

Молекулярні механізми мутагенної дії 2-амінопурину на ДНК

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

¹ Інститут високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка
просп. Академіка Глушкова, 2, корп. 5, Київ, 03127, Україна

² Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна

Резюме. Уперше на рівні теорії MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) показано, що помилки реплікації, викликані 2AmPur, здійснюються за механізмом 2AmPur·Thy→2AmPur·Thy*, при цьому заселеність станів 2AmPur·Thy* за стандартних умов перевищує заселеність станів Ade·Thy*, які визначають спонтанний мутагенез, у ~1390 разів. Доведено, що частота помилок реплікації, індукованих 2AmPur, на порядок перевищує частоту помилок включення, які реалізуються за механізмом 2AmPur·Cyt→2AmPur·Cyt*. Уперше встановлено, що гіпотетичний іонізаційний механізм мутагенної дії 2AmPur не є адекватним.

Ключові слова: 2-амінопурин, точковий мутагенез, помилки реплікації, помилки включення, іонізаційний механізм, транзиції, неправильні пари основ ДНК, перехідний стан, міжмолекулярні водневі зв'язки, аналіз топології електронної густини, DFT.

Вступ. 2-амінопурин (2AmPur) є одним із класичних низькомолекулярних мутагенів, який належить до класу похідних нуклеотидних основ. 2AmPur, як відомо, є високоенергетичним ізомером ($\Delta G = G_{2AmPur} - G_{Ade} = 4,09$ ккал/моль) (розрахунки авторів на рівні теорії MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p)) канонічної пуринової основи ДНК аденіну (Ade). Незважаючи на те, що молекулярні механізми точкового мутагенезу, спричиненого 2AmPur, вивчаються як експериментально, так і теоретично понад 50 років (див., наприклад, роботи [1–5] і наведену там бібліографію), прикінцеву крапку в цьому біологічно важливому питанні так до цього часу і не поставлено. Експериментально доведено, що 2AmPur, включаючись у ДНК навпроти тиміну (Thy) [4], спричиняє транзиції Ade·Thy→Gua·Cyt (гуанін·цитозин) [2, 5], які виникають як помилки реплікації.

Показано також, що помилки включення, які продукуються цим мутагеном, призводять до транзицій Gua·Cyt→Ade·Thy, причому частота помилок реплікації значно перевищує частоту помилок включення [5].

Теоретично молекулярні механізми мутагенного тиску 2AmPur на ДНК розглядають у рамках двох підходів — таутомерної гіпотези [2, 4] та іонізаційного механізму [6], проте жоден із них не може задовільно пояснити експериментальні дані.

Ця праця претендує на нове бачення елементарних молекулярних механізмів мутагенної дії 2AmPur, яке ґрунтується на нещодавно відкритому нами новому фізико-хімічному механізмі спонтанних транзицій [7]. Водночас нами встановлено на квантово-хімічному рівні, що гіпотетичний іонізаційний механізм мутагенної дії 2AmPur [6] є неадекватним.

Об'єкт, предмет та методи дослідження. Об'єктом дослідження є 2AmPur, пари за його участі з Thy і Cyt та фізико-хімічні параметри їхнього взаємоперетворення в пари за участі

