



УДК 577.2:577.3

<http://dx.doi.org/10.15407/dopovidi2016.05.101>

Е. А. Гребнева

Донецкий физико-технический институт им. А. А. Галкина НАН Украины, Киев
E-mail: grebneva@gmail.com

Полимеразно-таутомерная модель механизма образования мишеных задерживающихся мутаций замены оснований при синтезе ДНК, содержащей *цис-син* циклобутановые тиминовые димеры

(Представлено членом-корреспондентом НАН Украины В. Н. Варюхиным)

Впервые предложен механизм образования мишеных задерживающихся мутаций замены оснований, вызванных *цис-син* циклобутановыми тиминовыми димерами. Мишеные задерживающиеся мутации — это мутации, которые могут появляться напротив поврежденных ДНК, способных останавливать синтез ДНК, через несколько циклов репликации после воздействия мутагена. Структурный анализ встраивания оснований показал, что напротив редкой таутомерной формы тимина T_3^* можно встроить аденин, но можно встроить и любое другое каноническое основание так, чтобы между ними образовались водородные связи. Если синтез ДНК, содержащей *цис-син* циклобутановый тиминовый димер TT_3^* , осуществляется с помощью ДНК-полимераз со сравнительно высокой точностью синтеза, мутации не появятся. Но, если в дальнейшем в синтезе ДНК будут участвовать ДНК-полимеразы, обладающие низкой точностью синтеза, могут появиться мутации замены оснований. Причем такие мутации могут образоваться через много циклов репликации после повреждения ДНК. Следовательно, это задерживающиеся мутации. Таким образом, полимеразно-таутомерная модель ультрафиолетового мутагенеза способна объяснить природу и механизмы образования не только горячих и холодных пятен ультрафиолетового мутагенеза, мишеных и немшеных мутаций замены оснований, мишеных инсерций и делеций, мишеных комплексных мутаций, но и мишеных задерживающихся мутаций замены оснований. В рамках полимеразно-таутомерной модели можно понять природу байстендер эффектов и нестабильности генома.

Ключевые слова: УФ-мутагенез, редкие таутомерные формы оснований ДНК, *цис-син* циклобутановые тиминовые димеры, мишеные задерживающиеся мутации замены оснований, склонная к ошибкам репликация, SOS-репликация, байстендер эффекты, нестабильность генома.

В результате облучения молекулы ДНК ультрафиолетовым светом образуются циклобутановые пиримидиновые димеры или (6-4)-аддукты. Чаще всего образуются *цис-син* циклобутановые пиримидиновые димеры, в которых ориентация оснований относительно сахара-фосфатного остова не изменяется. Они вызывают мишенные мутации замены оснований, мишенные инсерции и делеции, мишенные сложные мутации и мишенные задерживающиеся мутации [1]. Когда мутации образуются напротив циклобутановых пиримидиновых димеров, такой мутагенез называется мишенным. Когда мутации появляются в небольшой окрестности от димеров, это немиченный мутагенез. Однократное воздействие ультрафиолетового света UVA может оказывать влияние в течение нескольких дней после облучения, усиливая, таким образом, вредные эффекты воздействия [2]. Задерживающиеся мутации это, обычно, точечные мутации, больше половины из них составляют мутации замены оснований [3]. Как показывает эксперимент, повреждения ДНК, приводящие к задерживающимся мутациям, обычно не удаляются. Задерживающиеся мутации могут вносить значительный вклад в генетические заболевания [4].

Нестабильность генома характеризуется резким повышением количества немиченных и задерживающихся мутаций. В настоящее время считается, что немиченные и часть задерживающихся мутаций появляются на неповрежденных участках ДНК. Не известны молекулярные механизмы, лежащие в основе индуцированной геномной нестабильности. В последние десятилетия немиченные и задерживающиеся мутации были объединены в байстендер эффекты. Радиационно-индуцированными байстендер эффектами называются явления, при которых необлученные клетки приобретают свойства облученных клеток в результате действия сигналов, принятых от соседних облученных клеток [5].

