

Молекулярна логіка спонтанного точкового мутагенезу: варіація на тему...

О.О. Броварець^{1,2}, Д.М. Говорун^{1,2*}

¹ Відділ молекулярної та квантової біофізики, Інститут молекулярної біології і генетики,
Національна академія наук України
вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна

² Кафедра молекулярної біотехнології та біоінформатики, Інститут високих технологій,
Київський національний університет імені Тараса Шевченка
пр-т Академіка Глушкова, 2г, Київ, 03022, Україна

Резюме. Уперше сформульовано низку базових фізико-хімічних принципів, які визначають мікроструктурну природу зародження спонтанних точкових помилок включення і реплікації при біосинтезі ДНК. Автори наполягають на тому, що ці принципи без будь-яких обмежень можуть бути поширені на процеси, що детермінують точність синтезу білка. Окреслено перспективи подальших досліджень.

Ключові слова: спонтанний точковий мутагенез, реплікація ДНК, помилки включення, помилки реплікації, синтез білка.

Нині встановлено в найбільш загальних рисах біологічну роль, яку відіграють спонтанні точкові мутації [1-4], що виникають із частотою 10^{-9} - 10^{-11} [5-8], у функціонуванні живої клітини.

Попри значні як експериментальні, так і теоретичні зусилля науковців, цілісної мікроструктурної теорії спонтанного точкового мутагенезу нині так і не створено. У літературі представлено три різних підходи щодо природи виникнення спонтанних точкових мутацій: таутомерна гіпотеза [9], яка вбачає першопричину точкового мутагенезу в переході основ ДНК із основної в рідкісну, так звану мутагенну таутомерну форму [10, 11]; іонізаційний механізм [11-14], який зводить першопричину мутацій до випадкової іонізації (протонування чи депротонування) основ ДНК, та підхід, який оперує неправильними парами основ ДНК в

основній, канонічній таутомерній формі як джерелом мутацій [15-20]. Раніше нами було переконливо показано, що за умов слабкополярного оточення (саме така ситуація реалізується в суттєво гідрофобній кишені впізнавання пар нуклеотидних основ ДНК високоточних реплікативних ДНК-полімераз із діелектричною проникністю $1 < \epsilon < 4$ [21-24]) іонізаційний механізм є неадекватним [25]. Водночас, ми не схильні нехтувати ним повністю і відводимо йому спеціальну роль при виникненні патологічних станів клітини, коли з тих чи інших причин локальні значення рН в області локалізації реплісоми зазнають значних флуктуацій, а сама реплісома стає «решетом» для води.

У цій статті ми робимо спробу сформулювати фундаментальні принципи, що лежать в основі спонтанного точкового мутагенезу, які проливають світло на його мікроструктурну логіку й органічно поєднують в єдине ціле інші два вищезгаданих підходи, не рахуючи іонізаційного.

