

Возможные молекулярные механизмы образования мутаций немишенного типа при SOS-репликации двухцепочечной ДНК

Е. А. Гребнева, М. О. Иванов¹

Донецкий физико-технический институт НАН Украины
Ул. Розы Люксембург, 72, Донецк, 83114, Украина

¹ ЦТЭР Донецкой дирекции ОАО Укртелеком
Ул. Университетская, 27, Донецк, 83055, Украина

Анализируются возможные молекулярные механизмы возникновения мутаций немишенного типа при SOS-репликации двухцепочечной ДНК после облучения ее УФ-светом в предположении, что индукция SOS-системы влечет за собой ослабление контроля за таутомерным состоянием нуклеотидных оснований матричной ДНК. Показано, что в этом случае одним из возможных источников немишеных мутаций является переход спаренных оснований в редкие таутомерные формы, когда в канонической паре G-C протоны H₄' и H₁, а в паре A-T — H₄' и H₃ одновременно переходят к атомам-партнерам по водородным связям. Это приводит к возникновению транзаций A-T→G-C и G-C→A-T или гомологичных трансверсий A-T→T-A и G-C→C-G при условии, что неканонические пары оснований, квазиизоморфные Уотсон-Криковским, образуются под действием УФ-облучения вблизи от фотодимера.

В настоящее время наиболее изученным является мутагенез под действием ультрафиолетового (УФ) облучения двухцепочечной ДНК. Основными фотоповреждениями при этом являются пиримидиновые циклобутановые димеры и 6—4 аддукты, что приводит к мутациям замены оснований и сдвига рамки чтения. Как правило, мутации образуются на местах димеров. Под словом димер мы подразумеваем как циклобутановые димеры, так и 6—4 аддукты. Такой мутагенез называется мишенным [1, 2]. Иногда мутации образуются в небольшой окрестности от димера [3—5] — это немишеный мутагенез [6]. Известно, что мутации возникают при SOS-репликации или SOS-репарации [1, 2], когда корректорские функции и требования к матричной ДНК ослабляются таким образом, что ДНК-полимераза становится способной вести синтез на матрице, содержащей димеры [1, 2]. Так, после индукции SOS-репликации на небольшом расстоянии от единичного димера появляются му-

тации замены оснований. Однако их механизмы остаются во многом непонятными [6].

Общепринятая в настоящее время гипотеза в разных ее модификациях [7—10] связывает природу мутагенеза исключительно со свойствами ДНК-полимеразы, которая иногда ошибочно встраивает напротив димеров вместо необходимых (комплементарных) случайные нуклеотидные основания [7].

В [1, 2] показано, что классическая гипотеза Бреслера противоречит ряду экспериментальных данных и не способна объяснить некоторые особенности УФ-мутагенеза, в частности, немишеный мутагенез. Поэтому была предложена модель УФ-мутагенеза, опирающаяся на две гипотезы [1, 2]. Предположено, что мутагенными являются только те димеры, в которых произошло изменение таутомерного состояния так, что это может влиять на характер спаривания оснований, а при индукции SOS-системы ослабляется, в частности, контроль за таутомерным состоянием оснований матричной ДНК. При этом контроль инвариантных атомных групп по гликозидному и негликозидному желобу и