Классическая парадигма радиобиологии основана на концепции, что все эффекты радиации на живой материи обусловлены прямым действием излучения. Считается, что нестабильность генома и байстендер эффекты, включающие немиченные и задерживающиеся мутации, просто не могут быть объяснены на основе прямого повреждения ДНК [6]. Поэтому предлагается сменить парадигмы радиационной биологии для низких доз радиации [7]. Немиченные эффекты ДНК, такие как байстендер эффекты и задерживающиеся эффекты, могут играть важную роль в процессе радиационного канцерогенеза. На этом основании М. Watanabe в 2007 г. высказал идею, что канцерогенез не прямо связан с мутациями, а излучение вызывает рак вследствие повреждения белка. Исследуется гипотеза, что сигнальные механизмы играют важную роль в геномной нестабильности [8]. Таким образом, в настоящее время не ясен механизм образования задерживающихся мутаций [6, 7].

Общепринятая на сегодня полимеразная парадигма связывает причину возникновения мутаций исключительно со спорадическими ошибками ДНК-полимераз. Автором была разработана альтернативная, полимеразно-таутомерная модель ультрафиолетового мутагенеза [9–15]. Было показано, что при образовании *цис-син* циклобутановых пиримидиновых димеров может изменяться таутомерное состояние входящих в них оснований. Возможно образование пяти новых редких таутомерных состояний тимина и аденина [9] и семи – гуанина и цитозина, они устойчивы, когда входят в состав циклобутановых димеров или находятся в небольших окрестностях от них, а также во время синтеза ДНК [9, 10]. *Цис-син* циклобутановые тиминные димеры TT_1^* , TT_4^* и TT_5^* , содержащие молекулы тимина в редких таутомерных формах, могут вызывать только мишенные мутации замены оснований [10]. *Цис-син* циклобутановые тиминные димеры TT_2^* могут приводить к мишенным мутациям сдвига рамки чтения, инсерциям [11] и делециям [12]. А участок ДНК, содержащий *цис-син* циклобутановые тиминные димеры TT_2^* и TT_1^* (или TT_4^* , или TT_5^*), может при-

водить к мишенным сложным мутациям [13]. В рамках полимеразно-таутомерной модели автором разработаны механизмы образования немишенных мутаций замены оснований. Их источником являются основания ДНК в определенных редких таутомерных формах, находящиеся в небольших окрестностях от циклобутановых димеров [14]. Кроме того, предложен механизм образования горячих и холодных пятен ультрафиолетового мутагенеза [15]. Исследуем, к каким биологическим последствиям могут привести тиминовые димеры TT_3^* с основаниями, находящимися в редкой таутомерной форме T_3^* .

Образование мишенных задерживающихся мутаций замены оснований при склонном к ошибкам или SOS-синтезе молекулы ДНК. Если циклобутановые пиримидиновые димеры не будут устранены в процессах репарации, то они могут приводить к мишенным мутациям при склонной к ошибкам или SOS-репликации, репарации или транскрипции. Мутации образуются, если в синтез ДНК вовлекаются модифицированные или специализированные ДНК-полимеразы [10]. Как показал анализ работы различных ДНК-полимераз, специализированные и модифицированные ДНК-полимеразы встраивают напротив циклобутановых пиримидиновых димеров такие канонические основания, которые могут образовывать с ними водородные связи [10]. То есть ошибочный синтез ДНК осуществляется точно так же, как и безошибочный синтез.

Проведем структурный анализ встраивания канонических оснований напротив тимина в редкой таутомерной форме T_3^* (рис. 1, б). Как видно из рис. 1, в, тимин T_3^* может образовать одну водородную связь с аденином. Но он может образовать две водородные связи с гуанином (см. рис. 1, г), одну водородную связь с цитозином (д) и одну водородную связь с тиминном (е). Рассмотрим участок ДНК (рис. 2, а), одна нить которого содержит один *цис-син* циклобутановый димер TT_3^* , одно основание в котором это канонический тимин, а второе — тимин T_3^* в редкой таутомерной форме (см. рис. 1, б). Поскольку повреждение всего одно, то синтез через повреждение будет идти довольно быстро и с высокой точностью. Следовательно, с высокой вероятностью напротив тимина T_3^* будет встроен аденин (см. рис. 2, б). В этом случае мутации не образуются (см. рис. 2, в). И так может продолжаться много циклов репликации ДНК. Мутации не будут появляться до тех пор, пока ситуация не изменится.

