

ЯКИМЧУК Р. А.^{1, 2✉}, КОЛЯДЕНКО С. С.³, СТАРИЧЕНКО Є. М.³¹ Інститут фізіології рослин і генетики НАН України,
Україна, 03022, м. Київ, вул. Васильківська, 31/17, ORCID: 0000-0002-6249-4304² Національний дендрологічний парк «Софіївка» НАН України,
Україна, 20300, м. Умань, вул. Київська, 12а³ Український інститут експертизи сортів рослин,
Україна, 03041, м. Київ, вул. Генерала Родимцева, 15, ORCID: 0000-0001-5341-8601, 0000-0001-8608-5268✉ peoplenature16@gmail.com

ЧИННИКИ ТА МЕХАНІЗМИ СПОНТАННОГО МУТАГЕНЕЗУ

У статті узагальнено сучасні погляди на механізми виникнення мутацій та природу чинників спонтанного мутагенезу. Згідно теорії мутаційного процесу розрізняють три етапи становлення мутацій: утворення первинних молекулярних пошкоджень у хромосомі, виникнення предмутаційного стану в результаті змін структури ДНК, фіксація потенційної зміни в мутацію. Первинні пошкодження ДНК виникають спонтанно в результаті природної хімічної нестабільності молекули ДНК або за дії екзо- чи ендогенних чинників фізичної, хімічної та біологічної природи. В основу обґрунтування природи виникнення спонтанних генних мутацій покладені таутомерна гіпотеза Уотсона і Кріка, іонізаційні механізми та принцип виникнення неправильних пар азотистих основ молекули ДНК в основній, канонічній таутомерній формі як джерело спадкової мінливості. Залучені до структурованих рушійних сил і систем контролю геномних перебудов некодуючі нуклеотидні послідовності, мобільні генетичні елементи різних класів, послідовності, що відповідають малим РНК, здатні активуватися внаслідок різних змін довкілля або внутрішнього середовища та призводити до швидкого зростання частоти і розширення спектра мутацій.

Ключові слова: спонтанні мутації, механізм мутагенезу, дезамінування, оксидантні пошкодження, репарація.

Мутагенезом вважають процес виникнення, формування та реалізації спадкових порушень – мутацій. Певний рівень мутаційних змін у біосистемі підтримується балансом темпів мутагенезу й ефективністю репарації пошкоджень ДНК. Завдяки мутаційній мінливості геном набуває динамічності та пластичності, а набір мутацій у популяції є матеріалом для при-

родного добору і забезпечує можливість виживання виду в мінливих умовах навколишнього середовища [1]. Водночас зростання кількості та спектра мутагенних чинників внаслідок техногенного забруднення навколишнього середовища призводить до підвищення частоти мутаційних змін, збільшення генетичного тягаря та зменшення пристосованості популяцій. Існуючі системи репарації пошкоджень ДНК за умов зростаючого техногенного навантаження у вигляді мутагенів хімічної, фізичної та біологічної природи не спроможні підтримувати сталий рівень мутаційної мінливості, а використання терміну «спонтанні мутації» в умовах антропогенно забруднених територій за своїм визначенням стає безпідставним [2]. Тому вивчення специфіки механізмів спонтанного мутагенезу розширює уявлення про роль мутаційних процесів у видоутворенні та еволюції живих організмів, а також створює передумови для передбачення інтенсивності і характеру мутацій у межах природних популяцій на територіях, що зазнали техногенного забруднення.

Перші уявлення про природу мутаційного процесу

Відкриття індукованого мутагенезу, який дозволив штучно змінювати швидкість мутаційного процесу, дало можливість розпочати вивчення його механізмів. Одна з перших гіпотез про причини виникнення мутацій полягала в тому, що головним джерелом спонтанних мутацій є природний радіаційний фон. Однак дослідження і розрахунки показали, що доза, отримана від природного радіаційного фону, не може забезпечити наявну частоту виникнення спонтанних мутацій. За незалежними розрахунками М. В. Тимофєєва-Ресовського, В. П. Ефроїмсона та Г. Меллера, показано, що з нею пов'язане виникнення лише 1/1200–1/500 частки всіх спо-

© ЯКИМЧУК Р. А., КОЛЯДЕНКО С. С., СТАРИЧЕНКО Є. М.

