

Общность популяции гена *denV* у фагов подсемейства *Tevenvirinae* – продукт интенсивного горизонтального переноса генов

Карманова А.Н.¹, Назипова Н.Н.², Зимин А.А.¹

¹Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН – обособленное подразделение ФИЦ «Пуцинский научный центр биологических исследований РАН», Российская Федерация, г. Пуццино, Московской области

²Институт математических проблем биологии РАН – филиал ИПМ РАН им. М.В. Келдыша, г. Пуццино, Российская Федерация

dr.zimin8@yandex.ru

Это исследование посвящено эволюции отдельного гена бактериофагов подсемейства *Tevenvirinae*, кодирующего фермент репарации тиминовых димеров. В работе исследовалось, насколько широко ген *denV* представлен внутри данного подсемейства. Было обнаружено 147 гомологов исследуемого гена из геномов фагов родственных T4. Был произведен поиск родов, к которым принадлежали выбранные фаги. Это оказались представители *Tequatrovirus*, *Dhakavirus*, *Mosigvirus*, *Karamvirus*, *Gelderlandvirus*, *Gaprivervirus*, *Moonvirus* и неклассифицированные пока бактериофаги *Tevenvirinae*. Результаты обсуждаются в свете теории модульной эволюции фаговых геномов А. Кемпбелла и обоснованной им роли внутритаксонной генетической рекомбинации в сохранении структурной целостности геномов родственных фагов.

Ключевые слова: бактериофаг T4, ген *denV*, бактериофаги подсемейства *Tevenvirinae* репарация тиминовых димеров, модульная теория А. Кемпбелла.

Common *denV* Gene Population in Phages of the *Tevenvirinae* Subfamily Is a Product of Intense Horizontal Gene Transfer

Karmanova A.N.¹, Nazipova N.N.², Zimin A.A.¹

¹G.K.Skryabin Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms RAS – a separate subdivision of the Federal Research Center "Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences", Pushchino, Russian Federation

²Institute of Mathematical Problems of Biology RAS – the Branch of Keldysh Institute of Applied Mathematics RAS, Pushchino, Russian Federation

This study is devoted to the evolution of a separate gene of bacteriophages of the *Tevenvirinae* subfamily that encodes the enzyme for the repair of thymine dimers. We analysed how widely the *denV* gene is represented within this subfamily. The 147 homologues of the studied gene were found from the genomes of phages related to T4. A search performed for the genera to which the selected phages belonged. They turned out to be representatives of *Tequatrovirus*, *Dhakavirus*, *Mosigvirus*, *Karamvirus*, *Gelderlandvirus*, *Gaprivervirus*, *Moonvirus* and bacteriophages, whose genus has not yet been determined – unclassified *Tevenvirinae*. The results of this analysis are presented in the light of A. Campbell's theory of modular evolution of phage genomes and the role of intrataxon genetic recombination in maintaining the structural integrity of related phage genomes, which he justified.

Key words: the bacteriophage T4, gene *denV*, bacteriophages of the *Tevenvirinae* subfamily, the repair of thymine dimers, A. Campbell module hypothesis.

1. Введение

Модульная гипотеза эволюции фаговых геномов была окончательно сформулирована А. Кемпбеллом в начале 1990х годов [1]. Этому предшествовали его исследования механизма лизогении бактериофага лямбда, интеграции его генома в ДНК бактерии, роли лямбдоидных фагов и их дериватов, ставших подвижными генетическими элементами, в эволюции генома бактерий [1–5]. Ряд статей его научной группы был посвящен экспериментальным доказательствам роли обмена модулями в эволюции геномов бактериофагов [1, 4].