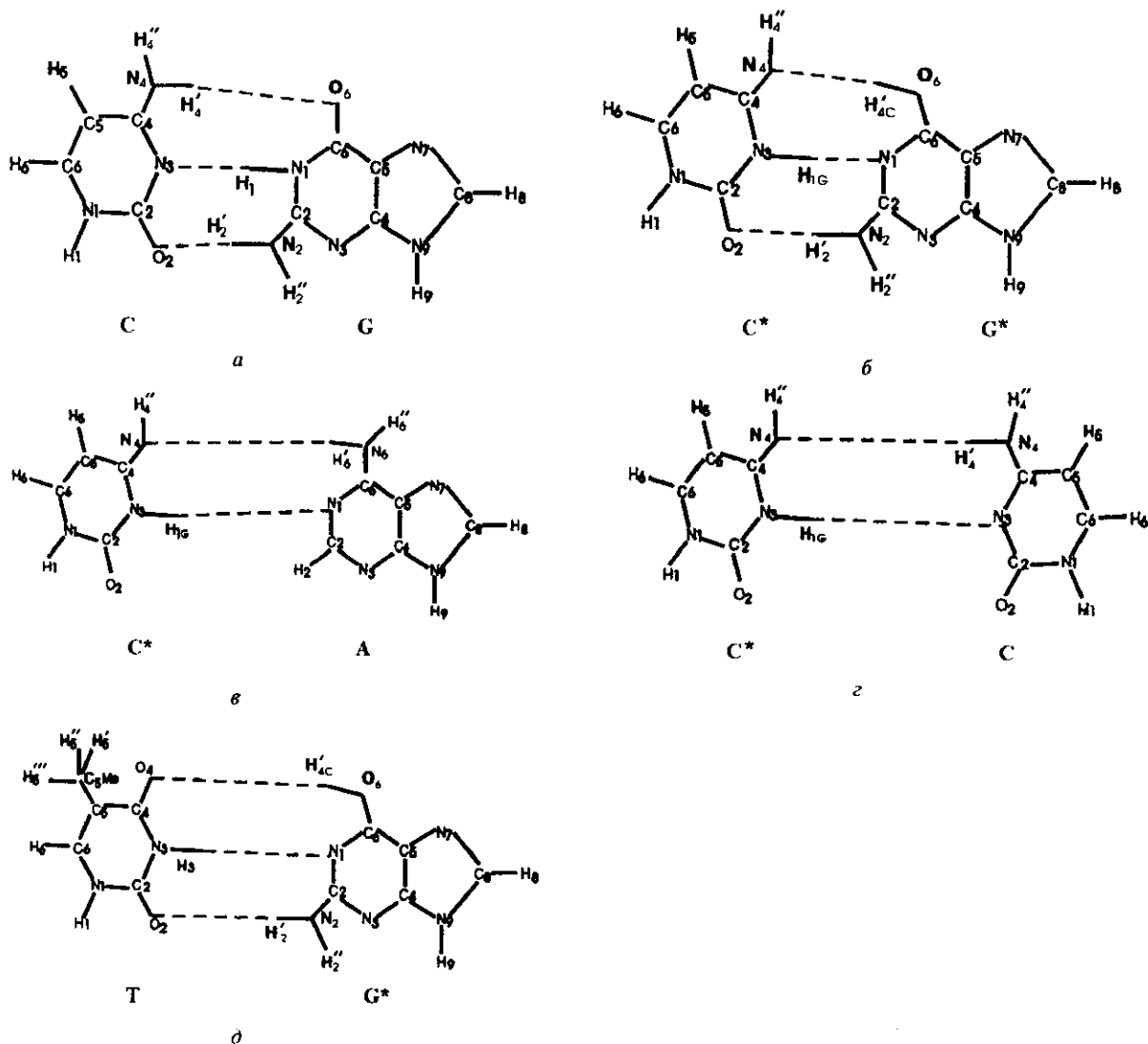


Рис. 1. Возможные варианты образования пар оснований: а — G-C в канонической таутомерной форме; б — G*-C* в редкой стабильной таутомерной форме; в — C*-A; з — C*-C; д — T-G*

требование, чтобы встраиваемые основания могли образовывать Н-связи с основаниями димеров [1, 2], сохраняются.

Было показано, что в результате безызлучательной релаксации УФ-кванта энергии в парах оснований происходит изменение их таутомерного состояния [11]. Оказалось [12], что стабильным будет лишь то редкое таутомерное состояние, в котором атомы водорода пары гуанин-цитозин H₄' и H₁ одновременно перешли к своим партнерам по Н-связям (рис. 1, б). По-видимому, аналогичная ситуация имеет место для пары аденин-тимин (рис.

2, в). Двухпротонная фототаутомерия была впервые обнаружена в димерах 7-азаиндола [13]. Авторы [13] предположили, что подобные процессы могут происходить и в основаниях ДНК, что может приводить к мутациям. Это явление изучалось как экспериментально, так и теоретически [14].

Корректорская проверка встраиваемых оснований. Пусть на небольшом расстоянии от фотодимера Уотсон-Криковские пары оснований C-G и A-T изменили свое таутомерное состояние так, что образовались пары оснований C*-G*, G*-C* и T*-A*, A*-T* (рис. 3, а), где C*, G* соответствуют