1. Спираючись на результати наших попередніх досліджень та на відомі літературні

* Corresponding author.
Tel: +38044-5262014
E-mail address: dhovorun@imbg.org.ua

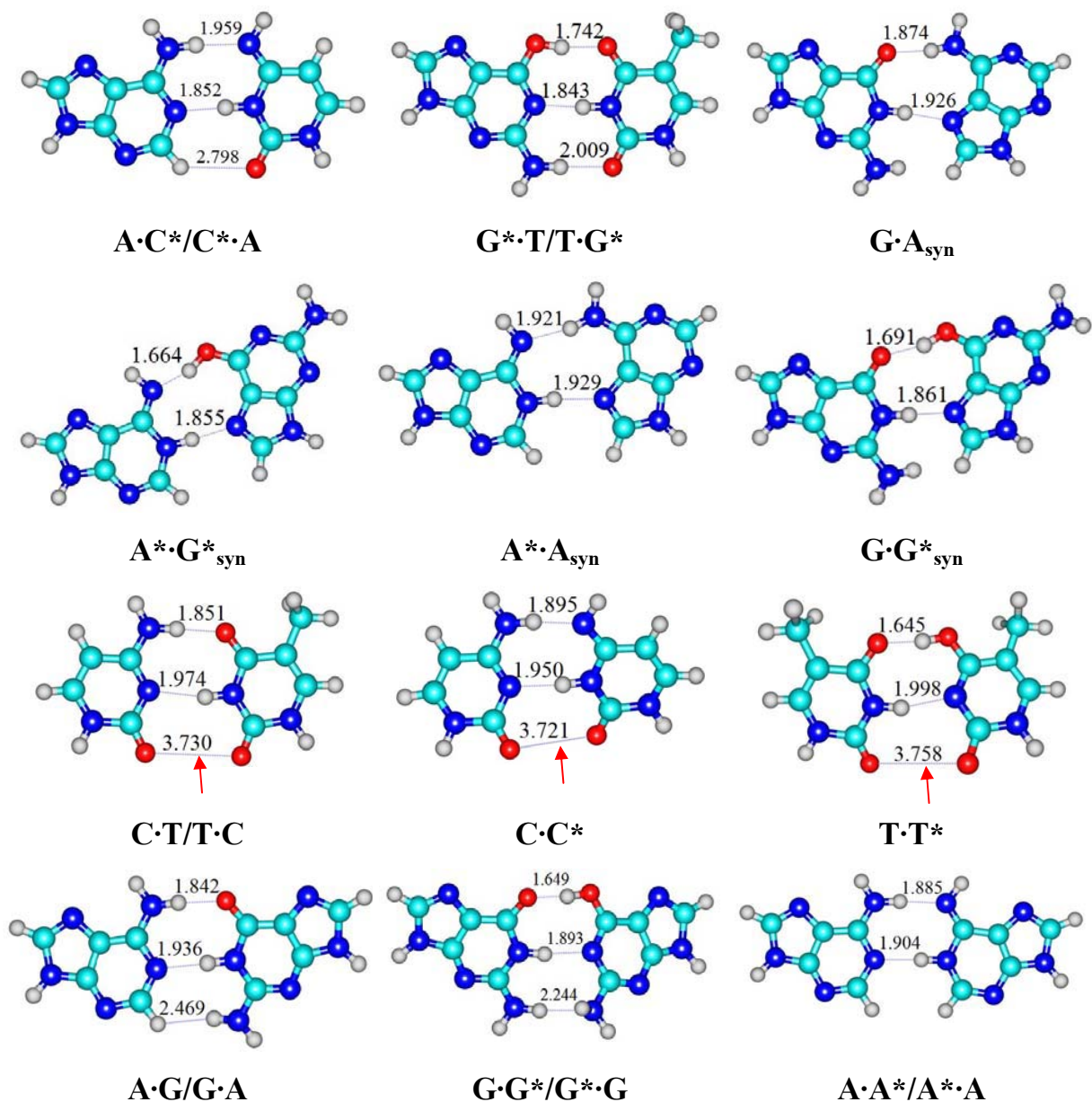


Рис. 1. Геометричні структури неправильних пар основ ДНК, які є першопричиною виникнення транзицій і трансверсій, отримані на рівні теорії B3LYP/6-311++G(d,p) в ізолюваному стані. Пунктиром позначено H-зв'язки АН...В та притягувальні ван-дер-Ваальсівські контакти А...В (позначено стрілкою): їхні довжини Н...В та А...В подано в Å.

дані, ми окреслили повний набір неправильних пар основ ДНК, які є першопричиною виникнення транзицій і трансверсій: А·С*/С*·А [26], G*·T/T·G* [27], G·A_{syn} [28], A*·G*_{syn} [28], A*·A_{syn} [29], G·G*_{syn} [30], C·T/T·C [31], C·C* [32] і T·T* [33] (тут і нижче зірочкою позначено мутагенні таутомери) (рис. 1). Саме ці пари, які в процесі теплових флуктуацій доволі легко набувають ензиматично-компетентної конформації в суттєво гідрофобній кишені впізнавання високоточної реплікативної ДНК-полімера-

зи [30], повинні експериментально спостерігатися в закритій конформації останньої. Ці 12 ключових неправильних пар основ ДНК детермінують як помилки включення, так і помилки реплікації.

2. Поряд із цими 12 неправильними парами основ ДНК, які виконують ключову фінальну роль у процесі виникнення спонтанних точкових помилок включення і реплікації, не менш важливу роль, а саме — інтермедіатів цих процесів — відіграють так звані довгі Вотсон-

Криківські неправильні пари основ ДНК А·G/G·A [34], G·G* [35] і А·А* [36]. Якщо говорити образно, то ці пари-інтермедіати є «вузловими станціями» на шляху зародження спонтанних точкових мутацій. Саме за їхньою участю утворюються ензиматично-компетентні неправильні пари основ ДНК G·A_{syn}, А*·G*_{syn}, А*·А_{syn} і G·G*_{syn} [28-30] через відповідні недисоціативні конформаційні переходи.

3. Одним із центральних у теорії спонтанних точкових мутацій є питання про те, у який спосіб утворюються неправильні пари основ ДНК, які містять мутагенні таутомери. На противагу широко поширеній точці зору про те, що мутагенні таутомери основ формуються незалежно від «комплементарної» основи — партнера по взаємодії в неправильній парі [2], ми сповідуємо інший, принципово відмінний підхід. Він ґрунтується на внутрішньоприта-манній здатності пар основ (як правильних, так і неправильних) із Вотсон-Криківською архітектурою Н-зв'язування переходити подвійним перенесенням протона у вобл-місметчі і навпаки [37]. Характерною фізико-хімічною особливістю цих таутомерних переходів є те, що всі вони без винятку контролюються високостабільними ($\Delta E_{int} > 100$ ккал/моль) перехідними станами — тісними йонними парами типу (протонована основа)-(депротонована основа). Це виключає безпосередню участь ендогенної води у цих процесах як хімічного агента [38, 39]. На наше переконання, саме ця фізико-хімічна властивість неправильних пар основ ДНК із Вотсон-Криківською і вобл-архітектурою є новим, продуктивним ключем до розуміння природи спонтанного точкового мутагенезу. Саме такий підхід дає змогу «примирити» класичну таутомерну гіпотезу [9], суттєво розширивши її рамки та можливості, із доволі популярною концепцією [15-18] про те, що першоджерелом виникнення спонтанних точкових мутацій є утворення в суттєво гідрофобній кишені впізнавання високоточної ДНК-полімерази неправильних пар основ ДНК, кожна з яких знаходиться в основній таутомерній формі.