Большинство родственных T4 бактериофагов сейчас относятся к подсемейству *Tevenvriinae*. Это подсемейство объединяет в себе множество фагов с достаточно широким кругом хозяев, среди которых присутствуют не только энтеробактерии, но и псевдомонады, актинобактерии, вибрионы, цианобактерии [6]. Фаги данной группы отличаются генетическим разнообразием. Это связано с особенностью геномов фагов – каждый из них можно представить, как уникальную комбинацию модулей, которыми фаги могут обмениваться [7]. Размер модулей, скорость их обмена и геномы фагов, несущих их, могут сильно различаться

На сегодняшний день не совсем понятно, при каких условиях перенос может происходить, и все ли фаги могут принимать в нем участие, какие именно гены могут переноситься, с какой частотой и т. п. Есть предположения, что одним из путей переноса является заражение одной клетки несколькими видами вирусов одновременно [8]. Другой путь – заражение клетки, уже несущей профаг, он относится к лизогенизирующим фагам, например, лямбдоидным [1–5]. Бактериофаги T4–типа не способны лизогенизировать клетку.

Для фагов подсемейства *Tevenvriinae*, имеется лишь один пример подобной рекомбинации. [9], который говорит о том, что данный путь изменения геномов фагов, родственных T4, встречается очень редко.

На сегодняшний день вопрос о горизонтальном переносе генов среди бактериофагов остается актуальным, поэтому исследования, направленные на изучение данного явления, могут оказаться перспективными для понимания эволюционных процессов, характерных как для фагов, так и других вирусов. В основе такого обмена большую роль играет гомологичная рекомбинация ДНК [8–12].

1.1. Роль DenV-белка у бактериофага T4

Экзационная репарация оснований УФ-индуцированных димеров пиримидина осуществляется специальным ферментом – ДНК-эндонуклеазой V (DenV, продукт гена T4 *denV*). T4 DenV является бифункциональным ферментом, обладающим как N-гликозилазной активностью, так и анапуриновой / апиримидиновой (AP) лиазной активностью [9]. Первым шагом на пути DenV

эксационной репарации является расщепление N-гликозильной связи на 5'-стороне димера пиримидина под действием гликозилазной активности белка DenV, что приводит к появлению AP-сайта. За этим следует разрез сахарофосфатного остова на 3' стороне AP-сайта под действием AP-лиазы DenV. Затем делают второй разрез на 5' стороне AP-сайта, предположительно, с участием AP-лиазной активности ДНК-лигазы T4 (*gp30*). Следующий шаг – удаление оставшейся части димера пиримидина 5'- > 3' экзонуклеазной активностью хозяйской (*E. Coli*) ДНК-полимеразы I. Одновременно однопочечный разрыв, создаваемый удалением, заполняется полимеризующей активностью ДНК-полимеразы I. Средний размер фрагмента составляет от 4 до 7 нуклеотидов. Восстановление завершается с помощью ДНК-лигазы (*gp30*), которая образует фосфодиэфирную связь [13–19].

В ходе экспериментов была выявлена связь, между DenV и репарацией пиримидиновых димеров глюкозилированного ГМЦ, образуемых при облучении фагов ближним ультрафиолетом ($\lambda = 320$ нм). По всей видимости, данная эндонуклеаза способна распознавать и устранять данный вид фотоповреждений в ДНК фага, помимо димеров, образующихся при облучении средним ультрафиолетом ($\lambda = 254$ нм) [13].

Было проведено много экспериментов с данным ферментом, где была показана его работоспособность для многих систем – как в клетках эукариот, так и в бактериальных [15–17]. Данный фермент может найти применение в медицине – нанесение содержащих DenV липосом на кожу усиливает репарацию ДНК, предотвращает цитокиновый ответ при солнечных ожогах и снижает риск развития Уф-индуцированной плоскоклеточной карциномы [18]. В настоящее время DenV-липосомы используются для лечения солнечных ожогов. Также существуют препараты на его основе, которые проходят фазы II и III клинических испытаний для предотвращения солнечного кератоза и развития рака кожи.

Основной задачей было выяснить, применимы ли используемые методы филогенетического анализа для оценки вероятности наличия горизонтального переноса гена устойчивости к ультрафиолету между геномами бактериофагов.