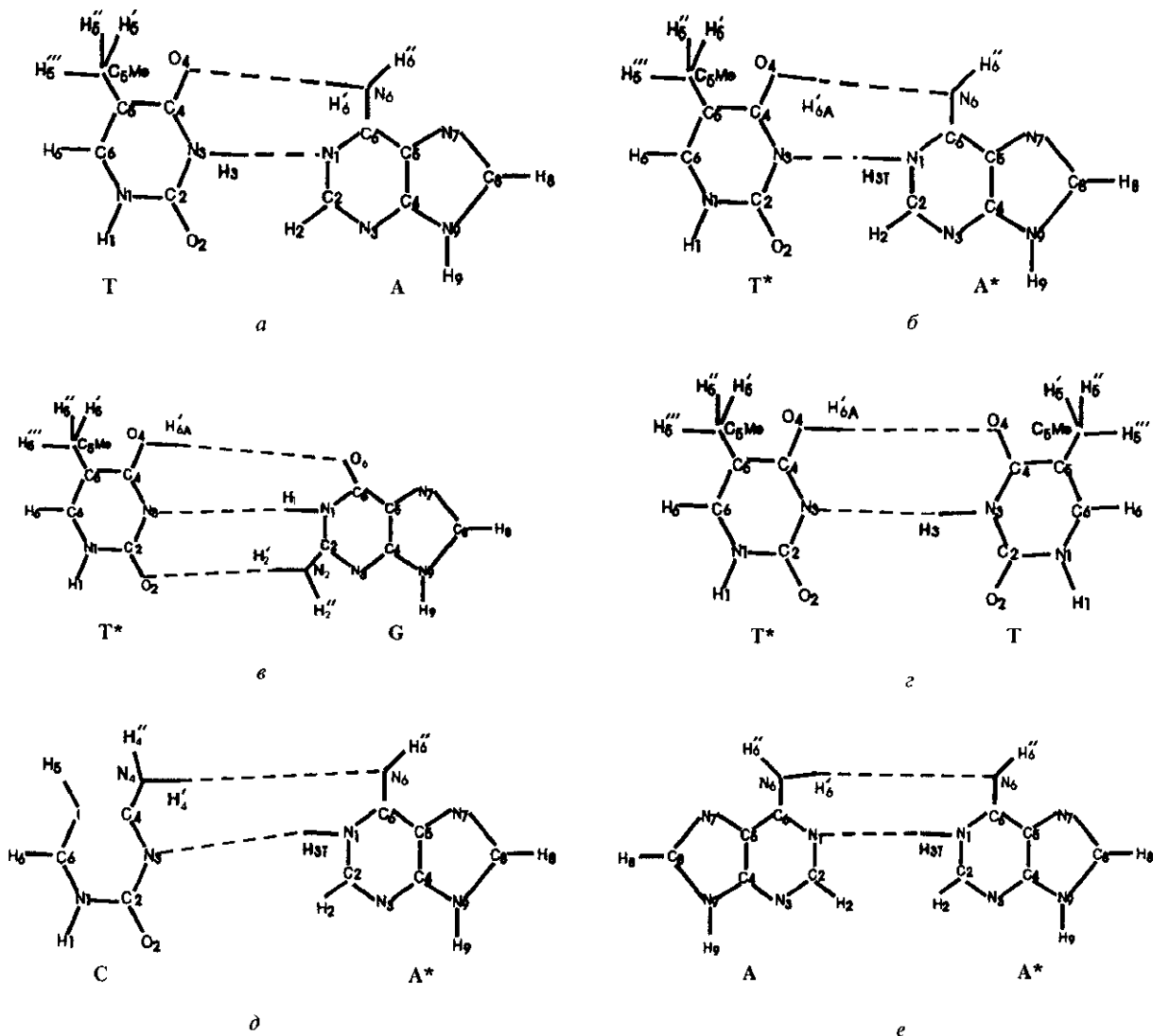


Рис. 2. Возможные варианты образования пар оснований: а — А-Т в канонической таутомерной форме; б — А*-Т* в редкой стабильной таутомерной форме; в — Т*-Г; г — Т*-Т; д — С-А*; е — А-А*

основаниям, изображенным на рис. 1, б, а А* и Т* — на рис. 2, б. Пусть данный участок ДНК синтезируется в результате SOS-репликации. Тогда после индукции SOS-системы ДНК-полимераза становится способной вести синтез на цепи ДНК, содержащей димеры, вследствие ослабления корректорских функций. В [2] было предположено, что это ослабление корректорских функций приводит к тому, что ДНК-полимераза перестает разли-

чать, в каком таутомерном состоянии находятся основания матрицы. Причем это касается только атомов водорода, участвующих в спаривании оснований. В остальном синтез идет, как обычно, т. е. сохраняется контроль за возможностью образовывать водородные связи между основаниями матрицы, включая и те, которые образовали димер, и встраиваемыми основаниями. Последние подвергаются обычному контролю, другими словами, они