4. Як впливає із пункту 3, таутомерне перетворення неправильних вобл-пар основ ДНК (у цих парах кожна основа знаходиться в основній таутомерній формі) в ензиматично-

компетентні пари із Вотсон-Криківською геометрією (у цьому випадку одна з основ перебуває в мутагенній таутомерній формі) є лімітуючою стадією виникнення спонтанних точкових помилок включення. Відтак, чи не найкращим тестом на перевірку адекватності модельних уявлень, що викладаються в цій праці, є пояснення мутагенного ефекту, який чинять аналоги нуклеотидних основ, зокрема галоген-похідні урацилу [40-42] та 2-амінопурин [43-53]. У рамках запропонованих модельних уявлень мутагенний ефект асоціюється із зменшенням енергетичного бар'єру вищевказаних таутомерних переходів, що знаходиться в задовільній кореляції з експериментальними даними [53].

Характерно, що всі вищезгадані неправильні пари в результаті внутрішньопарних таутомерних переходів чи без них здатні набувати ензиматично-компетентної конформації, не виходячи за межі 12 ключових пар (п. 1) і трьох пар-інтермедіатів (п. 2).

Підсумовуючи викладене в цьому пункті, можна стверджувати, що процеси зародження спонтанних точкових помилок включення та реплікації в кишені впізнавання високоточної реплікативної ДНК-полімерази є значно складнішими мікроструктурними подіями, аніж це уявлялося раніше.

5. Нам вдалося також суттєво поглибити існуючі уявлення про те, скільки різних неправильних пар основ ДНК може почергово утворюватися в кишені впізнавання реплікативної ДНК-полімерази за участі однієї і тієї ж основи, що належить материнському ланцюгу ДНК як в основній (у цьому разі виникають помилки включення), так і в мутагенній таутомерній формах (у цьому разі виникають помилки реплікації). Ми стверджуємо, що в другому випадку з різною імовірністю формуються чотири різних неправильних пари основ ДНК — одна із Вотсон-Криківською геометрією і три воблівські, а у першому випадку — одна класична Вотсон-Криківська пара основ ДНК і три неправильних із вобл-архітектурою Н-зв'язування.

6. Наступна проблема, що стосується спонтанного точкового мутагенезу, до вирішення якої нам вдалося знайти продуктивні підходи, — це так звана асиметрія (P_{xy} не дорівнює