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

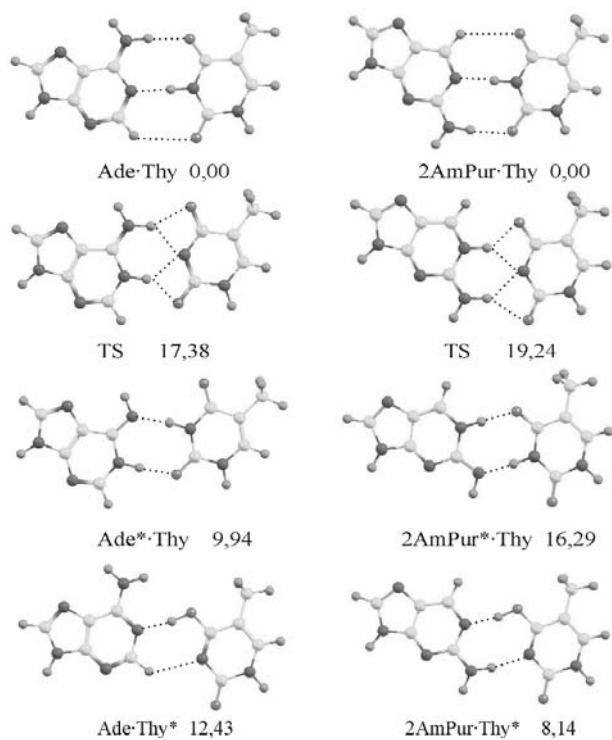


Рис. 1. Геометрична структура досліджуваних пар основ і перехідних станів їхньої таутомеризації. Пунктиром позначено Н-зв'язки. Біля кожної структури вказано її відносну енергію Гіббса у ккал/моль за стандартних умов (див. також табл. 1, 2).

мутагенних таутомерів, квазіізоморфні вотсон-криківським. Предмет дослідження — елементарні молекулярні механізми мутагенної дії на ДНК 2AmPur. Застосовані для реалізації поставленої мети квантово-хімічні методи детально описані в попередніх роботах [7, 8], присвячених аналогічній тематиці.

Результати дослідження та їхнє обговорення. Природа помилок реплікації. На основі порівняння перебігу процесів таутомеризації пари Ade·Thy і 2AmPur·Thy нами вперше показано, що 2AmPur значно краще, ніж Ade, каталізує таутомеризацію Thy (рис. 1, табл. 1, 2). Заселеність таутомеризованої пари 2AmPur·Thy*, порівняно з парою Ade·Thy* (табл. 2, [7]), підвищується у 1386 разів. Цей ефект досягається, в основному, за рахунок того, що енергія Н-зв'язку N2H...N3 у парі 2AmPur·Thy* (5,27 ккал/моль) помітно перевищує енергію Н-зв'язку C2H...N3 (1,41 ккал/моль) у парі Ade·Thy*. При цьому пара за участі мутагенного таутомера Thy 2AmPur·Thy* є стійкою: зворотний бар'єр для неї складає 11,09 ккал/моль, під ним розміщується чимало (26) коливальних

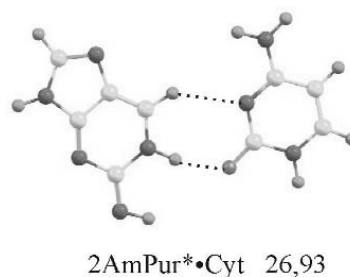


Рис. 2. Геометрична структура пари 2AmPur*·Cyt. Пунктиром позначено Н-зв'язки. Біля назви пари вказано відносну енергію Гіббса у ккал/моль за стандартних умов (див. також табл. 3, 4).

рівнів компетентного коливання ($131,3 \text{ см}^{-1}$), частота якого стає уявною ($138,9i \text{ см}^{-1}$) у перехідному стані таутомеризації $2\text{AmPur}\cdot\text{Thy}^* \leftrightarrow 2\text{AmPur}\cdot\text{Thy}$. При цьому енергія Гіббса стабілізації пари $2\text{AmPur}\cdot\text{Thy}^*$ (9,18 ккал/моль) менша на 1,91 ккал/моль, ніж енергія активації Гіббса зворотного переходу $2\text{AmPur}\cdot\text{Thy}^* \rightarrow 2\text{AmPur}\cdot\text{Thy}$ (11,09 ккал/моль).

Перехідний стан, через який здійснюється таутомеризація $2\text{AmPur}^*\cdot\text{Thy} \leftrightarrow 2\text{AmPur}\cdot\text{Thy} \leftrightarrow 2\text{AmPur}\cdot\text{Thy}^*$, — це плоскосиметрична йонна пара $2\text{AmPur}^+\cdot\text{Thy}^-$, охоплена чотирма Н-зв'язками (у дужках подано їхні енергії у ккал/моль) — N1⁺H...O4 (4,48), N1⁺H...N3⁻ (3,10), N2H...N3⁻ (3,09) та N2H...O2 (2,20).