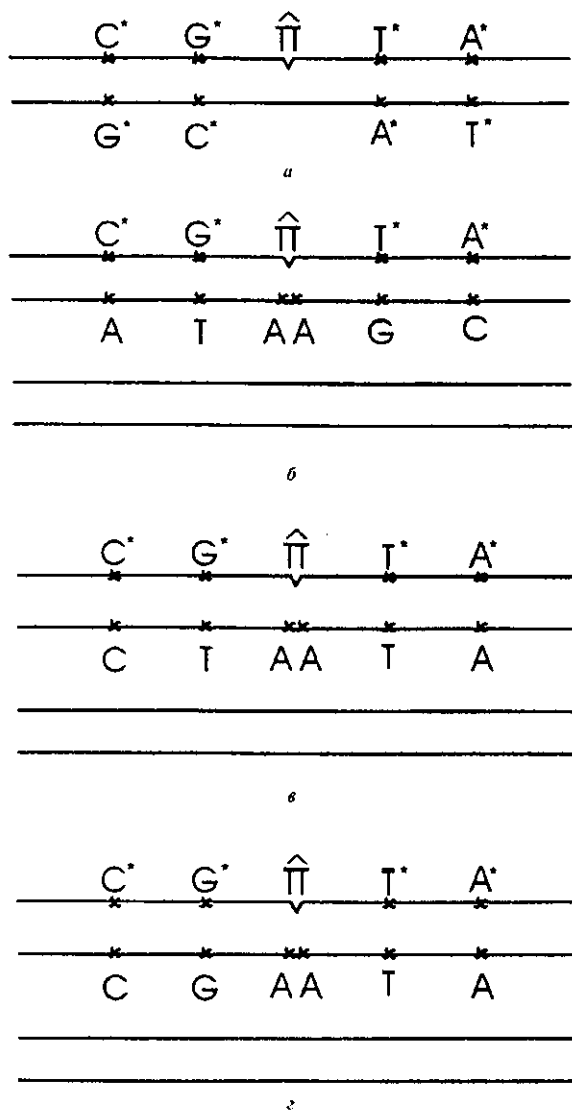


Рис. 3. Схема образования мутаций в небольшой окрестности от единственного димера при SOS-репликации: а — участок цепи ДНК, содержащий немутационный димер ТТ и в небольшой окрестности от него основания, находящиеся в редких таутомерных формах C^*-G^* , G^*-C^* и T^*-A^* , A^*-T^* (соответствует рис. 2, б); б — участок ДНК, содержащий димер, реплицируется модифицированной ДНК-полимеразой (это приведет к образованию транзиций $G \rightarrow A$, $C \rightarrow T$, $A \rightarrow G$, $T \rightarrow C$; вторая цепь не дает мутаций); в — участок ДНК, содержащий димер, реплицируется так модифицированной ДНК-полимеразой, что возможно образование пар пурин-пурин или пиримидин-пиримидин (это приведет к трансверсиям $G \rightarrow C$, $A \rightarrow T$, $T \rightarrow A$ и транзиций $C \rightarrow T$); г — участок ДНК, содержащий димер, реплицируется так модифицированной ДНК-полимеразой, что может образовываться и пара G^*-G (тогда появятся только гомологичные трансверсии $G \rightarrow C$, $C \rightarrow G$, $A \rightarrow T$, $T \rightarrow A$)

находятся в канонической таутомерной форме [2]. Под термином «ДНК-полимераза» мы будем иметь в виду холофермент, т. е. ДНК-полимеразу, белки, регулирующие ее процессивность, $3' \rightarrow 5'$ -экзонуклеазу и т. д. [2].

Из стерических требований следует, что редкая таутомерная форма аденина A^* не может образовывать водородных связей с канонической таутомерной формой тимина и гуанина. Поэтому ДНК-полимераза не может встроить напротив A^* тимин или гуанин. Но A^* может образовать две водородные связи с цитозином, находящимся в канонической таутомерной форме (рис. 2, д), и ДНК-полимераза напротив A^* может встроить цитозин, что вызовет транзицию $A-T \rightarrow G-C$. A^* может образовать две Н-связи с А (рис. 2, е). Это приведет к гомологичной трансверсии $A-T \rightarrow T-A$.

По той же причине T^* не может образовывать водородные связи с А или С. Поэтому ДНК-полимераза напротив T^* не встроит А или С. Но тимин T^* может образовать три водородные связи с G (рис. 2, в) и ДНК-полимераза напротив T^* может встроить G, что приведет к транзиции $A-T \rightarrow G-C$. T^* может образовать две Н-связи с Т (рис. 2, з). Если ослаблен контроль за образованием только пиримидин-пуринных пар, то модифицированная ДНК-полимераза может напротив T^* встроить Т, что вызовет гомологичную трансверсию $A-T \rightarrow T-A$.

C^* не может образовывать водородные связи с гуанином или тиминном, находящимся в канонической таутомерной форме. Как следствие, ДНК-полимераза напротив C^* не встроит гуанина или тимина. Аденин с C^* может образовать две водородные связи (рис. 1, в), а напротив C^* ДНК-полимераза может встроить А, что вызовет транзицию $G-C \rightarrow A-T$. Каноническая таутомерная форма цитозина с C^* может образовать две водородные связи (рис. 1, г). Поэтому, если дополнительно ослаблен контроль за тем, чтобы образовывались только пары пурин-пиримидин, модифицированная ДНК-полимераза может встроить напротив C^* цитозин, что вызовет гомологичную трансверсию $G-C \rightarrow C-G$.

Гуанин G^* не может образовывать Н-связи с цитозином, гуанином и аденином, находящимися в канонической таутомерной форме. Следовательно, ДНК-полимераза не может встроить напротив G^* цитозин, гуанин или аденин. С тиминном G^* может образовывать три водородные связи (рис. 1, д). Следовательно, ДНК-полимераза может напротив гуанина G^* встроить тимин, что вызовет транзицию $G-C \rightarrow A-T$.

Подчеркнем, что везде речь идет о проверке возможности образования водородных связей. Так

как основания, находящиеся в редких таутомерных формах, расположены на небольшом расстоянии от димера (10—15 оснований) [3—6], то вполне вероятно, что при SOS-репликации водородные связи между основаниями матрицы и встраиваемыми основаниями фактически не образуются из-за деформации цепи ДНК в окрестности димера [13].