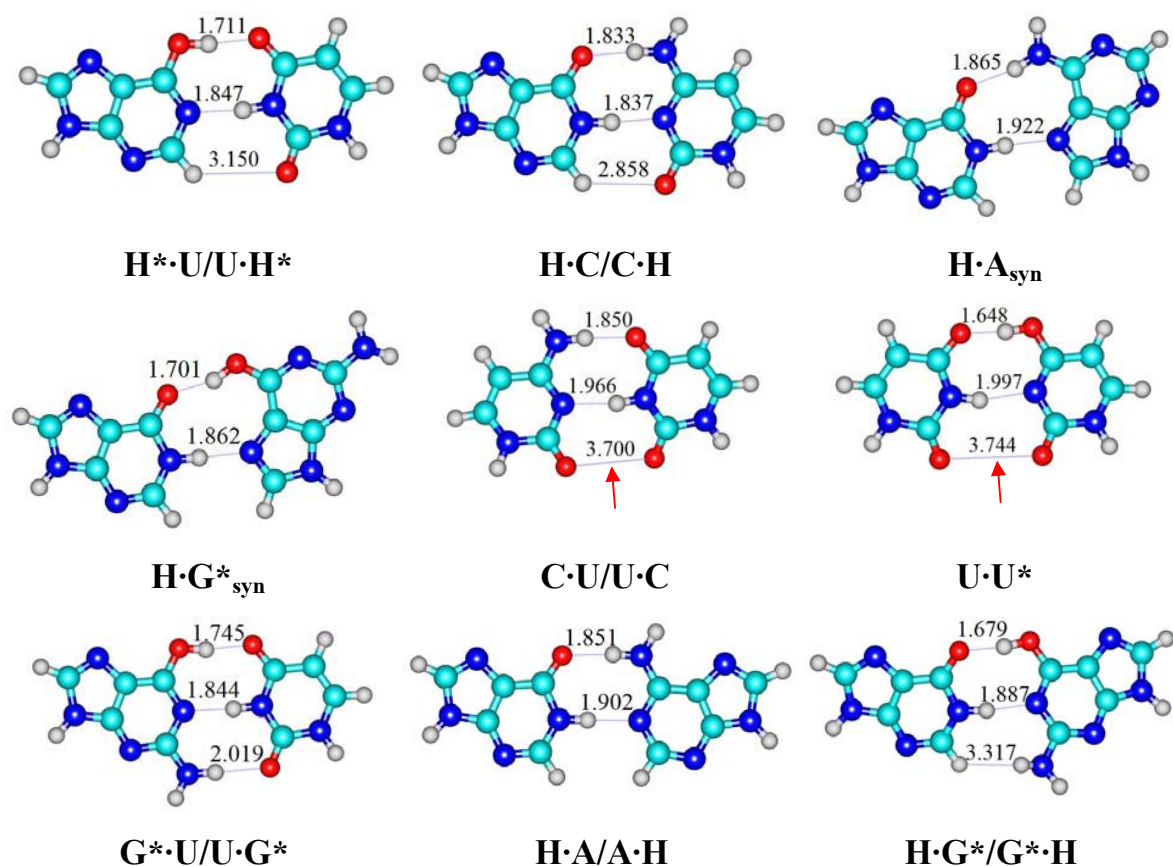


Рис. 2. Геометрична структура неправильних пар нуклеотидних основ, які вкупі з деякими парами, зображеними на рис. 1, детермінують точність синтезу білка. Дані отримано на рівні теорії $V3LYP/6-311++G(d,p)$ в ізольованому стані. Пунктиром позначено H -зв'язки $AH \cdots B$ і притягувальні ван-дер-Ваальсівські контакти $A \cdots B$ (позначено стрілкою): їхні довжини $H \cdots B$ та $A \cdots B$ подано в Å.

P_{YX} , X , Y — канонічні основи ДНК, P — імовірність виникнення спонтанних точкових помилок $X \cdot Y$ і $Y \cdot X$.

На наш погляд, ефекти асиметрії визначаються балансом двох основних фізико-хімічних чинників — термодинамічним (результат конкуренції за зв'язування вхідної основи Y із материнською основою X (див. п. 4) суттєво відрізняється від результату конкуренції за зв'язування вхідної основи X із материнською основою Y) і стеричним (неправильні вобл-пари, які беруть участь у вищезгаданій конкуренції, із різною імовірністю вбудовуються в кишеню впізнавання високоточної ДНК-полімерази в залежності від того, куди зсунута основа вхідного нуклеотиду — до мажорної борозенки (стеричні перепони відсутні) чи в бік міноної, глікозидної борозенки (у цьому випадку виникають суттєві стеричні конфлікти з амінокислотними залишками, які розпізнають

інваріантні атомні групи $N3/O2$ класичних Вотсон-Кріківських пар основ ДНК $A \cdot T$ і $G \cdot C$ (див. [54-56] і наведену там бібліографію)).

7. Ми переконані, що викладені вище принципи є універсальними й стосуються не лише природи спонтанних точкових помилок, що виникають при реплікації ДНК, а й природи точності синтезу білка. При цьому множина із 12 ключових неправильних пар нуклеотидних основ (п. 1) має бути доповнена та частково замінена ще 7 парами — $H^* \cdot U$, $H \cdot C$, $H \cdot A_{syn}$, $H \cdot G^*_{syn}$, $C \cdot U$, $U \cdot U^*$ і $G^* \cdot U$ — і двома довгими Вотсон-Кріківськими парами, що відіграють роль інтермедіатів, — $H \cdot A / A \cdot H$ і $H \cdot G^*$ (H — гіпоксантин) [57-59] (рис. 2).

8. Усі викладені вище принципи, які детермінують молекулярну логіку спонтанного точкового мутагенезу і дають змогу адекватно пояснити експериментальні дані, отримано нами в рамках найпростішої фізичної моделі —

Н-зв'язаних пар основ ДНК. Єдина важлива проблема в галузі спонтанного точкового мутагенезу, де ця модель принципово не спрацьовує, — це залежність частоти спонтанних мутацій від сусідніх пар основ ДНК (так званий ефект сусіда). Зрозуміло, що для пояснення подібних ефектів потрібно щонайменше врахувати стекінг-взаємодії досліджених нами пар основ ДНК із сусідніми парами нуклеотидних основ [60–62]. Наразі ми приступили до реалізації цієї задачі.

9. Біологічно важливі фізико-хімічні властивості неправильних пар основ ДНК, викладені в попередніх пунктах, дають змогу постулювати універсальний мікроструктурний механізм розпізнавання в геномі неправильних пар основ ДНК, геометрія яких близька до Вотсон-Криківської, білками репарації. Він полягає в тому, що останні використовують здатність цих пар набувати воблівської геометрії шляхом таутомеризації, яка слугує універсальним сигналом розпізнавання. Оскільки таутомерна рівновага у бік вобл-пар зсувається не повністю, то це дає змогу, в принципі, пояснити кінцеву точність розпізнавання та видалення з генома неправильних пар основ ДНК.