Заселеність пари за участі мутагенного таутомера 2AmPur—2AmPur*·Thy зменшується в порівнянні з парою Ade*·Thy у $4,53 \cdot 10^4$ рази, проте найважливішим у цьому випадку є те, що ця таутомеризація непродуктивна з точки зору точкового мутагенезу, оскільки 2AmPur* не здатний, на противагу Ade*, спарюватися з Cyt.

Таким чином, помилки реплікації, індуковані 2AmPur, виникають за рахунок того, що мутагенний таутомер Thy*, утворення якого каталізується 2AmPur у парі 2AmPur·Thy, частіше, ніж на 3 порядки, аніж у парі Ade·Thy [7], спарюється з Gua, утворюючи пару Gua·Thy*, яка безбар'єрно скочується в пару Gua*·Thy [8], квазіізоморфну вотсон-криківським.

Природа помилок включення. Порівнюючи перебіг процесів перетворення зміщених пар Ade·Cyt і 2AmPur·Cyt (рис. 3, табл. 3, 4) у пари Ade·Cyt* і 2AmPur·Cyt*, квазіізоморфні вотсон-криківським, нами вперше показано, що в парі за участі 2AmPur цей процес помітно загальмовується — енергія активації Гіббса

Електронно-топологічні, геометричні, спектрально-коливальні та енергетичні характеристики міжмолекулярних водневих зв'язків у досліджених парах основ ДНК за участі Ade, 2AmPur, Thy та їхніх мутагенних/рідкісних таутомерів і в перехідному стані TS їхньої таутомеризації (див. також рис. 1)

Комплекси	H-зв'язок АН...В	ρ , ат.од.	$\Delta\rho$, ат.од.	$100 \cdot \varepsilon$	$d_{A...B}$, Å	$d_{H...B}$, Å	$\angle AN...B$, град	Δd_{AH} , Å	$-\Delta\nu$, см ⁻¹	E_{HB} , ккал/моль
2AmPur·Thy	C6H...O4	0,005	0,016	2,18	3,879	2,792	132,0	0,00038	-3,1	0,90*
	N3H...N1	0,040	0,095	6,42	2,876	1,832	179,3	0,032	567,1	7,58
	N2H...O2	0,023	0,082	5,68	2,998	1,982	174,9	0,010	171,4	3,78
2AmPur·Thy*	O4H...N1	0,057	0,097	5,05	2,698	1,678	169,2	0,050	954,1	9,98
	N2H...N3	0,029	0,085	7,39	2,987	1,965	168,9	0,016	295,0	5,27
2AmPur*·Thy	N1H...O4	0,038	0,122	3,58	2,804	1,770	180,0	0,023	411,1	6,36
	N3H...N2	0,049	0,096	6,42	2,810	1,748	175,0	0,049	828,4	9,27
TS	N1 ⁺ H...O4	0,033	0,099	7,55	2,918	1,869	143,2	0,036	567,7	4,48*
	N1 ⁺ H...N3 ⁻	0,025	0,081	26,93	3,064	2,015	146,1	0,036	567,7	3,10*
	N2H...N3 ⁻	0,022	0,070	3,88	3,119	2,093	143,7	0,013	296,8	3,09*
	N2H...O2	0,016	0,053	34,47	3,201	2,175	151,8	0,019	296,8	2,20*

Примітки: ρ і $\Delta\rho$ — значення електронної густини і лапласіану електронної густини в критичній точці відповідно; ε — еліптичність; $d_{A...B}$, $d_{H...B}$ — відстань між атомами А і В та Н і В відповідно, які беруть участь у H-зв'язку; $\angle AN...B$ — кут H-зв'язування; $-\Delta d_{AH}$ — подовження хімічного зв'язку АН при утворенні H-зв'язку АН...В; $\Delta\nu$ — зсув частоти валентного коливання $\nu(АН)$ при втягуванні групи АН у H-зв'язок; E_{HB} — енергія H-зв'язку, розрахована за методом Йогансена [9]. Енергію біфуркативних H-зв'язків і зв'язків, позначених зірочкою (*), розраховували за формулою [10].