Пусть через некоторое, возможно продолжительное, время недалеко от *цис-син* циклобутанового димера TT_3^* образовался другой, например канонический, циклобутановый димер (рис. 3, а). В этом случае синтез через повреждение с помощью модифицированных или специализированных ДНК-полимераз будет осуществляться с меньшей точностью. Допустим, что в этом случае понизится точность контроля над количеством водородных связей, образующихся между основаниями ДНК. Но сохранится контроль над тем, чтобы образовывались пары оснований пиримидин–пурин. Следовательно, напротив тимина T_3^* , с некоторой вероятностью, может быть встроен гуанин (см. рис. 3, б). В этом случае появится мишенная транзиция $T-A \rightarrow C-G$ (см. рис. 3, в).

Пусть через некоторое время после облучения ДНК ультрафиолетовым светом недалеко от *цис-син* циклобутанового димера TT_3^* появится много других повреждений, способных останавливать синтез ДНК. Часть из них может быть вызвана, например, свободными радикалами — основной причиной спонтанного мутагенеза. На рис. 4 они обозначены Sp. Другие повреждения ДНК могут быть обусловлены действием каких-то химических веществ, повреждающих ДНК. Хорошо известно, что у лиц с сердечно-сосудистыми и раковыми заболеваниями определяется большое количество тяжелых металлов и других химических веществ. На рис. 4 они обозначены Ch. Как показывает эксперимент, если имеется большое