Висновки й перспективи. Уперше сформульовано низку базових фізико-хімічних принципів, які визначають мікроструктурну природу зародження спонтанних точкових помилок включення та реплікації при біосинтезі ДНК. Ці принципи є універсальними і без будь-яких обмежень можуть бути поширені на процеси, що детермінують точність синтезу білка.

Найактуальнішими перспективними лініями подальших досліджень у цьому багатообіцяючому напрямку ми вважаємо проведення аналогічних розрахунків методами *ab initio* динаміки, врахування впливу цукрово-фосфатного кістяка, стекінгу й оточення кишені впізнавання пар нуклеотидних основ високої ДНК-полімерази на структурно-енергетичні та динамічні характеристики таутомерних перетворень. Що ж стосується практичного застосування викладених результатів, то вони можуть бути корисними як у біомолекулярній наноелектроніці, так і при створенні високоефективних мутагенів з адресною дією для потреб антивірусної та антиканцерної терапії [63, 64].

Насамкінець автори висловлюють щирі вдячність НТК «Інститут монокристалів» НАН України та Інституту сцинтиляційних матеріалів НАН України за люб'язно надані обчислювальні ресурси і програмне забезпечення у складі Українського національного Грідю. Роботу виконано за підтримки гранта Президента України для підтримки наукових досліджень молодих учених на 2014 рік (договір № Ф56/12-2014, проект № GP/F56/074, Броварець О.О.) та українсько-японського гранта на 2013-2014 роки (договір № Ф52/489-2013, проект № F52.2/001), наданих Державним фондом фундаментальних досліджень (ДФФД) України, а також гранта на виконання наукової роботи на 2012-2014 роки (проект № 5728), наданого НАН України та Українським науково-технологічним центром (УНТЦ).

Molecular logic of the spontaneous point mutagenesis: variation on a theme...

О.О. Brovarets^{1,2}, D.M. Hovorun^{1,2}

¹ Department of Molecular and Quantum Biophysics, Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine 150, Zabolotnoho Str., Kyiv, 03680, Ukraine

² Department of Molecular Biotechnology and Bioinformatics, Institute of High Technologies, Taras Shevchenko National University of Kyiv
2-h, Akademika Hlushkova Ave., Kyiv, 03022, Ukraine

Summary. For the first time it was formulated a number of basic physico-chemical principles that define the microstructural nature of the origin of the spontaneous point incorporation and replication errors at the DNA biosynthesis. The authors insist that these principles can be applied without any restrictions to the processes that determine the precision of the protein synthesis. Perspectives for the further investigations are outlined.

Keywords: spontaneous point mutagenesis, DNA replication, incorporation errors, replication errors, protein synthesis.