2. Методы и объекты

2.1. Объекты исследований

Ген *denV* *Escherichia virus T4* и его гомологи среди таксонов *Tevenvriinae* и *unclassified Tevenvriinae*

2.2. Поиск нуклеотидных гомологов гена *denV* у фагов подсемейства *Tevenvirinae*

В базе данных NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> были найдены нуклеотидные последовательности гена *denV*. Всего получили 193 хита. Далее произвели отбор наиболее схожих последовательностей по следующим критериям: % identity ≥ 50 и последовательности, у которых E-value $\leq e^{-20}$. После отбора получили всего 147 гомологов. Был произведен поиск родов, к которым принадлежали выбранные фаги с помощью базы данных NCBI.

2.3. Множественное выравнивание

Выравнивание найденных последовательностей осуществлялось по алгоритму MUSCLE в пакете программ MegaX. Были установлены следующие параметры: gap open: -2.90; gap extend: 0.00, hydrophobicity multiplier: 1.20. Кластерный метод для итераций – UPGMA.

2.4. Построение филогенетических деревьев гомологов *denV*

Эволюционный анализ проводился с помощью свободно распространяемого ПО MegaX. Для построения дерева был выбран алгоритм Maximum Likelihood с использованием модели Тамура-Ней. Для построения исходных деревьев для эвристического поиска были выбраны алгоритмы Neighbour-Join и BioNJ с матрицей попарных расстояний, оцененных с использованием подхода максимального составного правдоподобия (MCL). Для получения окончательного варианта дерева использовали бутстрэп-анализ с 1000 реплик.

3. Результаты

3.1. Поиск нуклеотидных гомологов гена *denV* у фагов подсемейства *Tevenvirinae*

Нуклеотидная последовательность выбранного участка генома *Enterobacteria phage T4* (NC_000866.4), соответствующая *denV* находится в регионе 65355–64939. Длина: 417 нуклеотидов.

Отбор по статистическим параметрам прошли 147 гомологов исследуемого гена. Был произведен поиск родов, к которым принадлежали выбранные фаги. Это оказались представители *Tequatrovirus*, *Dhakavirus*, *Mosigvirus*, *Karamvirus*, *Gelderlandvirus*, *Gaprivervirus*, *Moonvirus* и бактериофаги, чей род не определен – *unclassified Tevenvirinae*. Числовые соотношения представлены в таблице 1. Больше всего гомологов обнаружено среди представителей рода *Tequatrovirus*, к которому и относится исходный владелец гена – *Enterobacteria phage T4*.

Таблица 1. Количественное соотношение количества гомологов *denV* у бактериофагов разных родов подсемейства *Tevenvirinae*

Род	Количество бактериофагов с гомологом <i>denV</i>
<i>Dhakavirus</i>	16
<i>Gaprivervirus</i>	5
<i>Gelderlandvirus</i>	2
<i>Karamvirus</i>	3
<i>Moonvirus</i>	2
<i>Mosigvirus</i>	42
<i>Tequatrovirus</i>	70
<i>unclassified Tevenvirinae</i>	11

3.2. Филогенетический анализ гена *denV* бактериофагов подсемейства *Tevenvirinae*

На рисунке 1 представлено филогенетическое дерево гомологов *denV Tevenvirinae*, где рядом с ветвями показано значение бутстрэп-счета: чем больше значение – тем выше достоверность результата и, следовательно, выше вероятность существования данной ветви.

Большая часть фагов относительно равномерно распределилась по нескольким крупным ветвям по родам, причем те рода, представителей которых среди гомологов было наибольшее количество – *Tequatrovirus* и *Mosigvirus* разбились на несколько подветвей, а не объединились в одну.

Первая большая ветвь образована последовательностями из фагов родов *Tequatrovirus* и *Dhakavirus*, каждый род образует свою небольшую подветвь. Узел, объединяющий эти подветви, выделен на дереве черным кружком, достоверность результата высока и составляет 96. Стоит отметить, что в подветви с последовательностями *Tequatrovirus* находится исследуемый ген эндонуклеазы фага T4, а также последовательности из фагов других штаммов этого вида и виды, максимально с ним схожие.

