R.C. Base alterations in yeast induced by alkylating agents with differing Swain-Scott substrate constants. // *J. Mol. Biol.* — 1992. — 223, No. 3. — P. 617-626.
8. Dohet C., Wagner R., Radman M. Repair of defined single base-pair mismatches in *Escherichia coli* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1985. — 82, No. 2. — P. 503-505.
9. Fazakerley G.V., Quignard E., Woisard A., Guschlbauer W., van der Marel G.A., van Boom J.H., Jones M., Radman M. Structures of mismatched base pairs in DNA and their recognition by the *Escherichia coli* mismatch repair system // *EMBO J.* — 1986. — 5, No. 13. — P. 3697-3703.
10. Brown T.C., Jiricny J. Different base/base mispairs are corrected with different efficiencies and specificities in monkey kidney cells // *Cell.* — 1988. — 54, No. 5. — P. 705-711.
11. Drew H.R., Samson S., Dickerson R.E. Structure of a B-DNA dodecamer at 16 K // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1982. — 79, No. 13. — P. 4040-4044.
12. Privù G.G., Heinemann U., Chandrasegaran S., Kan L.S., Kopka M.L., Dickerson R.E. Helix geometry, hydration, and G·A mismatch in a B-DNA decamer // *Science.* — 1987. — 238, No. 4826. — P. 498-504.
13. Brown T., Hunter W.N., Kneale G., Kennard O. Molecular structure of the G·A base pair in DNA and its implications for the mechanism of transversion mutations // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1986. — 83, No. 8. — P. 2402-2406.
14. Allawi H.T., SantaLucia Jr. J. Thermodynamics of internal C·T mismatches in DNA // *Nucl. Acids Res.* — 1998. — 26, No. 11. — P. 2694-2701.
15. Faibis V., Cognet J.A., Boulard Y., Sowers L.C., Fazakerley G.V. Solution structure of two mismatches G·G and I·I in the K-ras gene context by nuclear magnetic resonance and molecular dynamics // *Biochemistry.* — 1996. — 35, No. 46. — P. 14452-14464.
16. Boulard Y., Cognet J.A.H., Fazakerley G.V. Solution structure as a function of pH of two central mismatches, C·T and C·C, in the 29 to 39 K-ras gene sequence, by nuclear magnetic resonance and molecular dynamics // *J. Mol. Biol.* — 1997. — 268, No. 2. — P. 331-347.
17. Vanhommerig S.A.M., van Genderen M.H.P., Buck H.M. A Stable antiparallel thymine-cytosine base pair is formed at the end of a duplex of phosphate-methylated and natural DNA // *Proc. Kon. Ned. Akad. V. Wetensch.* — 1990. — 93, No. 2. — P. 197-202.
18. Gallagher C.T., Searle M.S. Drug-induced stabilization of a mismatched C·T base pair in a DNA hairpin // *Chem. Comm.* — 2003. — P. 1814-1815.
19. Brown T., Leonard G.A., Booth E.D., Kneale G. Influence of pH on the conformation and stability of mismatch base pairs in DNA // *J. Mol. Biol.* — 1990. — 212, No. 3. — P. 437-440.
20. Guest C.R., Hochstrasser R.A., Sowers L.C., Miller D.P. Dynamics of mismatched base pairs in DNA // *Biochemistry.* — 1991. — 30, No. 13. — P. 3271-3279.
21. Leonard G.A., Booth E.D., Brown T. Structural and thermodynamic studies on the adenine-guanine mismatch in B-DNA // *Nucl. Acids Res.* — 18, No. 9. — P. 5617-5623.
22. Benítez B.A.S., Arora K., Balistreri L., Schlick T. Mismatched base pair simulations for ASFV Pol X/DNA complexes help interpret frequent G·G misincorporation // *J. Mol. Biol.* — 2008. — 384, No. 5. — P. 1086-1097.
23. Barabanschikov A., Demidov A., Kubo M., Champion P.M., Sage J.T., Zhao J., Sturhahn W., Alp E.E. Spectroscopic identification of reactive porphyrin motions // *J. Chem. Phys.* — 2009. — 130. — P. 015101-015108.
24. Johnson S.J., Beese L.S. Structures of mismatch replication errors observed in a DNA polymerase // *Cell.* — 2004. — 116, No. 6. — P. 803-816.