підвищується на 8,65 ккал/моль у порівнянні з парою Ade·Cyt, де вона складає 14,23 ккал/моль. Це означає, що 2AmPur, неправильно спарюючись із Cyt, продукує помилки включення, частота яких у порівнянні з аналогічним спонтанним процесом у парі Ade·Cyt визначається двома факторами — підвищенням енергії Гіббса стабілізації зміщеної пари в першому

випадку на 8,48 ккал/моль у порівнянні з другим (це підвищує частоту в $1,15 \cdot 10^6$ разів) та підвищенням енергії активації Гіббса переходу $2AmPur \cdot Cyt \rightarrow 2AmPur \cdot Cyt^*$ на 8,65 ккал/моль (це знижує частоту у $8,73 \cdot 10^7$ разів). У кінцевому підсумку частота спонтанних мутацій перевищує частоту індукованих 2AmPur у 75 разів.

Іноді в літературі, прагнучи пояснити мута-

Таблиця 2

Енергетичні характеристики (у ккал/моль за стандартних умов) досліджених пар за участі нуклеотидних основ Ade, 2AmPur і Thy та їхніх мутагенних/рідкісних таутомерів і перехідних станів їхнього взаємного перетворення

Комплекси	ΔG	$\sum E_{HB}$	$-\Delta E_{int}$	$-\frac{\sum E_{HB}}{\Delta E_{int}}$, %	$-\Delta G_{int}$
Ade·Thy	0,00	13,03	14,92	87,3	1,43
Ade*·Thy	9,94	13,80	18,10	76,3	6,06
Ade·Thy*	12,43	10,83	13,44	80,6	1,61
TS	17,39	13,17	123,44	10,7	109,36
2AmPur·Thy	0,00	12,26	14,28	85,85	2,88
2AmPur·Thy*	8,14	15,25	20,95	72,76	9,18
2AmPur*·Thy	16,29	15,62	20,95	74,56	8,80
TS	19,24	12,87	122,78	10,48	108,58

Позначення: ΔG — відносна енергія Гіббса, $\sum E_{HB}$ — сумарна енергія міжмолекулярних H-зв'язків, $-\Delta E_{int}$ — електронна енергія взаємодії основ у парах, $-\Delta G_{int}$ — енергія Гіббса взаємодії основ у парах.

Таблиця 3

Електронно-топологічні, геометричні, спектрально-коливальні та енергетичні характеристики міжмолекулярних водневих зв'язків у досліджених парах нуклеотидних основ за участі 2AmPur, Cyt та їхніх мутагенних таутомерів і в перехідних станах TS їхнього взаємного перетворення (див. також рис. 2, 3)

Комплекси	H-зв'язок AH...B	ρ , ат.од.	$\Delta\rho$, ат.од.	$100 \cdot \varepsilon$	$d_{A,B}$, Å	$d_{H,B}$, Å	$\angle AH...B$, град	Δd_{AH} , Å	$-\Delta v$, см ⁻¹	E_{HB} , ккал/моль
2AmPur-Cyt	N4H...N1	0,030	0,082	7,45	2,991	1,961	179,6	0,022	388,7	6,16
	N2H...N3	0,028	0,083	8,08	2,997	1,973	177,4	0,017	303,1	5,35
2AmPur-Cyt*	C6H...N4	0,007	0,020	3,62	3,804	2,717	133,6	0,0006	-0,5	1,10*
	N3H...N1	0,039	0,094	6,50	2,883	1,841	178,9	0,030	543,4	7,40
	N2H...O2	0,022	0,082	5,65	3,001	1,985	174,6	0,010	170,3	3,77
2AmPur*-Cyt (22,63)	C6H...N3	0,012	0,037	4,39	3,470	2,386	157,9	0,0016	22,6	1,94
	N1H...O2	0,020	0,074	2,09	3,066	2,047	145,9	0,008	115,6	2,87
TS ₁	N1 ⁺ H...N4 ⁻	0,032	0,087	1,11	2,963	1,912	146,8	0,038	583,8	4,67*
	N1 ⁺ H...N3	0,022	0,072	23,3	3,121	2,071	143,7	0,038	583,8	3,03*
	N2H...N3	0,022	0,071	7,24	3,117	2,089	144,2	0,020	317,2	2,95*
	N2H...O2	0,019	0,063	21,0	3,129	2,101	150,0	0,020	317,2	2,54*
TS ₂	C6H...N4 ⁻	0,006	0,016	46,0	3,859	2,770	155,5	0,008	85,6	2,23*
	N1 ⁺ H...N3	0,035	0,095	0,40	2,925	1,879	144,9	0,033	532,8	4,42*
	N1 ⁺ H...O2	0,024	0,082	43,9	3,055	2,008	143,8	0,033	532,8	2,90*
	N2H...O2	0,033	0,120	0,51	2,843	1,815	155,0	0,021	340,0	5,72
2AmPur*-Cyt (26,93)	C6H...N3	0,009	0,025	3,43	3,664	2,581	142,7	0,0006	5,7	1,39*
	N1H...O2	0,028	0,099	4,54	2,923	1,900	165,3	0,014	220,0	4,43