Вторая ветвь состоит из гомологов большинства неклассифицированных до рода на данный момент фагов и последовательностей из *Karamvirus* (наибольшая схожесть с гомологами из *Enterobacter phage vB EclM CIP9*, *Edwardsiella phage PEi26*, *Edwardsiella phage PEi20*), а также из фагов *Moonvirus* (наибольшая схожесть с неклассифицированными фагами, чьими хозяевами являются бактерии *Klebsiella sp.* и *Pectobacterium sp.*).

Затем следует крупная ветвь, включающая в себя найденные гомологи из рода *Mosigvirus* и несколько последовательностей из родов *Tequatrovirus*. Расположение последних весьма интересно – они не образуют отдельную подветвь, а, скорее, являются образующими для определенных гомологов из *Mosigvirus*. Например, для последовательностей из фагов *Escherichia phage vB*

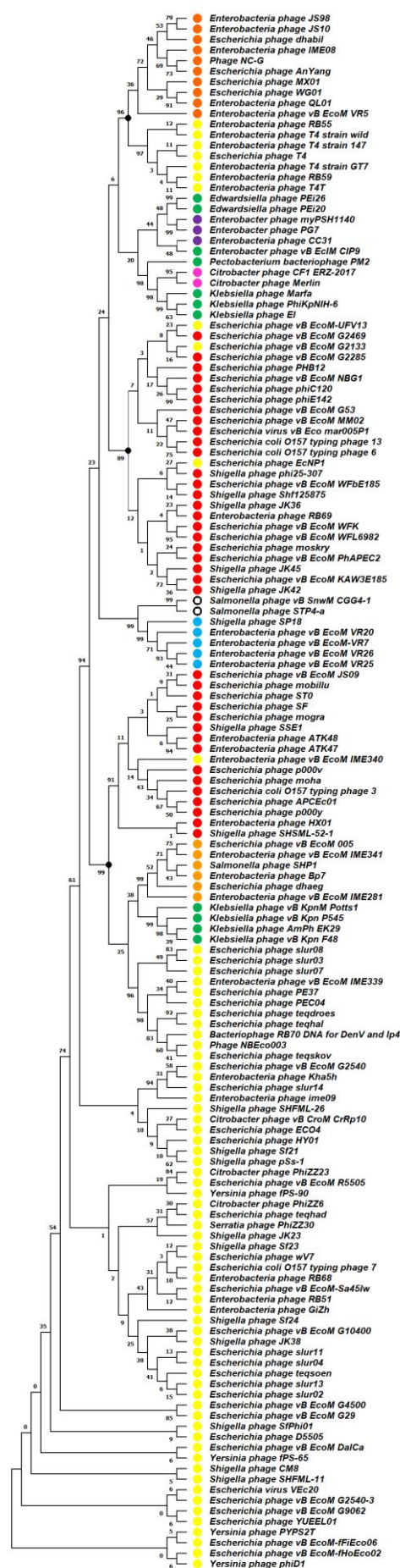
EcoM WFK и *Escherichia* phage vB *EcoM* WFL6982 таким является *denV* *Escherichia* phage *EcNP1*. Такую же подветвь образуют гомологи генов *Escherichia* phage vB *EcoM*-UFV13 и *Escherichia* phage vB *EcoM* G2133. Достоверность полученного результата относительно данной ветви очень высока – 89.

Следующая подветвь образована двумя родами – *Gelderlandvirus*, *Gaprivervirus*. Разбивается на две подветви – соответственно родам, достоверность результата очень высокая (99). И эта ветвь является неким разделением между вышеописанной ветвью, образованной преимущественно гомологами из *Mosigvirus*, и ветвью с оставшимися гомологами этого рода, а также *denV* из *Tequatrovirus*, *Mosigvirus*, *Dhakavirus* и гомологи из неклассифицированных фагов.