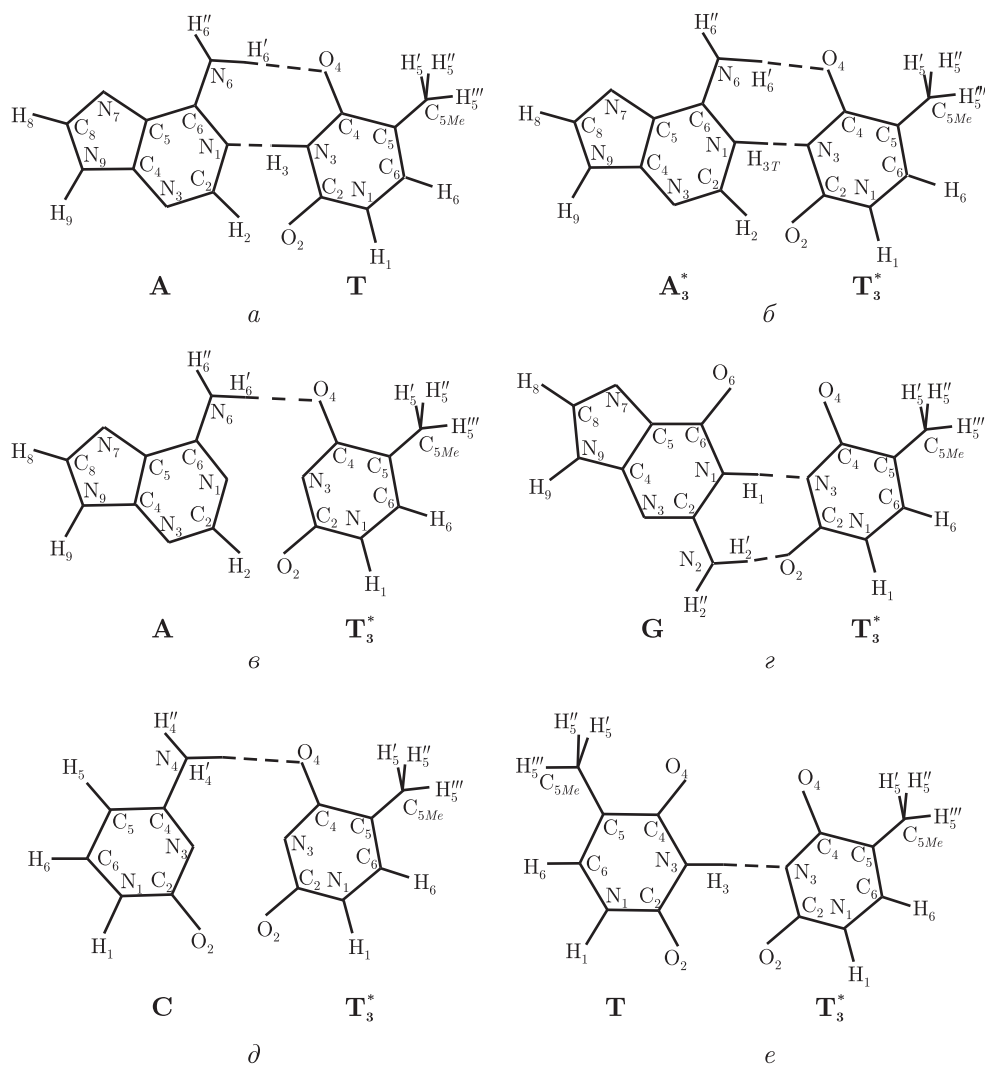


Рис. 1. Редкое таутомерное состояние T_3^* тимина и структурный анализ спаривания T_3^* с каноническими основаниями ДНК. а — уотсон-криковская пара аденин — тимин; б — редкие таутомерные состояния T_3^* тимина и A_3^* аденина; в-е — структурный анализ возможности спаривания тимина T_3^* с каноническими основаниями ДНК: аденином (в), гуанином (г), цитозином (д), тиминном (е)

количество повреждений ДНК, в синтез через повреждение вовлекаются ДНК-полимеразы с более низкой скоростью и точностью синтеза. В этом случае с большой вероятностью могут образовываться не только транзиции, но и трансверсии. Напротив тимина T_3^* может быть встроен цитозин (см. рис. 4, б), в этом случае появится трансверсия Т-А → Г-С. Напротив тимина T_3^* может быть встроен тимин (см. рис. 4, б), в этом случае появится гомологичная трансверсия Т-А → А-Т.

Таким образом, мы видим, что, в частности, источником мишеных задерживающихся мутаций замены оснований являются *цис-син* циклобутановые тиминные димеры TT_3^* , одно или оба основания которых находятся в таких редких таутомерных формах, которые могут образовывать водородные связи и с аденином, и с другими каноническими основаниями ДНК. Появится или нет задерживающаяся мутация, полностью зависит от соседнего

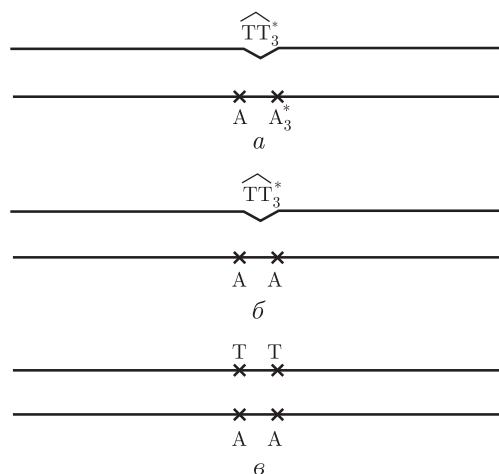


Рис. 2. *Цис-син* циклобутановый тиминный димер \widehat{TT}_3^* не приводит к появлению мутаций: *a* — участок ДНК, содержащий *цис-син* циклобутановый тиминный димер \widehat{TT}_3^* ; *б* — напротив тимина T_3^* встраивается аденин; *в* — напротив аденина встраивается тимин, мутация не образуется