Рассмотрим результаты проверки возможности образования Н-связей. Пары G^*-T (рис. 1, д) и T^*-G (рис. 2, в) могут образовывать по три водородные связи, т. е. квазиизоморфны Уотсон-Криковской паре G-C. Пары $T-T^*$ (рис. 2, з), $C-C^*$ (рис. 1, з), C^*-A (рис. 1, в) и A^*-C (рис. 2, д) могут образовывать по две Н-связи подобно канонической паре А-Т. Однако в паре А-Т имеется принципиальная возможность образования третьей водородной связи между C_2 аденина, N_2 аденина и O_2 тимина [16]. В парах $T-T^*$ и $C-C^*$ на месте водорода H_2 находится кислород O_2 . При сближении C и C^* кислорода O_2 будут отталкиваться. Длины Н-связей между спаренными основаниями ДНК составляют около 3 Å [17]. Следовательно, при образовании Н-связей между атомами кислорода O_2 останется расстояние около 2 Å. По-видимому, модифицированная ДНК-полимераза игнорирует это различие. Это же можно отнести и к паре A^*-A , где атомы водорода H_2 при образовании Н-связей окажутся друг от друга на расстоянии около 2 Å (рис. 2, е). А вот при сближении G^* и G так, чтобы их центры масс оказались на расстоянии около 3 Å, атомы водорода H_2' окажутся на расстоянии около 1 Å. Так что, хотя и есть вероятность образования двух водородных связей, с точки зрения контроля первый факт может иметь более существенное значение. Не исключено, что возможно такое ослабление корректорских функций, когда пара G^*-G выдержит проверку на возможность образования Н-связей. Это приведет к гомологичной трансверсии $G-C \rightarrow C-G$.

При сближении T и C^* , G^* и A , A^* и G , T^* и C водородные связи образоваться не могут. Следовательно, пока контроль за образованием Н-связей хоть в малейшей степени осуществляется, такие пары возникнуть не могут.

При сближении C^* и G , G^* и C , A^* и T , T^* и A имеются условия для образования по одной Н-связи. Если представить себе такое ослабление корректорских функций, что пары C^*-G , G^*-C , A^*-T и T^*-A все же возникнут, то это не может привести к образованию мутаций.

Таким образом, потенциальные мутации в виде пар оснований, изменивших свое таутомерное состояние (A^*-T и $G-C$) и образовавшихся недалеко от димера, могут привести при SOS-репликации

только к транзициям $A-T \rightarrow G-C$ и $G-C \rightarrow A-T$ соответственно или только к гомологичным трансверсиям $A-T \rightarrow T-A$ и $G-C \rightarrow C-G$. Этот вывод согласуется с известными экспериментальными данными [3—6].

Возможные механизмы образования мутаций немиссенного типа при SOS-репликации двухцепочечной ДНК после облучения ее УФ-светом. Рассмотрим участок ДНК, на котором вблизи (10—15 оснований) немутационного димера ТТ пары оснований под действием УФ-облучения изменили свое таутомерное состояние (рис. 3, а). Есть уверенность в том, что такие редкие таутомерные состояния будут стабильными [12]. Пусть данный участок ДНК синтезируется в результате SOS-репликации. Предположим, что известное [18] ослабление требований к матричной ДНК выражается еще и в том, что ослабляется ферментативный контроль за таутомерным состоянием оснований матричной ДНК. В остальном ДНК-полимераза работает, как обычно [2]. Тогда при синтезе цепи ДНК, содержащей димер, таким образом модифицированной ДНК-полимеразой напротив C^* будет встроен только А, напротив G^* — только Т, напротив T^* — только G, а напротив A^* — только С, напротив тиминового димера будут встроены аденины (рис. 3, б). При синтезе второй цепи ДНК, не содержащей димеров, как показывает опыт [17], происходит безошибочная репликация ДНК (рис. 3, б). В результате первая цепь даст транзиции $G \rightarrow A$, $C \rightarrow T$, $A \rightarrow G$ и $T \rightarrow C$, возникшие недалеко от димера, в полном согласии с экспериментальными результатами [3].

Пусть в результате SOS-синтеза молекулы ДНК (рис. 3, а) образовались две дочерние молекулы (рис. 3). Вторая из них не содержит димера — это не приводит к мутациям и дает немутационный клон. Судьба первой дочерней молекулы (рис. 4, а) может сложиться по-разному. На рис. 4 изображен вариант, когда димер удаляется в результате эксцизионной репарации короткими участками. Такая репарация протекает безошибочно [2]. В результате эксцизионной репарации участок с димером вырезается (рис. 4, б), эксцизионная брешь застраивается, причем в качестве матричной используется вторая цепь ДНК (рис. 4, в). Получается участок ДНК, свободный от димеров (рис. 4, в). После SOS-репликации и безошибочной эксцизионной репарации образовались транзиции $C-G \rightarrow T-A$, $G-C \rightarrow A-T$, $T-A \rightarrow C-G$ и $A-T \rightarrow G-C$ (рис. 4, в). На рис. 4, а, изображен наиболее вероятный вариант образования транзиции. В том случае, если ослаблен контроль за образованием пурин-пиримидиновых пар, возможна ситуация, изображен-