Примітки: 1. Досліджувані структури наведено в порядку зростання їхньої відносної енергії Гіббса. 2. Позначення: див. табл. 1. Біля назв пар 2AmPur*-Cyt вказано їхні відносні енергії Гіббса в ккал/моль.

генність 2AmPur у рамках таутомерної гіпотези, апелюють до пари 2AmPur*-Cyt. Такий підхід є штучним, оскільки енергія Гіббса для цієї

пари перевищує на 20,4 ккал/моль аналогічну величину для пари 2AmPur-Cyt* (відносна енергія Гіббса для якої становить 22,63 ккал/моль),

Таблиця 4

Енергетичні характеристики (у ккал/моль за стандартних умов) досліджених пар основ ДНК за участі Ade, 2AmPur і Cyt та їхніх мутагенних таутомерів і перехідних станів їхнього взаємного перетворення

Комплекси	ΔG	$\sum E_{HB}$	$-\Delta E_{int}$	$-\frac{\sum E_{HB}}{\Delta E_{int}}, \%$	$-\Delta G_{int}$
Ade-Cyt	0,00	10,69	7,47	87,79	-4,78
Ade-Cyt*	-4,63	14,35	15,73	91,22	2,02
Ade*-Cyt	-0,62	15,60	23,50	104,93	10,76
TS ₁	14,28	14,41	128,34	112,30	114,97
TS ₂	14,43	25,80	130,04	19,84	116,97
2amPur-Cyt	0,00	11,75	15,19	77,35	3,70
2amPur-Cyt*	2,23	12,27	14,25	86,07	3,05
2amPur*-Cyt	22,63	4,81	11,44	42,04	1,82
TS ₁	22,88	13,19	127,15	10,37	113,57
TS ₂	25,35	15,27	125,30	12,19	112,32
2amPur*-Cyt	26,93	5,81	13,79	42,17	3,68

Позначення: див. табл. 2.