Перелік літератури

1. Freese E.B. On the molecular explanation of spontaneous and induced mutations // Brookhaven Symp. Biol. — 1959. — No. 12. — P. 63-75.
2. Topal M.D., Fresco J.R. Complementary base pairing and the origin of substitution mutations // Nature. — 1976. — Vol. 263, No. 5575. — P. 285-289.
3. von Borstel R.C. Origins of spontaneous base substitutions // Mut. Res. — 1994. — Vol. 307, No. 1. — P. 131-140.
4. Friedberg E.C., Walker G.C., Siede W., Wood R.D., Schultz R.A., Ellenberger T. DNA repair and mutagenesis. — Washington D.C.: ASM Press, 2006.
5. Drake J.W., Charlesworth B., Charlesworth D., Crow J.F. Rates of spontaneous mutation // Genetics. — 1998. — Vol. 148, No. 4. — P. 1667-1686.
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. — Vol. 109, No. 41. — P. E2774-E2783.
7. Lynch M. Rate, molecular spectrum, and consequences of human mutation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2010. — Vol. 107, No. 3. — P. 961-968.
8. Fijalkowska I.J., Schaaper R.M., Jonczyk P. DNA replication fidelity in *Escherichia coli*: a multi-DNA polymerase affair // FEMS Microbiol. Rev. — 2012. — Vol. 36, No. 6. — P. 1105-1121.
9. Watson J.D., Crick, F.H.C. The structure of DNA // Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. — 1953. — Vol. 18. — P. 123-131.
10. Danilov V.I., Anisimov V.M., Kurita N., Hovorun D. MP2 and DFT studies of the DNA rare base pairs: the molecular mechanism of the spontaneous substitution mutations conditioned by tautomerism of bases // Chem. Phys. Lett. — 2005. — Vol. 412, No. 4-6. — P. 285-293.
11. Fonseca Guerra C., Bickelhaupt F.M., Saha S., Wang F. Adenine tautomers: relative stabilities, ionization energies, and mismatch with cytosine // J. Phys. Chem. A. — 2006. — Vol. 110, No. 11. — P. 4012-4020.
12. Sowers L.C., Shaw B.R., Veigl M.L., Sedwick W.D. DNA base modification: ionized base pairs and mutagenesis // Mutat. Res. — 1987. — Vol. 177, No. 2. — P. 201-218.
13. Sowers L.C., Goodman M.F., Eritja R., Kaplan B., Fazakerley G.V. Ionized and wobble base-pairing for bromouracil-guanine in equilibrium under physiological conditions. A nuclear magnetic resonance study on an oligonucleotide containing a bromouracil-guanine base-pair as a function of pH // J. Mol. Biol. — 1989. — Vol. 205, No. 2. — P. 437-447.
14. Yu H., Eritja R., Bloom L.B., Goodman M.F. Ionization of bromouracil and fluorouracil stimulates base mispairing frequencies with guanine // J. Biol. Chem. — 1993. — Vol. 268, No. 21. — P. 15935-15943.
15. Crick F.H.C. Codon-anticodon pairing: the wobble hypothesis // J. Mol. Biol. — 1966. — Vol. 19, No. 2. — P. 548-555.
16. Kennard O. Structural studies of DNA fragments: the G-T wobble base pair in A, B and Z DNA; the G-A base pair in B-DNA // J. Biomol. Struct. Dyn. — 1985. — Vol. 3, No. 2. — P. 205-225.
17. Brown T., Kennard O., Kneale G., Rabinovich D. High-resolution structure of a DNA helix containing mismatched base pairs // Nature. — 1985. — Vol. 315, No. 6020. — P. 604-606.
18. Ho P.S., Frederick C.A., Quigley G.J., van der Marel G.A., van Boom J.H., Wang A.H., Rich A. G-T wobble base-pairing in Z-DNA at 1.0 Å atomic resolution: the crystal structure of d(CGCGTG) // EMBO J. — 1985. — Vol. 4, No. 13. — P. 3617-3623.
19. Garduño R., Rein R., Egan J.T., Coeckelenbergh Y., Macelroy R.D. Purine-purine base pairs and the origin of transversion-type mutation // Int. J. Quantum Chem. — 1977. — Vol. 12, No. Suppl. S4. — P. 197-204.
20. Kothekar V., Bolis G., Rein R. Possible incorporation of the purine-purine mispairs in the DNA helix and the interpretation of the transversion-type point mutations // Int. J. Quantum Chem. — 1983. — Vol. 23, No. 4. — P. 1295-1303.
21. Bayley S.T. The dielectric properties of various solid crystalline proteins, amino acids and peptides // Trans. Faraday Soc. — 1951. — Vol. 47. — P. 509-517.
22. Dewar M.J.S., Storch D.M. Alternative view of enzyme reactions // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1985. — Vol. 82, No. 8. — P. 2225-2229.
23. Petrushka J., Sowers L.C., Goodman M. Comparison of nucleotide interactions in water, proteins, and vacuum: Model for DNA polymerase fidelity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1986. — Vol. 83, No. 6. — P. 1559-1562.
24. Mertz E.L., Krishtalik L.I. Low dielectric response in enzyme active site // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 97, No. 5. — P. 2081-2086.
25. Brovarets' O.O., Zhurakivsky R.O., Hovorun D.M. Is there adequate ionization mechanism of the spontaneous transitions? Quantum-chemical investigation // Biopol. Cell. — 2010. — Vol. 26, No. 5. — P. 398-405.
26. Brovarets' O.O., Hovorun D.M. The physicochemical essence of the purine-pyrimidine transition mismatches with Watson-Crick geometry in DNA: A^{*}C^{*} versus A^{*}C. A QM and QTAIM atomistic understanding // J. Biomol. Struct. Dyn. — 2014. — DOI: 10.1080/07391102.2013.852133.
27. Brovarets' O.O., Hovorun D.M. The nature of the transition mismatches with Watson-Crick architecture: the G^{*}T or G-T^{*} DNA base mispair or both? A QM/QTAIM perspective for the biological problem // J. Biomol. Struct. Dyn. — 2014. — DOI: 10.1080/07391102.2014.924879.
28. Brovarets' O.O., Hovorun D.M. DPT tautomerisation of the G-A_{syn} and A^{*}G^{*}_{syn} DNA mismatches: A QM/QTAIM combined atomistic investigation // Phys. Chem. Chem. Phys. — 2014. — Vol. 16, No. 19. — P. 9074-9085.
29. Brovarets' O.O., Zhurakivsky R.O., Hovorun D.M. Does the tautomeric status of the adenine bases change under the dissociation of the A^{*}A_{syn} Topal-Fresco DNA mismatch? A combined QM and QTAIM atomistic insight // Phys. Chem. Chem. Phys. — 2014. — Vol. 16, No. 8. — P. 3715-3725.
30. Brovarets' O.O., Hovorun D.M. Does the G-G^{*}_{syn} DNA mismatch containing canonical and rare tautomers of the guanine tautomerise through the DPT? A QM/QTAIM microstructural study // Mol. Phys. — 2014. — Vol. 112, No. 23. — P. 3033-3046.
31. Brovarets' O.O., Hovorun D.M. Atomistic understanding of the C-T mismatched DNA base pair tau-