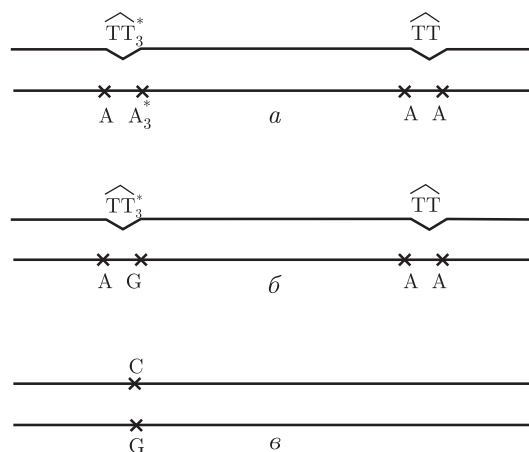


Рис. 3. *Цис-син* циклобутановый тиминный димер \widehat{TT}_3^* приводит к появлению транзиции $T-A \rightarrow C-G$: *a* — участок ДНК, содержащий *цис-син* циклобутановые тиминные димеры \widehat{TT}_3^* и \widehat{TT} ; *б* — напротив тимина T_3^* встраивается гуанин; *в* — напротив гуанина встраивается цитозин, появилась транзиция $T-A \rightarrow C-G$

окружения. Если рядом других повреждений ДНК нет или их очень мало, то синтез через повреждение будет идти довольно точно и мутации не образуются. Если рядом с *цис-син* циклобутановым тиминным димером \widehat{TT}_3^* будут находиться другие повреждения, способные останавливать синтез ДНК, то синтез будет осуществляться с помощью других специализированных ДНК-полимераз с более низкой точностью синтеза. В результате могут появиться транзиции $T-A \rightarrow C-G$. И если рядом с *цис-син* циклобутановым тиминным димером \widehat{TT}_3^* будет находиться много повреждений, способных останавливать синтез ДНК, то в синтез через повреждение будут вовлечены специализированные ДНК-полимеразы с очень низкой точностью синтеза. В этом случае могут появиться и трансверсии $T-A \rightarrow G-C$ или $T-A \rightarrow A-T$.

Как показано автором раньше, *цис-син* циклобутановые тиминные димеры могут быть пяти типов в зависимости от того, в каких именно редких таутомерных формах находя-

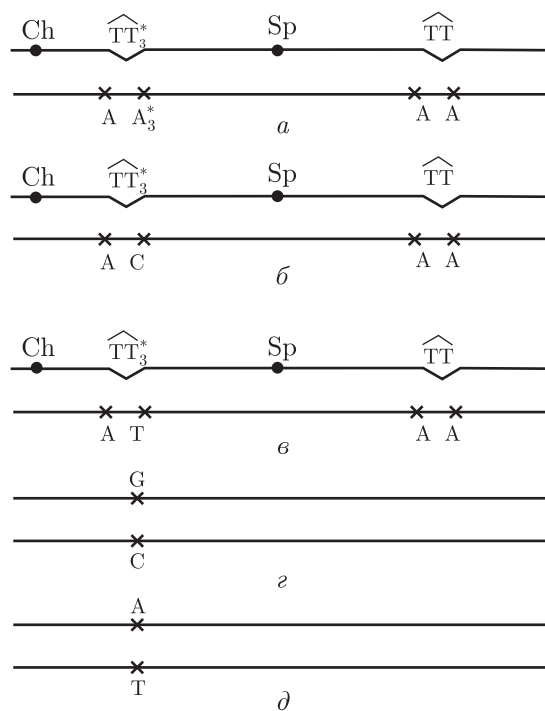


Рис. 4. *Цис-син* циклобутановый тиминный димер TT_3^* приводит к появлению трансверсии $T-A \rightarrow G-C$ или трансверсии $T-A \rightarrow A-T$: *a* — участок ДНК, содержащий *цис-син* циклобутановые тиминные димеры TT_3^* и TT , а также повреждения Ch и Sp , способные останавливать синтез ДНК; *b* — напротив тимина T_3^* встраивается цитозин; *c* — напротив тимина T_3^* встраивается тимин; *d* — напротив цитозина встраивается гуанин, образуется трансверсия $T-A \rightarrow G-C$; *e* — напротив тимина встраивается аденин, образуется гомологичная трансверсия $T-A \rightarrow A-T$

тся входящие в них основания ДНК. Каждый из этих типов димеров может приводить к определенным типам мутаций. Так, *цис-син* циклобутановые тиминные димеры TT_1^* , TT_4^* и TT_5^* могут вызывать только мишеные мутации замены оснований [10]. *Цис-син* циклобутановые тиминные димеры TT_2^* могут приводить к мишенным мутациям сдвига рамки чтения, инсерциям [11] и делециям [12]. *Цис-син* циклобутановые тиминные димеры TT_3^* могут вызывать только мишеные задерживающиеся мутации замены оснований.