Можно сказать, что последовательности каждого рода образовали свою подветвь, однако, как и в предыдущем случае, наблюдалось нахождение *denV* из фагов *Tequatrovirus* и из фагов *Mosigvirus* в одной подветви, в частности речь идет о *Enterobacteria* phage vB *EcoM* IME340. Полученная ветвь однозначно может считаться достоверной, ее узел выделен черным, и, пожалуй, наиболее наглядно демонстрирующей наличие связей между гомологами из фагов разных родов, следствием которого мог стать горизонтальный перенос.

Последнюю, самую крупную первую подветвь образовали эндонуклеазы из рода *Tequatrovirus*. В нижней части подветви наблюдается «ступенчатое разделение» фагов на ветви – т. е. каждый гомолог образует собственную отдельную ветвь.

Рис. 1. Дерево гомологов *denV* среди *Tevenvirinae*, построенное методом Maximum Likelihood. Цветными кругами обозначена родовая принадлежность бактериофагов. Оранжевый – *Dhakavirus*, белый с черной каемкой – *Gaprivervirus*, синий – *Gelderlandvirus*, фиолетовый – *Karamvirus*, розовый – *Moonvirus*, красный – *Mosigvirus*, желтый – *Tequatrovirus*, зеленый – *unclassified Tevenvirinae*. Черными кругами обозначены узлы подветвей, в которых наблюдается горизонтальный перенос исследуемого гена между фагами разных родов.



4. Обсуждение

Для перехода к дальнейшим обсуждениям, нужно учитывать тот факт, что отделение на более мелкие таксоны (т. е. рода) могло произойти позже, чем *denV* появился у какой-либо из групп, тогда имел место быть и вертикальный перенос гена, и полученные деревья отражают лишь сходство гомологов между собой. Но при этом следует помнить, что *denV* не входит в кор- и квазикор-части генома фагов, которые являются консервативной и обязательной частью для всех фагов подсемейства *Tevenvirinae*. Это факт немного снижает вероятность высказанной мысли о вертикальном переносе.

Несмотря на кажущуюся, на первый взгляд, гармоничность дерева при более детальном анализе можно заметить мозаичное распределение генов различных родов: гомологи из *Tequatrovirus* попали практически во все ветви. На дает основания для предположения, что варианты гена *denV* у фагов родов *Dhakavirus*, *Mosigvirus*, *Gelderlandvirus*, *Gapriversvirus*, и фагов рода *Tequatrovirus* имеют общую предковую последовательность и наиболее схожи между собой. На дереве мы наблюдаем горизонтальный перенос исследуемого гена среди фагов данных родов.

Особенно, это хорошо заметно в подветвях с *denV* из фагов рода *Mosigvirus* и несколькими представителями *Tequatrovirus*: *Escherichia phage vB_EcoM-UFV13*, *Escherichia phage vB_EcoM G2133*, *Enterobacteria phage vB EcoM IME340*, *Escherichia phage EcNP1*. Причем, последовательности из последних являются «ветвеобразующими» для первых. На узлах таких ветвей высокие значения бутстрэп-счета – 89 и 91. Еще одна такая связь прослеживается в подветви, объединившей в себе последовательности из *Dhakavirus*, *Mosigvirus* и фагов рода *Tequatrovirus*, в том числе и неклассифицированных до рода. Узел этой ветви обозначен третьей черной точкой на дереве с бутстрэп-счетом 99.

В пользу предположения о горизонтальном переносе свидетельствуют и результаты выравнивания, полученные при поиске гомологов алгоритмами BLAST, процент идентичности (% identity) для последовательностей из вышеперечисленных родов составил больше 65 %.

Стоит отметить, что между последовательностями из фагов родов *Gelderlandvirus* и *Gapriversvirus* наблюдается самая тесная связь, поэтому гомолог *denV* между ними также перемещался горизонтальным путем, отдельно от прочих.