- tomeration *via* the DPT: QM and QTAIM computational approaches // *J. Comput. Chem.* — 2013. — Vol. 34, No. 30. — P. 2577-2590.
32. *Brovarets' O.O., Hovorun D.M.* Atomistic nature of the DPT tautomerisation of the biologically important C-C* DNA base mispair containing amino and imino tautomers of the cytosine: A QM and QTAIM approach // *Phys. Chem. Chem. Phys.* — 2013. — Vol. 15, No. 46. — P. 20091-20104.
33. *Brovarets' O.O., Zhurakivsky R.O., Hovorun D.M.* Structural, energetic and tautomeric properties of the T-T*/T*-T DNA mismatch involving mutagenic tautomer of thymine: A QM and QTAIM insight // *Chem. Phys. Lett.* — 2014. — Vol. 592. — P. 247-255.
34. *Brovarets' O.O., Zhurakivsky R.O., Hovorun D.M.* Is the DPT tautomerization of the long A-G Watson-Crick DNA base mispair a source of the adenine and guanine mutagenic tautomers? A QM and QTAIM response to the biologically important question // *J. Comput. Chem.* — 2014. — Vol. 35, No. 6. — P. 451-466.
35. *Brovarets' O.O., Hovorun D.M.* How the long G-G* Watson-Crick DNA base mispair comprising keto and enol tautomers of the guanine tautomerises? The results of the QM/QTAIM investigation // *Phys. Chem. Chem. Phys.* — 2014. — Vol. 16, No. 30. — P. 15886-15899.
36. *Brovarets' O.O., Zhurakivsky R.O., Hovorun D.M.* DPT tautomerization of the long A-A* Watson-Crick base pair formed by the amino and imino tautomers of adenine: combined QM and QTAIM investigation // *J. Mol. Model.* — 2013. — Vol. 19, No. 10. — P. 4223-4237.
37. *Brovarets' O.O., Hovorun D.M.* Physicochemical mechanism of the wobble DNA base pairs Gua*Thy and Ade-Cyt transition into the mismatched base pairs Gua*Thy and Ade-Cyt* formed by the mutagenic tautomers // *Ukr. Bioorg. Acta.* — 2009. — Vol. 7, No. 2. — P. 12-18.
38. *Furmanchuk A., Isayev O., Gorb L., Shishkin O.V., Hovorun D.M., Leszczyński J.* Novel view on the mechanism of water-assisted proton transfer in the DNA bases: Bulk water hydration // *Phys. Chem. Chem. Phys.* — 2011. — Vol. 13, No. 10. — P. 4311-4317.
39. *Danilov V.I., van Mourik T., Kurita N., Wakabayashi H., Tsukamoto T., Hovorun D.M.* On the mechanism of the mutagenic action of 5-bromouracil: A DFT study of uracil and 5-bromouracil in a water cluster // *J. Phys. Chem. A* — 2009. — Vol. 113, No. 11. — P. 2233-2235.
40. *Brovarets' O.O.* Impact of the uracil modification on the barrier of the tautomerisation of the wobble Gua⁵XUra pair into the Gua^{*5}XUra pair with Watson-Crick geometry: quantum-chemical study // *Repts. Natl. Acad. Sci. Ukraine.* — 2013. — No. 4. — P. 154-158.
41. *Lasken R.S., Goodman M.F.* A fidelity assay using «dideoxy» DNA sequencing: A measurement of sequence dependence and frequency of forming 5-bromouracil-guanine base mispairs // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1985. — Vol. 82, No. 5. — P. 1301-1305.
42. *Kaufman E.R., Davidson R.L.* Bromodeoxyuridine mutagenesis in mammalian cells: mutagenesis is independent of the amount of bromouracil in DNA // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1978. — Vol. 75, No. 10. — P. 4982-4986.
43. *Freese E.* The specific mutagenic effect of base analogue on phage T4 // *J. Mol. Biol.* — 1959. — Vol. 1, No. 2. — P. 87-105.
44. *Champe S.P., Benzer S.* Reversal of mutant phenotypes by 5-fluorouracil: an approach to nucleotide sequences in messenger-RNA // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1962. — Vol. 48, No. 4. — P. 532-546.
45. *Osborn M., Person S., Phillips S., Funk F.* A determination of mutagen specificity in bacteria using nonsense mutants of bacteriophage T4 // *J. Mol. Biol.* — 1967. — Vol. 26, No. 3. — P. 437-447.
46. *Freese E.B.* The mutagenic effect of hydroxyaminopurine derivatives on phage T4 // *Mutat. Res.* — 1968. — Vol. 5, No. 2. — P. 299-301.
47. *Goodman M.F., Hopkins R., Gore W.C.* 2-Aminopurine-induced mutagenesis in T4 bacteriophage: a model relating mutation frequency to 2-aminopurine incorporation in DNA // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1977. — Vol. 74, No. 11. — P. 4806-4810.
48. *Ronen A.* 2-Aminopurine // *Mutat. Res.* — 1980. — Vol. 75, No. 1. — P. 1-47.
49. *Watanabe S.M., Goodman M.F.* On the molecular basis of transition mutations: frequencies of forming 2-aminopurine-cytosine and adenine-cytosine base mispairs *in vitro* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1981. — Vol. 78, No. 5. — P. 2864-2868.
50. *Watanabe S.M., Goodman M.F.* Kinetic measurement of 2-aminopurine cytosine and 2-aminopurine thymine base pairs as a test of DNA polymerase fidelity mechanisms // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1982. — Vol. 79, No. 21. — P. 6429-6433.
51. *Caras I.W., MacInnes M.A., Persing D.H., Coffino P., Martin D.W.Jr.* Mechanism of 2-aminopurine mutagenesis in mouse T-lymphosarcoma cells // *Mol. Cell. Biol.* — 1982. — Vol. 2, No. 9. — P. 1096-1103.
52. *Goodman M.F., Ratliff R.L.* Evidence of 2-aminopurine-cytosine base mispairs involving two hydrogen bonds // *J. Biol. Chem.* — 1983. — Vol. 258, No. 21. — P. 12842-12846.
53. *Brovarets' O.O., Hovorun D.M.* Molecular mechanisms of 2-aminopurine mutagenic influence on DNA // *Ukr. Bioorg. Acta.* — 2010. — Vol. 8, No. 1. — P. 11-17.
54. *Brovarets' O.O., Kolomiets' I.M., Hovorun D.M.* Elementary molecular mechanisms of the spontaneous point mutations in DNA: A novel quantum-chemical insight into the classical understanding. In T. Tada (Ed.), *Quantum chemistry — molecules for innovations* (pp. 59-102). Rijeka: In Tech Open Access, 2012.
55. *Brovarets' O.O., Hovorun D.M.* Can tautomerisation of the A-T Watson-Crick base pair *via* double proton transfer provoke point mutations during DNA replication? A comprehensive QM and QTAIM analysis // *J. Biomol. Struct. Dyn.* — 2014. — Vol. 32, No. 1. — P. 127-154.
56. *Brovarets' O.O., Hovorun D.M.* Why the tautomerization of the G-C Watson-Crick base pair *via* the DPT does not cause point mutations during DNA replication? QM and QTAIM comprehensive analysis // *J. Biomol. Struct. Dyn.* — 2014. — Vol. 32, No. 9. — P. 1474-1499.
57. *Brovarets' O.O., Hovorun D.M.* Prototropic tautomerism and basic molecular principles of hypoxanthine mutagenicity: An exhaustive quantum-chemical analysis // *J. Biomol. Struct. Dyn.* — 2013. — Vol. 31, No. 8. — P. 913-936.
58. *Brovarets' O.O., Zhurakivsky R.O., Hovorun D.M.* The physico-chemical mechanism of the tautomerisation *via* the DPT of the long Hyp*Hyp Watson-Crick base pair containing rare tautomer: A QM and QTAIM