В заключение следует отметить, что в настоящее время не ясен механизм образования задерживающихся мутаций. Обычно при его рассмотрении используется полимерная парадигма мутагенеза. Автором предложена и развивается полимеразно-таутомерная модель ультрафиолетового мутагенеза. Впервые предложен механизм образования мишенных задерживающихся мутаций замены оснований, вызванных *цис-син* циклобутановыми тиминными димерами. Мишенные задерживающиеся мутации — это мутации, которые могут появляться через несколько циклов репликации после воздействия мутагена напротив повреждений, способных останавливать синтез ДНК. Они могут быть вызваны, в частности, ультрафиолетовым светом. Ультрафиолетовое облучение может приводить к изменению таутомерных состояний оснований ДНК. Так, тимин может образовывать пять редких таутомерных форм, которые стабильны, если соответствующие нуклеотиды входят в состав циклобутановых димеров. Структурный анализ встраивания оснований показал, что напротив одной редкой таутомерной формы тимина T_3^* можно встроить аденин, но можно встроить и любое другое каноническое основание так, чтобы между ними образовались

водородные связи. Если синтез ДНК, содержащей *цис-син* циклобутановый димер ТТ₃^{*}, осуществляется с помощью ДНК-полимераз со сравнительно высокой точностью синтеза, мутации не появятся. Но, если в дальнейшем в синтезе ДНК будут участвовать ДНК-полимеразы, обладающие низкой корректорской точностью, могут появиться мутации замены оснований. Причем они могут образоваться через много циклов репликации после повреждения ДНК.

Таким образом, полимеразно-таутомерная модель способна объяснить такие байстендер эффекты, как немисленные мутации замены оснований и мишенные задерживающиеся мутации. Кроме того, она способна объяснить такие явления нестабильности генома, как мишенные мутации замены оснований, мишенные инсерции, мишенные делеции, мишенные сложные и задерживающиеся мутации, немисленные мутации замены оснований и причины образования горячих и холодных пятен ультрафиолетового мутагенеза. Можно сделать вывод, что причиной нестабильности генома является большое количество повреждений ДНК. Эти повреждения не обязательно должны быть мутагенными. Если эти повреждения способны останавливать синтез ДНК, то, следовательно, они могут приводить к синтезу через повреждение и вносить вклад в мутагенез. Таким образом, для объяснения байстендер эффектов и нестабильности генома нет необходимости в смене парадигмы радиационной биологии или генетики. Достаточно всего лишь сменить парадигму в мутагенезе.