нтанних мутацій [3]. За самою природою речей, навіть припустивши абсолютну відсутність впливів ззовні, гени повинні спонтанно зазнавати змін з частотою, що відповідає рівню їх стабільності. Ці зміни зумовлені неминучими похибками роботи ферментів, що забезпечують процеси реплікації, репарації та рекомбінації.

У 1935 р. М. В. Тимофеев-Ресовський, К. Циммер і М. Дельбрюк, базуючись на дослідженнях радіаційного мутагенезу у дрозоді, сформулювали теорію попадання, відповідно до якої мутації виникають двома шляхами: під час випадкового коливання атомів чи в результаті одержання енергії ззовні [3]. Була сформульована теорія структури гена, основана лише на його фізико-хімічних властивостях, без врахування біологічної функції. Зважаючи на те, що в подальших дослідженнях з індукування мутацій не всі експериментальні дані знайшли своє пояснення в теорії попадання [4], у 40-х рр. ХХ ст. вперше висунуто припущення про існування передмутаційних (первинних) пошкоджень генетичного матеріалу та зв'язку мутагенезу з процесами репарації. Різні за своєю природою зовнішні впливи, які сприяють індукуванню мутації, схоже впливають на мутаційний процес. Це дало можливість припустити, що різні мутагени можуть діяти на спадковий матеріал подібним чином, а в основі мутаційного процесу лежать неспецифічні пошкодження клітин [3]. Стало зрозумілим, що поява мутації – це складний фізіологічний процес, у результаті якого становлення мутації відбувається внаслідок репарації ДНК з пошкодженням за принципом нетотожного відновлення.

Сучасні уявлення про причини виникнення і становлення мутацій сформувались у 60-х рр. ХХ ст. і з'явилися завдяки оволодінню методами індукованого мутагенезу, розшифруванню структури ДНК, відкриттю систем репарації, реплікації і рекомбінації генетичного матеріалу. Згідно із сучасною теорією мутаційного процесу мутації виникають у три етапи: 1) індукування у хромосомі первинних порушень молекулярних структур, 2) поява в результаті змін структури ДНК передмутаційного стану, 3) закріплення потенційного порушення в мутацію [5]. Первинні пошкодження ДНК, які є тимчасовими модифікаціями генетичного матеріалу, виникають спонтанно в результаті природної хімічної нестабільності молекули ДНК або за дії ультрафіолетового чи іонізуючого опромінення, активних форм Оксигену, проміжних продуктів ме-

таболізму, екзогенних хімічних речовин, та, як наслідок, помилок під час реплікації та нетотожної репарації, а також інших екзогенних чи ендогенних чинників [6].

Механізми виникнення спонтанних пошкоджень молекули ДНК

Молекулярні механізми взаємодії багатьох мутагенних чинників з ДНК нині добре вивчені, ідентифіковані пошкодження, які при цьому виникають. Менш дослідженими є механізми індукції мутацій внаслідок помилок репарації, реплікації, рекомбінації. У клітинах еукаріот постійно виникає безліч спонтанних порушень ДНК (однориткові розриви, апуринізація, пошкодження основ тощо), кількість яких сягає $8 \cdot 10^3$ за 1 год (приблизно 130 за 1 хв) [7]. Проте насправді швидкість мутування значно менша від очікуваного за такого високого рівня пошкоджень. У генах бактерій вона становить 10^{-8} – 10^{-10} на клітинний поділ, а у ссавців – 10^{-5} – 10^{-6} на гамету [8]. Це говорить про те, що лише невелика частина первинних пошкоджень перетворюється у спадкові зміни, в той час як до 90% первинних пошкоджень ДНК безслідно усуваються системами репарації.