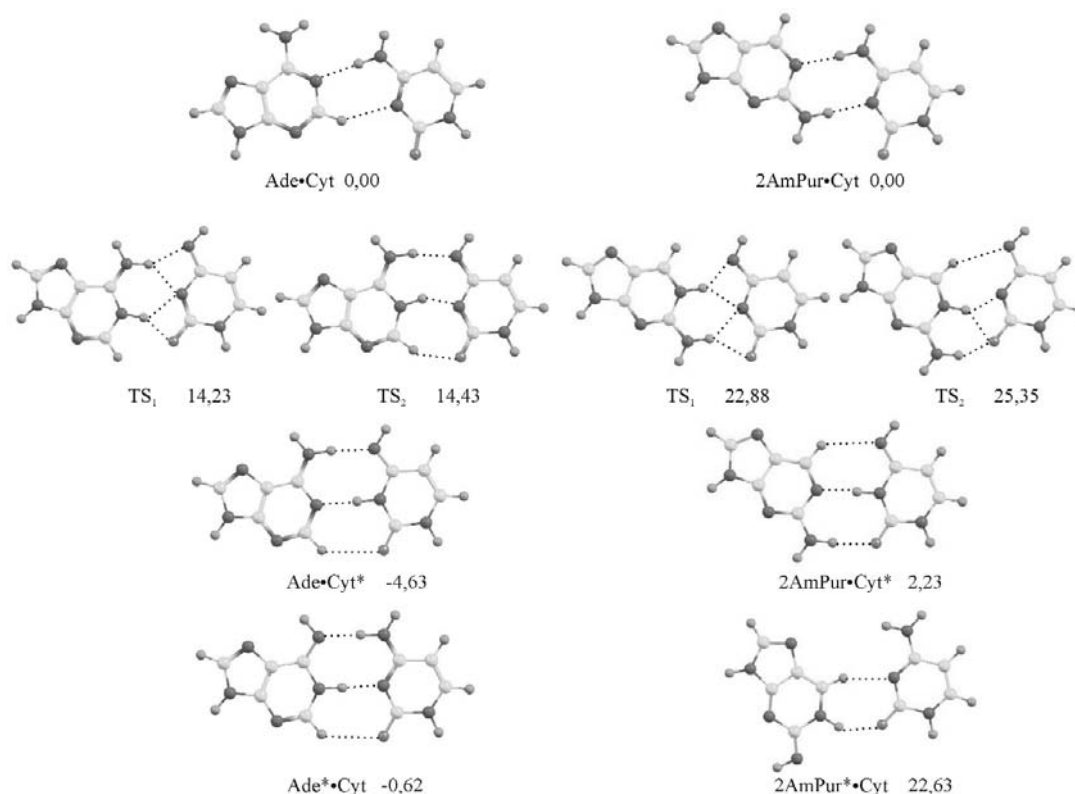


Рис. 3. Геометрична структура досліджуваних пар основ і перехідних станів їхньої таутомеризації. Пунктиром позначено Н-зв'язки. Біля кожної структури вказано її відносну енергію Гіббса у ккал/моль за стандартних умов (див. також табл. 3, 4).

до того ж вона суттєво не ізоморфна вотсон-криківським парам (рис. 2, табл. 2, 3), на відміну від останньої.

Про неадекватність іонізаційного механізму. Найвразливішим місцем цього механізму є походження протона, який в умовах суттєво гідрофобного активного центру реплікативної ДНК-полімерази приєднується до ато-

ма N3 Cyt. Ураховуючи описані вище механізми мутагенної дії 2AmPur, які спираються лише на фізико-хімічні характеристики пар основ і принципово не потребують для своєї реалізації зовнішніх чинників, можна розцінювати іонізаційний механізм як надуманий і детально його не аналізувати.

Тим не менше, щоб поставити остаточну

Таблиця 5

Електронно-топологічні, геометричні, спектрально-коливальні та енергетичні характеристики міжмолекулярних Н-зв'язків у досліджених іонізованих (протонованих) парах основ ДНК за участі 2AmPur, 2AmPur⁺, Cyt та Cyt⁺ і перехідному стані TS їхнього взаємного перетворення (див. також рис. 3)

Комплекси	Н-зв'язок AH...B	ρ , ат.од.	$\Delta\rho$, ат.од.	$100 \cdot \varepsilon$	$d_{A..B}$, Å	$d_{H..B}$, Å	$\angle AH...B$, град	Δd_{AH} , Å	$-\Delta v$, см ⁻¹	$E_{нв}$, ккал/моль
2AmPur ⁺ •Cyt (0,00)	N1 ⁺ H...O2	0,040	0,175	0,41	2,703	1,650	159,4	0,040	693,4	8,29
	N2H...O2	0,019	0,072	7,74	3,146	2,134	136,7	0,005	74,8	1,88
2AmPur ⁺ •Cyt (3,01)	N1 ⁺ H...N3	0,032	0,082	5,62	2,967	1,927	173,6	0,027	459,5	6,76
	N2H...O2	0,035	0,122	3,16	2,820	1,794	164,5	0,019	330,7	5,63
2AmPur•Cyt ⁺	N3 ⁺ H...N1	0,075	0,072	0,46	2,697	1,586	178,0	0,095	1560,2	12,65
	N2H...O2	0,018	0,066	3,44	3,099	2,086	164,7	0,007	114,5	2,77
TS	N2H...O2	0,021	0,076	0,36	3,041	2,026	163,7	-	-	4,40

Примітки: 1. Досліджувані структури наведено в порядку зростання їхньої відносної енергії Гіббса. 2. Див. табл. 1. Біля назв пар 2AmPur⁺•Cyt вказано їхні відносні енергії Гіббса у ккал/моль.