Цитированная литература

1. *Stamato T. D.* EMS and UV-light-induced colony sectoring and delayed mutation in Chinese hamster cells // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1998. – **74**. – P. 739–745.
2. *Whiteside J. R., Allinson S. L., McMillan T. J.* Timeframes of UVA-induced bystander effects in human keratinocytes // *Photochem. Photobiol.* – 2011. – **87**. – P. 435–440.
3. *Little J. B., Nagasawa H., Pfenning T., Vetrovs H.* Radiation-induced genomic instability: delayed mutagenic and cytogenetic effects of X rays and alpha particles // *Radiat. Res.* – 1997. – **148**. – P. 299–307.
4. *Okazaki R., Ootsuyama A.* P53-dependent delayed effects of radiation vary according to time of irradiation of p53+/- mice // *J. Radiat. Res.* – 2014. – **55**. – P. 25–31.
5. *Lewis D. A., Mayhugh B. M., Qin Y., Trott K., Mendonca M. S.* Production of delayed death and neoplastic transformation in CGL1 cells by radiation-induced bystander effects // *Radiat. Res.* – 2009. – **156**. – P. 251–258.
6. *Mothersill C., Moriarty M. J., Seymour C. B.* Bystander and other delayed effects and multi-organ involvement and failure following high dose exposure to ionizing radiation // *Brit. J. Radiol.* – 2005. – Suppl. 27. – P. 128–131.
7. *Averbeck D.* Non-targeted effects as a paradigm breaking evidence // *Mutat. Res.* – 2010. – **687**. – P. 7–12.
8. *Irons S. L., Serra V., Bowler D., Chapman K., Militi S., Lyng F., Kadhim M.* The effect of genetic background and dose on non-targeted effects of radiation // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2012. – **88**. – P. 735–742.
9. *Grebneva H. A.* Nature and possible mechanisms formation of potential mutations arising at emerging of thymine dimers after irradiation of double-stranded DNA by ultraviolet light // *J. Mol. Struct.* – 2003. – **645**. – P. 133–143.
10. *Grebneva H. A.* One of mechanisms of targeted substitution mutations formation at SOS-replication of double-stranded DNA containing *cis-syn* cyclobutane thymine dimers // *Environ. Mol. Mutagen.* – 2006. – **47**. – P. 733–745.
11. *Гребнева Е. А.* Механизмы мишенных мутаций сдвига рамки считывания – появление инсерций при склонном к ошибкам или SOS-синтезу молекулы ДНК, содержащей *цис-син* циклобутановые тиминные димеры // *Молекул. биология.* – 2014. – **48**. – С. 531–542.
12. *Grebneva H. A.* A polymerase-tautomeric model for targeted frameshift mutations: deletions formation during error-prone or SOS replication of double-stranded DNA containing *cis-syn* cyclobutane thymine dimers // *J. Phot. Mat. Techn.* – 2015. – **1**. – P. 19–26.

13. Гребнева Е. А. Механизмы образования мишеных сложных инсерций при синтезе молекулы ДНК, содержащей *цис-син* циклобутановые тиминовые димеры // Доп. НАН України – 2015. – № 5. – С. 144–153.
14. Гребнева Е. А. Три источника немисшеных мутаций замены оснований, образующихся после облучения молекулы ДНК ультрафиолетовым светом // Доп. НАН України – 2013. – № 1. – С. 143–150.
15. Гребнева Е. А. Природа и механизмы образования горячих и холодных пятен ультрафиолетового мутагенеза // Доп. НАН України – 2012. – № 10. – С. 181–187.

References

1. Stamato T. D. Int. J. Radiat. Biol., 1998, **74**: 739–745.
2. Whiteside J. R., Allinson S. L., McMillan T. J. Photochem. Photobiol., 2011, **87**: 435–440.
3. Little J. B., Nagasawa H., Pfenning T., Vetrovs H. Radiat. Res., 1997, **148**: 299–307.
4. Okazaki R., Ootsuyama A. J. Radiat. Res., 2014, **55**: 25–31.
5. Lewis D. A., Mayhugh B. M., Qin Y., Trott K., Mendonca M. S. Radiat. Res., 2009, **156**: 251–258.
6. Mothersill C., Moriarty M. J., Seymour C. B. Brit. J. Radiol., 2005, Suppl. 27: 128–131.
7. Averbek D. Mutat. Res., 2010, **687**: 7–12.
8. Irons S. L., Serra V., Bowler D., Chapman K., Militi S., Lyng F., Kadhim M. Int. J. Radiat. Biol., 2012, **88**: 735–742.
9. Grebneva H. A. J. Mol. Struct., 2003, **645**: 133–143.
10. Grebneva H. A. Environ. Mol. Mutagen., 2006, **47**: 733–745.
11. Grebneva H. A. Molecular. Biol. (Mosk.), 2014, **48**: 457–467.
12. Grebneva H. A. J. Phot. Mat. Techn., 2015, **1**: 19–26.
13. Grebneva H. A. Dop. NAN Ukraine, 2015, No 5: 144–153 (in Russian).
14. Grebneva H. A. Dop. NAN Ukraine, 2013, No 1: 143–150 (in Russian).
15. Grebneva H. A. Dop. NAN Ukraine, 2012, No 10: 181–187 (in Russian).