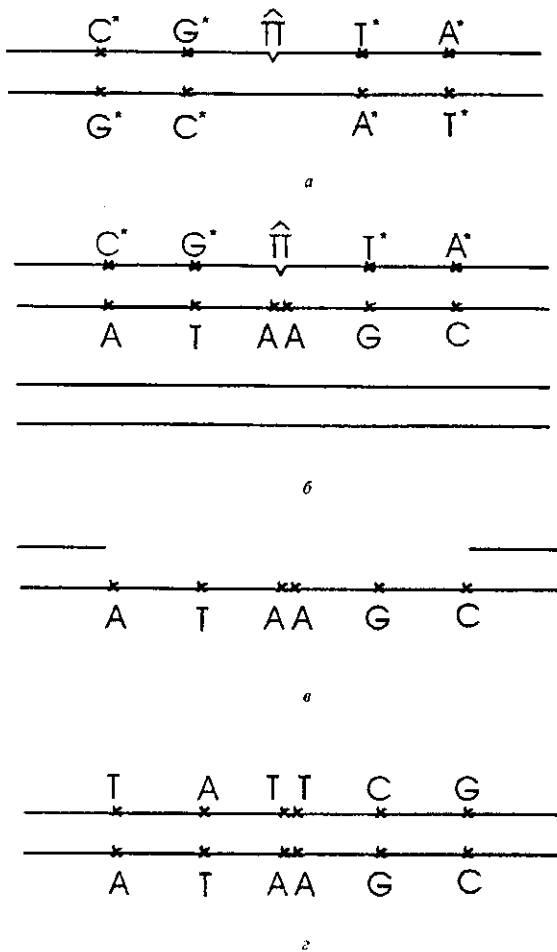


Рис. 4. Схема образования немисшеных транзиций при SOS-репликации и дальнейшей эксцизионной репарации: *a* — участок ДНК в небольшой окрестности от димера TT, содержащий основания ДНК C*, G* (рис. 1, б), T*, A* (рис. 2, б), находящиеся в редких таутомерных формах; *б* — участок ДНК, содержащий димер, реплицируется модифицированной ДНК-полимеразой; *в* — димер вырезается в результате эксцизионной репарации; *г* — эксцизионная брешь застраивается; в результате образовалась молекула ДНК, не содержащая димера, и возникли транзиции C-G→T-A, G-C→A-T, T-A→C-G, A-T→G-C

ная на рис. 3, в. Видно, что образуются гомологичные трансверсии G→C, A→T, T→A и транзиция C→T, а после еще одной репликации трансверсии C-G→G-C, T-A→A-T, A-T→T-A — и транзиция G-C→A-T.

Еще большее подавление корректорских функ-

ций может привести к гомологичным трансверсиям C-G→G-C, G-C→C-G, T-A→A-T и A-T→T-A (рис. 3, г). Вполне возможно, что часть потенциальных мутаций будет давать транзиции, а часть — трансверсии. Однако во всех случаях вторая цепь ДНК реплицируется безошибочно.

Проанализируем теперь ситуацию, когда те же предмутационные повреждения локализованы на участке ДНК, содержащем немутационные димеры в обеих цепях ДНК недалеко друг от друга так, что потенциально мутагенные повреждения находятся вблизи каждого димера. Пусть, как и ранее, ДНК синтезируется в результате SOS-репликации. Тогда обе цепи ДНК будут синтезироваться с помощью модифицированных ДНК-полимераз, поскольку конститутивные ДНК-полимеразы не ведут синтеза на матрице, содержащей димеры. Как мы предположили [2], ослабление требований к матричной ДНК выражается в том, что ДНК-полимераза не различает таутомерных состояний оснований матричной ДНК, связанных с атомами водорода, участвующими в спаривании оснований. При этом контроль за встраиваемыми основаниями идет так же, как и при безошибочном синтезе, т. е. встраиваются только основания, находящиеся в канонических таутомерных формах.

Нетрудно увидеть, что в случае ослабления контроля за таутомерным состоянием оснований матричной ДНК обе цепи дадут транзиции (рис. 5, б). Если дополнительно ослаблен контроль за тем, чтобы образовывались только пурин-пиримидиновые пары, то в обеих цепях образуются гомологичные трансверсии, а гуанин G* даст транзицию (рис. 5, в). Возможен также вариант, когда одна цепь ДНК будет синтезироваться так модифицированной ДНК-полимеразой, что ослаблен контроль только за таутомерным состоянием, а вторая — с дополнительно ослабленным контролем за образованием только пурин-пиримидиновых пар. Тогда одна цепь ДНК является источником только транзиции, а вторая — гомологичных трансверсий и транзиции G-C→C-G (рис. 5, г). При еще более сильном подавлении корректорских функций в обеих цепях ДНК могут образовываться только гомологичные трансверсии (рис. 5, д). Эти соображения не противоречат известным экспериментальным данным [3—6] и могут претендовать на их качественное объяснение.