Енергетичні характеристики (у ккал/моль за стандартних умов) досліджених пар основ ДНК за участі 2AmPur, 2AmPur⁺, Cyt та Cyt⁺

Комплекси	ΔG	$\sum E_{HB}$	$-\Delta E_{int}$	$\frac{\sum E_{HB}}{\Delta E_{int}}, \%$	$-\Delta G_{int}$
2AmPur ⁺ ·Cyt	0,00	10,16	40,22	25,26	29,20
2AmPur ⁺ ·Cyt	3,01	12,39	37,44	33,08	24,98
2AmPur·Cyt ⁺	7,66	15,42	30,45	50,64	18,94

Позначення: див. табл. 2.

крапку в цьому питанні, ми проаналізували протоновані пари 2AmPur·Cyt⁺, 2AmPur⁺·Cyt (0,00 ккал/моль), 2AmPur⁺·Cyt (3,01 ккал/моль) і переходи між ними (рис. 4, табл. 5, 6). З'ясувалося, що планарна пара 2AmPur⁺·Cyt (0,00 ккал/моль), яка стабілізується парою Н-зв'язків N1⁺Н...О2 (8,29) і N2Н...О2 (1,88), енергетично вигідніша на 7,66 ккал/моль, ніж пропелероподібна пара 2AmPur·Cyt⁺, охоплена двома Н-зв'язками N3⁺Н...N1 (12,75) і N2Н...О2 (2,77), та на 3,01 ккал/моль, аніж пара ана-

логічної геометричної будови 2AmPur⁺·Cyt (3,01 ккал/моль), стабілізована Н-зв'язками N1⁺Н...N3 (6,76) і N2Н...О2 (5,63). Проте всі ці пари, як і перехідний стан між ними, що має енергію активації 6,65 ккал/моль, за своєю геометрією не вписуються в архітектуру активного центру ДНК-полімерази своїми атомними групами N3/О2. Усе це разом із сказаним спочатку не дає ніяких шансів іонізаційному механізму на адекватність.

Висновки. За допомогою сучасних методів квантової хімії на рівні теорії MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) нам вдалося отримати такі результати:

— показано, що помилки реплікації, викликані 2AmPur, здійснюються за механізмом 2AmPur·Thy→2AmPur·Thy*, при цьому заселеність станів 2AmPur·Thy* за стандартних умов перевищує заселеність станів Ade·Thy*, які описують спонтанний мутагенез, у 1386 разів;

— уперше теоретично доведено, що частота помилок реплікації, індукованих 2AmPur, на декілька порядків перевищує частоту помилок включення, які реалізуються за механізмом 2AmPur·Cyt→2AmPur·Cyt*;

— уперше встановлено, що гіпотетичний іонізаційний механізм мутагенної дії 2AmPur не є адекватним.

Здобуті теоретичні результати дають змогу несуперечливо пояснити існуючі експериментальні результати [11].

Надійшла в редакцію 12.01.2010 р.