detailed look // Chem. Phys. Lett. — 2013. — Vol. 34, No. 30. — P. 126-132.

59. Brovarets' O.O., Zhurakivsky R.O., Hovorun D.M. A QM/QTAIM microstructural analysis of the tautomerisation via the DPT of the hypoxanthine:adenine nucleobase pair // Mol. Phys. — 2014. — Vol. 112, No. 15. — P. 2005-2016.

60. Ceryn-Carrasco J.P., Zúñiga J., Requena A., Perpète E.A., Michaux C., Jacquemin D. Combined effect of stacking and solvation on the spontaneous mutation in DNA // Phys. Chem. Chem. Phys. — 2011. — Vol. 13, No. 32. — P. 14584-14589.

61. Lin Y., Wang H., Wu Y., Gao S., Schaefer III H.F. Proton-transfer in hydrogenated guanine-cytosine trimer neutral species, cations, and anions embedded in B-form DNA // Phys. Chem. Chem. Phys. — 2014. — Vol. 16, No 14. — P. 6717-6725.

62. Villani G. Coupling between hydrogen atoms transfer and stacking interaction in adenine-thymine/guanine-cytosine complexes: A theoretical study // J. Phys. Chem. B. — 2014. — Vol. 118, No. 20. — P. 5439-5452.

63. Stengel G., Purse B.W., Wilhelmsson L.M., Urban M., Kuchta R.D. Ambivalent incorporation of the fluorescent cytosine analogues tC and tCo by human DNA polymerase α and Klenow fragment // Biochemistry. — 2009. — Vol. 48, No. 31. — P. 7547-55.

64. Li D., Fedeles B.I., Singh V., Peng C.S., Silvestre K.J., Simi A.K., Simpson J.H., Tokmakoff A., Essigmann J.M. Tautomerism provides a molecular explanation for the mutagenic properties of the anti-HIV nucleoside 5-aza-5,6-dihydro-29-deoxycytidine // Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 2014. — Vol. 111, No. 32. — P. E3252-E3259.