Происхождение нуклеотидных гомологов *denV* у фагов рода *Karamvirus* не так однозначно, поскольку они находятся в одной ветви с *denV* из неклассифицированных до рода фагов, поэтому однозначные выводы пока делать рано. По этой же причине нельзя судить о происхождении гомологов *denV* у фагов *Moonvirus* от *Tequatrovirus*, т. к. в его

ветви также были и неклассифицированные фаги. Варианты гена фагов родов *Karamvirus* и *Moonvirus* наиболее схожи между собой и с unclassified *Tevenvirinae*.

В основе наблюдаемого горизонтального переноса, лежат различные рекомбинационные процессы, как гомологичная, так и сайт-специфическая. При каких именно условиях они могли произойти и происходит ли сейчас – вопрос интересный и требующий дальнейшего рассмотрения. Можно предположить, что рекомбинация произошла при одновременном инфицировании одной клетки фагами из вышеуказанных родов, тем более как уже упоминалось ранее, круг хозяев для фагов данного подсемейства весьма широкий. Более того, для фагов T4 типа был показан весьма любопытный механизм репарации, имеющий название множественной реактивации, открытой Лурией и Дульбеко [19]. Множественная реактивация – это восстановление жизнеспособности фагов при инфицировании клетки большим числом убитых ультрафиолетовым светом фагов, когда из инактивированных фаговых частиц образуется полноценное потомство. Под перекрестной реактивацией понимают восстановление жизнеспособности убитого фага при множественном инфицировании клетки этим фагом и другим, необлученным, отличающимся от первого своим геномом. В основе множественной и перекрестной реактивации лежит реконструкция ДНК из неповрежденных фрагментов нескольких молекул ДНК фагов в ходе рекомбинации. На основе этого, мы можем предполагать, что наблюдаемая рекомбинация, повлекшая за собой горизонтальный перенос генов, могла произойти после воздействия на фаг какого-либо неблагоприятного фактора среды. В связи с этим можно задаться вопросом, насколько сильно внешние факторы могут влиять на данное явление.

Наше исследование показало возможность горизонтального переноса гена эндонуклеазы *DenV* у фагов подсемейства *Tevenvirinae*, в основе которого лежат различные рекомбинационные процессы. Однако одного филогенетического анализа недостаточно, чтобы утверждать это уверенно, необходимо проводить дальнейшие исследования.

5. Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-07-00996 (для Назиповой Н.Н.) и № 20-54-53018 (для Зиминой А.А. и Кармановой А.Н.).