Пошкоджуватися можуть як азотисті основи, так і цукрофосфатний остов молекули ДНК. Азотисті основи ДНК можуть бути модифіковані шляхом їх дезамінування, метилювання, утворення аддуктів і піримідинових димерів. За умов пошкодження цукрофосфатного каркасу виникають одно- і двониткові розриви, а також можуть виникати поперечні зшивки ланцюгів ДНК [6]. Первинні пошкодження ДНК можуть знижувати точність реплікації, служити сигналами запуску систем репарації, суттєвим етапом яких є гомологічна і негомологічна рекомбінація, можуть призводити до зупинки клітинних поділів [6], пришвидшувати процеси старіння, спричиняти ракові захворювання [9, 10].

У літературних джерелах описано три різні погляди на природу виникнення спонтанних генних мутацій: таутомерна гіпотеза Уотсона і Кріка, яка пояснює першопричину виникнення точкових мутацій як перехід азотистих основ ДНК із основної форми в рідкісну мутантну таутомерну; іонізаційні механізми спадкових молекул [11], які зводять першоджерело мутацій до непередбачуваної іонізації шляхом протонування чи депротонування основ ДНК; теорія можливості виникнення неправильних пар азотистих основ молекули ДНК в основній, ка-

нонічний таутомерній формі як джерело спадкової мінливості [12].

Існують переконливі докази виникнення оксидантних ушкоджень основ ДНК внаслідок їх взаємодії з активними формами Оксигену, що утворюються в процесі метаболізму клітин, що дає можливість вважати такі зміни основною причиною спонтанного мутагенезу. В аеробних організмів у процесі дихання 4–5% молекулярного кисню перетворюється в активні його форми, які мають мутагенні властивості: O_2^- , H_2O_2 , OH^- та 1O_2 [13]. Серед модифікованих основ найчастіше зустрічається 8-гідроксигуанін, який спарюється з аденіном і викликає трансверсії $G:C \rightarrow T:A$. Крім того, він, як і багато інших модифікованих нуклеотидів, може включатися в ДНК із внутрішньоклітинного пулу модифікованих дезоксинуклеотидтрифосфатів, спарюючись з цитозином або аденіном, викликаючи трансверсії не лише $G \rightarrow T$, але й $A \rightarrow C$. Окислення піримідинових основ у ДНК супроводжується утворенням мутагенних 5-гідроксицитозину, 5-гідроксиурацилу та урацилгіклолю, які спарюються переважно з аденіном і викликають транзиції $C \rightarrow T$ [14].

Суттєвий внесок у спонтанний мутагенез здійснюють ендogenousні алкілюючі агенти: S-аденозилметионін, бетаїн і холін. Припускають, що S-аденозилметионін протягом доби може генерувати в кожній клітині тварин утворення близько 4000 молекул 7-метилгуаніну, 600 молекул 3-метиладеніну і 10–30 молекул O^6 -метилгуаніну. Перші два аддукти дестабілізують глікозидний зв'язок, що забезпечує утворення апуринових сайтів. Останній аддукт високомутагенний і викликає утворення транзицій $GC \rightarrow AT$ і $TA \rightarrow CG$ [13].

На сьогодні відомо 12 ключових неправильних пар основ ДНК, які внаслідок теплових флуктуацій у суттєво гідрофобній кишені впізнання високоточної реплікативної ДНК-полімерази швидко набувають ензиматично-компетентної конформації: $A \cdot C^*/C^* \cdot A$, $G^* \cdot T/T \cdot G^*$, $G \cdot A_{syn}$, $A^* \cdot G^*_{syn}$, $A^* \cdot A_{syn}$, $G \cdot G^*_{syn}$, $C \cdot T/T \cdot C$, $C \cdot C^*$ і $T \cdot T^*$ (Зірочкою позначено мутантні таутомери). Поряд із ними не менш важливого значення набувають довгі Уотсон-Криківські некомплементарні пари основ ДНК $A \cdot G/G \cdot A$, $G \cdot G^*$ і $A \cdot A^*$ [1]. Саме завдяки їх участі формуються ензиматично-компетентні неправильні пари основ ДНК $G \cdot A_{syn}$, $A^* \cdot G^*_{syn}$, $A^* \cdot A_{syn}$ і $G \cdot G^*_{syn}$ через відповідні недисоціативні конформаційні перехо-

ди.