25. Xia S., Wang J., Konigsberg W.H. DNA mismatch synthesis complexes provide insights into base selectivity of a B family DNA polymerase // *J. Am. Chem. Soc.* — 2012. — 135, No. 1. — P. 193-202.
26. Bebenek K., Pedersen L.C., Kunkel T.A. Replication infidelity via a mismatch with Watson-Crick geometry // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2011. — 108, No. 5. — P. 1862-1867.
27. Wang W., Hellinga H.W., Beese L.S. Structural evidence for the rare tautomer hypothesis of spontaneous mutagenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2011. — 124, No. 43. — P. 17644-17648.
28. Броварець О.О. Фізико-хімічна природа спонтанних та індукованих мутагенами транзицій і трансверсій [Автореферат]: автореф. дис. ... канд. фіз.-мат. наук: 03.00.02 / Броварець О.О.; КНУТШ. — Київ, 2011.
29. Parr R. G., Yang W. Density-functional theory of atoms and molecules. — Oxford: Oxford University Press, 1989. — 352 p.
30. Peng C., Schlegel H.B. Combining synchronous transit and Quasi-Newton methods to find transition states // *Israel J. Chem.* — 1993. — 33, No. 4. — P. 449-454.
31. Peng C., Ayala P.Y., Schlegel H.B., Frisch M.J. Using redundant internal coordinates to optimize equilibrium geometries and transition states // *J. Comput. Chem.* — 1996. — 17, No. 1. — P. 49-56.
32. Boys S.F., Bernardi F. The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors // *Mol. Phys.* — 1970. — 19, No. 4. — P. 553-566.
33. Gaussian 09, Revision B.01, Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery Jr. J.A., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S. S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P.,

- Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., and Pople J.A. / Gaussian Inc., Wallingford CT, 2010.
34. Bader R.W.F. Atoms in molecules. A quantum theory. — Oxford: Clarendon Press, 1990. — 436 p.
35. Keith T.A. AIMAll (Version 11.12.19). — 2011. Retrieved from <http://aim.tkgristmill.com>.
36. Iogansen A.V. Direct proportionality on the hydrogen bonding energy and the intensification of the stretching $\nu(\text{XH})$ vibration in infrared spectra // Spectrochim. Acta. Part A. — 1999. — 55, No. 7-8. — P. 1585-1612.
37. Espinosa E., Molins E., Lecomte C. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities // Chem. Phys. Lett. — 1998. — 285, No. 3-4. — P. 170-173.
38. Atkins P.W. Physical chemistry. — Oxford: Oxford University Press, 1998. — 1014 p.
39. Saenger W. Principles of nucleic acid structure. — New York: Springer, 1984. — 556 p.
40. Govorun D.N., Danchuk V.D., Mishchuk Ya.R., Kondratyuk I.V., Radomsky N.F., Zheltovsky N.V. AM1 calculation of the nucleic acid bases structure and vibrational spectra // J. Mol. Struct. — 1992. — 267. — P. 99-103.
41. Hovorun D.M., Gorb L., Leszczynski J. From the nonplanarity of the amino group to the structural nonrigidity of the molecule: A post-Hartree-Fock *ab initio* study of 2-aminoimidazole // Int. J. Quantum. Chem. — 1999. — 75, No. 3. — P. 245-253.
42. Nikolaienko T.Yu., Bulavin L.A., Hovorun D.M. How flexible are DNA constituents? The quantum-mechanical study // J. Biomol. Struct. Dynam. — 2011. — 29, No. 3. — P. 563-575.
43. Wang W., Wu E.Y., Hellinga H.W., Beese L.S. Structural factors that determine selectivity of a high fidelity DNA polymerase for deoxy-, dideoxy-, and ribonucleotides // J. Biol. Chem. — 2012. — 287, No. 34. — P. 28215-28226.
44. Nikolaienko T.Yu., Bulavin L.A., Hovorun D.M. Structural flexibility of DNA-like conformers of canonical 2'-deoxyribonucleosides // Phys. Chem. Chem. Phys. — 2012. — 14, No. 44. — P. 15554-15561.
45. Lee J.C., Gutell R.R. Diversity of base-pair conformations and their occurrence in rRNA structure and RNA structural motifs // J. Mol. Biol. — 2004. — 344, N 5. — P. 1225-1249.