Поступило в редакцию 13.10.2015

О. А. Гребнева

Донецкий физико-техничний институт ім. О. О. Галкіна НАН України, Київ

E-mail: grebneva@gmail.com

Полімеразно-таутомерна модель механізму утворення мішенних затримних мутацій заміни основ при синтезі ДНК, що містить *цис-син* циклобутанові тимінові димери

Вперше запропоновано механізм утворення мішенних затримних мутацій заміни основ, викликаних цис-син циклобутановими тиміновими димерами. Мішенні затримні мутації — це мутації, які можуть з'являтися навпроти пошкоджень ДНК, здатних зупиняти синтез ДНК, через кілька циклів реплікації після впливу мутагену. Структурний аналіз будовування основ показав, що навпроти рідкісної таутомерної форми тиміну T_3^ можна будувати аденін, але можна будувати і будь-яку іншу канонічну основу так, щоб між ними утворилися водневі зв'язки. Якщо синтез ДНК, що містить цис-син циклобутановий тиміновий димер TT_3^* , відбувається за допомогою ДНК-полімерази з порівняно високою точністю синтезу, мутації не з'являються. Але, якщо в подальшому в синтезі ДНК братимуть участь ДНК-полімерази, що мають низьку точність синтезу, можуть з'явитися мутації заміни основ. Причому вони можуть утворитися через багато циклів реплікації після пошкодження ДНК. Отже, це затримні мутації. Таким чином, полімеразно-таутомерна*

модель ультрафіолетового мутагенезу здатна пояснити природу і механізми утворення не тільки гарячих і холодних плям ультрафіолетового мутагенезу, мішенних і немішенних мутацій заміни основ, мішенних інсерцій і делецій, мішенних комплексних мутацій, але й мішенних затримних мутацій заміни основ. В рамках полімеразно-таутомерної моделі можна зрозуміти природу байстендер ефектів і нестабільності геному.

Ключові слова: УФ-мутагенез, рідкісні таутомерні форми основ ДНК, *цис-син* циклобутанові тимінові димери, мішенні затримні мутації заміни основ, схильна до помилок реплікація, SOS-реплікація, байстендер ефекти, нестабільність геному.

H. A. Grebneva

O. O. Galkin Donetsk Institute of Physics and Engineering of the NAS of Ukraine, Kiev

E-mail: grebneva@gmail.com

Polymerase-tautomeric model for the mechanism of formation of targeted delayed substitution mutations under the synthesis of DNA containing *cis-syn* cyclobutane thymine dimers

*For the first time, a mechanism of targeted delayed base substitution mutations caused by *cis-syn* cyclobutane thymine dimers is proposed. Delayed mutations are mutations that may appear in a few cycles of replication after the exposure to a mutagen. Targeted delayed mutations appear opposite to DNA damages that are able to stop the synthesis of DNA. Structural analysis of the insertion of the bases showed that adenine can be incorporated opposite to the rare tautomeric form of thymine T_3^* . But any other canonical base may be inserted so that hydrogen bonds are formed between them. If, in the synthesis of DNA containing the *cis-syn* cyclobutane dimer TT_3^* , DNA polymerases with relatively high fidelity of synthesis are involved, mutations not appear. However, if the further DNA synthesis will involve DNA polymerases having a low fidelity of synthesis, there may be base substitution mutations. Moreover, they may be formed through many cycles of replication after the damage of DNA. Consequently, these are the delayed mutations. Thus, the polymerase-tautomeric model of ultraviolet mutagenesis is able to explain not only the nature and mechanisms of formation of hot and cold spots under the ultraviolet mutagenesis, targeted and untargeted substitution mutations, targeted deletions and targeted insertions, targeted complex mutations, but also targeted delayed substitution mutations. The nature of bystander effects and the genomic instability can be explained in the framework of the polymerase-tautomeric model as well.*

Keywords: UV-mutagenesis, rare tautomeric forms of DNA bases, *cis-syn* cyclobutane thymine dimers, delayed substitution mutations, error-prone replication, SOS replication, bystander effects, genomic instability.