6. Список литературы

1. Campbell A. Comparative molecular biology of lambdoid phages. *Annu. Rev. Microbiol.* 1994.

- V. 48. P. 193–222. doi: [10.1146/annurev.mi.48.100194.001205](https://doi.org/10.1146/annurev.mi.48.100194.001205).
2. Campbell A. Evolutionary significance of accessory DNA elements in bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.* 1981. V. 35. P. 55–83. doi: [10.1146/annurev.mi.35.100181.000415](https://doi.org/10.1146/annurev.mi.35.100181.000415).
 3. Campbell A. Some general questions about movable elements and their implications. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1981. V. 45. P. 1–9. doi: [10.1101/sqb.1981.045.01.003](https://doi.org/10.1101/sqb.1981.045.01.003).
 4. Baker J., Limberger R., Schneider S.J., Campbell A. Recombination and modular exchange in the genesis of new lambdoid phages. *New Biol.* 1991. V. 3. No. 3. P. 297–308.
 5. Campbell A. Life in Science. *Bacteriophage.* 2012. V. 2. No. 3. P. 137–138. doi: [10.4161/bact.22762](https://doi.org/10.4161/bact.22762).
 6. Ackermann H.W., Krisch H.M. A catalogue of T4-type bacteriophages. *Arch. Virol.* 1997. V. 142. No. 12. P. 2329–2345. doi: [10.1128/MMBR.67.1.86-156.2003](https://doi.org/10.1128/MMBR.67.1.86-156.2003).
 7. Comeau A.M., Bertrand C., Letarov A., Tétart F., Krisch H.M. Modular architecture of the T4 phage superfamily: a conserved core genome and a plastic periphery. *Virology.* 2007. V. 362. No. 2. P. 384–396. doi: [10.1016/j.virol.2006.12.031](https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.12.031).
 8. Hendrix R.W., Smith M.C., Burns R.N., Ford M.E., Hatfull G.F. Evolutionary relationships among diverse bacteriophages and prophages: all the world's a phage. *PNAS.* 1999. V. 96. P. 2192–2197. doi: [10.1073/pnas.96.5.2192](https://doi.org/10.1073/pnas.96.5.2192).
 9. Riede I., Eschbach M.L., Henning U. Presence of DNA, encoding parts of bacteriophage tail fiber genes, in the chromosome of *Escherichia coli* K-12. *J. Bacteriol.* 1985. V. 163. No. 3. P. 832–836. doi: [10.1128/JB.163.3.832-836.1985](https://doi.org/10.1128/JB.163.3.832-836.1985).
 10. Tétart F., Desplats C., Kutateladze M., Monod C., Ackermann H.W., Krisch H.M. Phylogeny of the major head and tail genes of the wideranging T4-type bacteriophages. *J. Bacteriol.* 2001. V. 183. P. 358–366.
 11. Desplats C., Krisch H.M. The diversity and evolution of the T4-type bacteriophages. *Res. Microbiol.* 2003. V. 154. No. 4. P. 259–67. doi: [10.1016/S0923-2508\(03\)00069-X](https://doi.org/10.1016/S0923-2508(03)00069-X).
 12. Petrov V.M., Ratnayaka S., Nolan J.M., Miller E.S., Karam J.D. Genomes of the T4-related bacteriophages as windows on microbial genome evolution. *Virology journal.* 2010. V. 7. No. 292. doi: [10.1186/1743-422X-7-292](https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-292).
 13. In: *DNA Damage and Repair*. Vol. 3: Advances from Phage to Humans. Eds. J.A. Nickoloff and M.F. Hoekstra. Totowa, NJ: Humana Press, 2001. P. 1–20.
 14. Yasuda S., Sekiguchi M. T4 Endonuclease Involved in Repair of DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1970. V. 67. No. 4. P. 1839–1845. doi: [10.1073/pnas.67.4.1839](https://doi.org/10.1073/pnas.67.4.1839).
 15. Childs J.D., Paterson M.C., Smith B.P., Gentner N.E. Evidence for a near UV-induced photoproduct of 5-hydroxymethylcytosine in bacteriophage T₄ that can be recognized by endonuclease V. *Mol. Gen. Genet.* 1978. V. 167. No. 1. P.105–112. doi: [10.1007/BF00270326](https://doi.org/10.1007/BF00270326).
 16. Francis M.A., Bagga P., Athwal R., Rainbow A.J. Partial Complementation of the DNA Repair Defects in Cells from Xeroderma Pigmentosum Groups A, C, D and F but not G by the denV Gene from Bacteriophage T₄. *Photochemistry and Photobiology.* 2000. V. 72. P. 365–373. doi: [10.1562/0031-8655\(2000\)072<0365:pcotdr>2.0.co;2](https://doi.org/10.1562/0031-8655(2000)072<0365:pcotdr>2.0.co;2).
 17. Gutman P.D., Yao H.L., Minton K.W. Partial complementation of the UV sensitivity of *Deinococcus radiodurans* excision repair mutants by the cloned denV gene of bacteriophage T₄. *Mutat. Res.* 1991. V. 254. No. 3. P. 207–215. doi: [10.1016/0921-8777\(91\)90058-w](https://doi.org/10.1016/0921-8777(91)90058-w).
 18. Сидоренко В.С. Роль гликозилаз эксцизионной репарации оснований ДНК в патогенезе наследственных и инфекционных заболеваний человека. *Молекулярная биология.* 2008. № 5. С. 891–903.
 19. Luria S.E., Dulbecco R. Genetic Recombinations Leading to Production of Active Bacteriophage from Ultraviolet Inactivated Bacteriophage Particles. *Genetics.* 1949. V. 34. No. 2. P. 93–125.