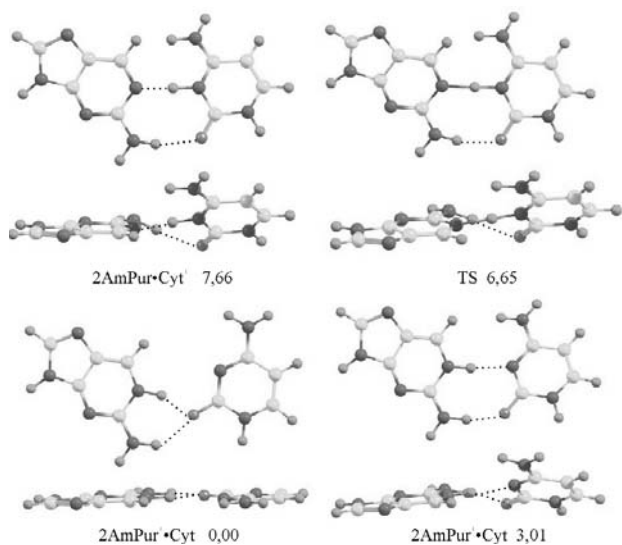


Рис. 4. Геометричні структури іонізованих (протонованих) пар основ за участі 2AmPur, 2AmPur⁺, Cyt і Cyt⁺ та перехідного стану їхнього перетворення. Пунктиром позначено Н-зв'язки. Біля кожної структури вказано її відносну енергію Гіббса в ккал/моль за стандартних умов (див. також табл. 4, 5).

Molecular mechanisms of 2-aminopurine mutagenic influence on DNA

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

¹ Institute of High Technologies of Taras Shevchenko Kyiv National University
2, Hlushkova Ave., Kyiv, 03187, Ukraine

² Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine
150, Zabolotnogo Str., Kyiv, 03680, Ukraine

Summary. It is established for the first time on the MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) level of theory that 2AmPur-induced replication errors realize in a way 2AmPur·Thy→2AmPur·Thy*, herewith 2AmPur·Thy* population exceeds Ade·Thy* population which defines spontaneous mutagenesis ~1390 times under standard conditions. It is proved that replication errors frequencies induced by 2AmPur exceed on a few degrees incorporation errors frequencies in the 2AmPur·Cyt→2AmPur·Cyt* pathway. For the first time it is established that hypothetical ionization mechanism of mutagenic action of 2AmPur is non-adequate.

Keywords: 2-aminopurine, point mutagenesis, replication errors, incorporation errors, ionization mechanism, transitions, DNA base mispairs, transition state, intermolecular hydrogen bonds, analysis of the electron density topology, DFT.

Перелік літератури

1. Freese E. The specific mutagenic effect of base analogues on Phage T4 // J. Mol. Biol. — 1959. — Vol. 1, No. 2. — P. 87-105.

2. Ronen A. 2-Aminopurine // Mutat. Res. — 1979. — Vol. 75, No. 1. — P. 1-47.

3. Caras I.W., MacInnes M.A., Persing D.H. et al. Mechanism of 2-aminopurine mutagenesis in mouse T-lymphosarcoma cells // Mol. Cell. Biol. — 1982. — Vol. 2, No. 9. — P. 1096-1103.

4. 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. U.S.A. — 1982. — Vol. 79, No. 21. — P. 6429-6433.

5. 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. U.S.A. — 1977. — Vol. 74, No. 11. — P. 4806-4810.

6. 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.

7. Броварець О.О., Говорун Д.М. Новий фізико-хімічний механізм перетворення вотсон-кріківської пари основ ДНК Ade·Thy у пари за участі мутагенних таутомерів Ade*·Thy і Ade·Thy* // Ukr. Bioorg. Acta. — 2010. — Т. 8, № 1. — С. 3-10.

8. Броварець О.О., Говорун Д.М. Фізико-хімічний механізм перетворення зміщених пар основ ДНК Gua·Thy і Ade·Cyt у пари за участі мутагенних таутомерів Gua*·Thy і Ade·Cyt* // Ukr. Bioorg. Acta. — 2009. — Т. 7, № 2. — С. 12-18.

9. Iogansen A.V. Direct proportionality on the hydrogen bonding energy and the intensification of the stretching n(XH) vibration in infrared spectra // Spectrochim. Acta. Part A. — 1999. — Vol. 55, No. 7-8. — P. 1585-1612.

10. Espinosa E., Molins E., Lecomte C. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities // Chem. Phys. Lett. — 1998. — Vol. 285, No. 3-4. — P. 170-173.

11. Sowers L.C., Fazakerley G.V., Eritja R. et al. Base pairing and mutagenesis: observation of a protonated base pair between 2-aminopurine and cytosine in an oligonucleotide by proton NMR // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. — 1986. — Vol. 83, No. 14. — P. 5434-5438.