Выводы. Впервые проанализирована на качественном уровне SOS-репликация участка ДНК, содержащего на небольшом расстоянии от немутационного димера пары оснований, изменившие под действием УФ-света свое таутомерное состояние путем перехода протонов, участвующих в образо-

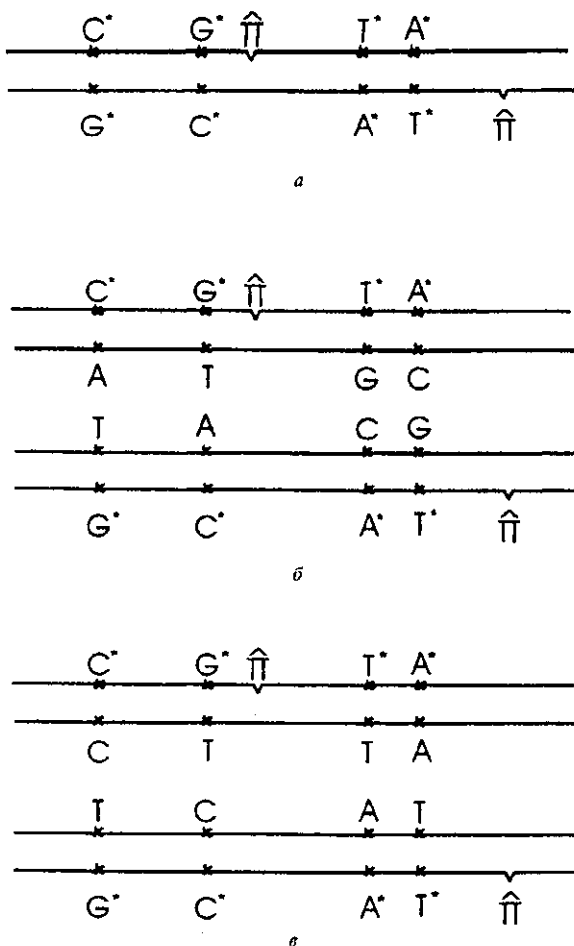


Рис. 5. Схема образования немишеных мутаций при SOS-репликации, когда в обеих цепях ДНК недалеко друг от друга имеются немутационные димеры: а — участок ДНК, содержащий в обеих цепях димеры $\hat{T}\hat{T}$ и в небольшой окрестности от них основания C^* , G^* (рис. 1, б) и T^* , A^* (рис. 2, б), находящиеся в редких таутомерных формах; б — обе цепи ДНК реплицируются модифицированной ДНК-полимеразой; обе цепи дали транзиции $G \rightarrow A$, $C \rightarrow T$, $T \rightarrow C$, $A \rightarrow G$; в — обе цепи ДНК реплицируются так модифицированной ДНК-полимеразой, что возможно образование пар пурин-пурин и пиримидин-пиримидин; обе цепи дали гомологичные трансверсии $A \rightarrow T$, $T \rightarrow A$, $G \rightarrow C$ и транзицию $C \rightarrow T$

вании внутримолекулярных Н-связей (рис. 4). Предполагается, что ослабление корректорских функций в результате индукции SOS-системы приводит к ослаблению контроля за таутомерным состоянием оснований матрицы.

Показано, что в результате синтеза ДНК модифицированной ДНК-полимеразой вблизи димера могут возникать транзиции или гомологичные трансверсии. Цепь ДНК, не содержащая димеров, синтезируется безошибочно. Если в обеих цепях ДНК близлежащие немутагенные димеры расположены так, что на небольшом расстоянии от них находятся пары оснований, перешедшие под воздействием УФ-света в редкие таутомерные формы, то обе цепи ДНК дают или транзиции, или гомологичные трансверсии. Трансверсии возникают в том случае, когда ослаблен контроль за образованием пурин-пиримидиновых пар.

Таким образом, потенциальными мутациями после облучения ДНК УФ-светом являются, в частности, пары оснований, находящиеся в редких таутомерных формах. Они вызывают транзиции или гомологичные трансверсии и являются одной из возможных причин немишенного мутагенеза.

О. А. Grebneva, М. О. Ivanov

The possible molecular mechanisms of untargeted type mutations formation under SOS-replication of two-stranded DNA

Summary

The possible molecular mechanisms of untargeted type mutations formation analyse under SOS-replication of the two-stranded DNA after UV-irradiation. It is suggested the SOS-system induction cause weakening of the control of the tautomeric state matrix DNA. It is shown in this case one of the possible untargeted mutations sources is the transition the paired bases in rare tautomeric forms when H^4 and H^1 in G-C paired bases and H^6 and H^3 in A-T paired bases pass to H-bond partners simultaneously. It results A-T \rightarrow G-C and G-C \rightarrow A-T transitions or A-T \rightarrow T-A and G-C \rightarrow C-G homologous transversions if the bases are in rare tautomeric forms arise under UV-irradiating near a photodimer.

О. А. Гребнёва, М. О. Иванов

Можливі молекулярні механізми виникнення мутацій немишенного типу при SOS-реплікації дволанцюгової ДНК

Резюме

Аналізуються можливі молекулярні механізми утворення мутацій немишенного типу при SOS-реплікації дволанцюгової ДНК після її УФ-опромінення за припущення, що індукція SOS-системи призводить до ослаблення контролю за таутомерним станом нуклеотидних основ матричної ДНК. Показано, що в цьому разі одним з можливих джерел немишенних мутацій є перехід спарених основ у рідкісні таутомерні форми, коли в канонічній парі G-C протони H^4 та H^1 , а в парі A-T — H^6 та H^3 одночасно переходять до атомів-партнерів по Н-зв'язках. Це призводить до утворення транзицій A-T \rightarrow G-C і G-C \rightarrow A-T або гомологічних трансверсій A-T \rightarrow T-A й G-C \rightarrow C-G за умови, що неканонічні пари основ, квазіізоморфні Уотсон-Кріківським, утворюються під дією УФ-опромінення біля фотодимеру.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гребнева Е. А. Природа и возможные механизмы образования потенциальных мутаций, возникающих при появ-

- лении тиминовых димеров после облучения ДНК ультрафиолетовым светом // Биополимеры и клетка.—2002.—18, № 1 (в печати).
2. Гребнева Е. А. Молекулярные механизмы образования мутаций замены оснований при пострепликативной SOS-репарации двухцепочечной ДНК, содержащей тиминовые димеры // Биополимеры и клетка.—2001.—17, № 6 (в печати).
 3. Benerjee S. K., Borden A., Christensen R. B., LeClerc J. E., Lawrence C. W. SOS-dependent replication past a single trans-syn T-T cyclobutane dimer gives a different mutation spectrum and increased error rate compared with replication past this lesion in uninduced cell // J. Bacteriol.—1990.—172, N 4.—P. 2105—2112.
 4. Lawrence C. W., Christensen R. B. The mechanism of untargeted mutagenesis in UV-irradiated yeast // Mol. and Gen. Genet.—1982.—186.—P. 1—9.
 5. Lawrence C. W., LeClerc J. E., Christensen J. R., Christensen R. B., Tata P. V., Benerjee S. K. Laci sequence changes and the mechanisms of UV mutagenesis in *E. coli* // Radiat. Res.—1987.—2.—P. 538—543.
 6. Hagen U. Biochemical aspects of radiation biology // Experientia.—1989.—45.—P. 7—12.
 7. Бреслер С. Е. О решенных и нерешенных проблемах мутагенеза и репарации // Повреждение и репарация ДНК.—Пушкино: Науч. центр Биол. Иссл. АН СССР в Пушкине, 1980.—С. 16—26.
 8. Bernard S. S. «A rule» of mutagen specificity: a consequence of DNA polymerase by pass of non-instructional lesions? // Bio Essays.—1991.—13, N 2.—P. 79—84.
 9. Lawrence C. W., Banerjee S. K., Borden A., LeClerc J. E. T-T cyclobutane dimers are misinstructive rather than non-instructive, mutagenic lesions // Mol. and Gen. Genet.—1990.—222, N 1.—P. 166—169.
 10. Полтев В. И., Шулюпина Н. В., Брусков В. И. Молекулярные механизмы правильности биосинтеза нуклеиновых кислот. Сравнение результатов компьютерного моделирования с экспериментальными данными // Молекуляр. биология.—1998.—32, № 2.—С. 268—276.
 11. Гребнева Е. А. Облучение ДНК ультрафиолетовым светом: потенциальные изменения и мутации // Молекуляр. биология.—1994.—28, № 4.—С. 805—812.
 12. Clementi E., Corongiu G., Detrich J., Chin S., Domingo J. Parallelism in study in DNA pairs as an example // Int. J. Quant. Chem. Quantum Chem. Symp.—1984.—18.—P. 601—618.
 13. Taylor C. A., El-Bayoumi M. A., Kasha M. Excited-state two-proton tautomerism in hydrogen-bonded N-heterocyclic base pairs // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1969.—63.—P. 252—260.
 14. Данилов В. И., Михалева О. В., Слюсарчук О. Н., Стюарт Дж. Дж., Альдерфер Дж. Л. О новом механизме мутаций, индуцируемых УФ-светом. Теоретическое изучение двухпротонной фототаутомерии в модельных парах оснований ДНК // Биополимеры и клетка.—1997.—13, № 4.—С. 261—268.
 15. Raghunathan G., Kieber-Emmons T., Rein R., Alderfer J. L. Conformation features of DNA containing a cis-syn photodimer // J. Biopol. Struct. and Dyn.—1990.—7, N 4.—P. 899—913.
 16. Говорун Д. М. Структурно-динамічна модель спонтанних напіврозкритих станів ДНК // Биополимеры и клетка.—1997.—13, № 1.—С. 39—45.
 17. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот.—М.: Мир, 1987.—584 с.
 18. Тарасов В. А. Молекулярные механизмы репарации и мутагенеза.—М.: Наука, 1982.—226 с.

УДК 575.24; 576.851.48

Надійшла до редакції 15.11.1999