На противагу широко розповсюдженій теорії формування мутантних таутомерних основ незалежно від «комплементарної» основипартнера по взаємодії в неправильній парі, О.О. Броварець і Д.М. Говорун [1] популяризують кардинально інше пояснення. Воно базується на внутрішній здатності пар основ (правильних і неправильних) із Уотсон-Криківською архітектурою Н-зв'язування завдяки подвійним перенесенням протона переходити у вобл-місметчі і навпаки. Притаманною цим таутомерних переходам є їх фізико-хімічна особливість – підпорядкованість високостабільним ($\Delta E_{int} > 100$ ккал/моль) перехідним станам – тісним іонним парам типу «протонована основа · депронована основа» [15]. Припускають, що власне така фізико-хімічна здатність некомплементарних пар азотистих основ ДНК із Уотсон-Криківською і вобл-архітектурами є новою, ключовою основою для розв'язання проблеми чинників і механізмів спонтанного мутагенезу [1].

Таким чином, залежно від типу пошкоджень ДНК і стадії клітинного циклу первинні пошкодження можуть бути направлені по одному з кількох шляхів репарації: під час репарації пошкодження або усуваються безпомилково, при цьому первинна структура і послідовність ДНК повністю відновлюються, або у випадку нетотожної репарації пошкодження перетворюються в генні мутації чи призводять до аберацій хромосом. Таким чином, первинні пошкодження – це пошкодження хімічної структури молекули ДНК, а мутації – зміни послідовності чи кількості ДНК, які виникають у результаті нетотожної репарації ДНК з первинних пошкоджень.

Регулюючі системи виникнення мутацій

За умов природного мутаційного процесу головну роль у виникненні еволюційних новацій відіграє «інтернальний» мутагенез, який, на відміну від «екстернального» індукованого мутагенезу регулюється певними закономірностями, які лежать в основі фенотипічних перетворень чи механіки розвитку в онтогенезі. Разом з тим виявлено значну різницю в мінливості окремих генетичних локусів вищих організмів, зокрема миші та людини [13], доведено участь генів HSM3 і HSM6 у контролі мутаційного процесу в дріжджів (*S. cerevisiae*) [3]. Такого типу дані дозволяють припускати, що частота

виникнення спонтанних мутацій в окремих еукаріотичних локусах може бути генетично детермінованою.

У зв'язку із захищеністю хромосом ядерною мембраною атака ядерної ДНК сформованими в цитоплазмі вільними радикалами може бути малоефективною. Тому основним індуктором цитогенетичного ефекту служить малоновий діальдегід, який формується ліпідним шаром ядерної мембрани і утворенням у ній розривів та додаткових пор, через які проникають органічні компоненти, що володіють кластогенною активністю [16]. Причину виникнення хромосомних перебудов пов'язують також з вирізанням ДНК-глікозилазою модифікованих основ під час ексцизійної репарації та подальшим утворенням апуринових сайтів (АР-сайтів), тривалість життя яких за оптимальних умов може досягати 190 год [17]. АР-сайти призводять до зупинки вилки реплікації і повинні бути усунуті, щоб уникнути загибелі клітини. Під час усунення АР-сайтів виникають одониткові розриви, які стимулюють двониткові розриви і рекомбінацію [18]. Двониткові розриви можуть спричинити втрати хромосом або їх ділянок, а у випадку помилкової репарації ДНК з двонитковими розривами за допомогою рекомбінаційної репарації чи прямого з'єднання кінців можуть виникати генні мутації та хромосомні аберації.

Є підстави припускати, що істотна роль у зміні експресії генів належить структурі хроматину загалом та гетерохроматиновим ділянкам, зокрема, які можуть становити від 20% до 90% геному. Сумарний вміст ДНК в гаплоїдному наборі хромосом еукаріотичних організмів різних видів відрізняється більше ніж у 200 тис. разів [13]. Припускають, що перерозподіл гетерохроматину проходить завдяки рухливим генетичним елементам, які начебто «розтягують» фрагменти гетерохроматинової ДНК по різних комірках геному, результатом чого і є гольдшмідтовські макромутації. Такого типу переміщення, ймовірно, сприяють масовому утворенню різноманітних інверсій і транслокацій, які, зазвичай, супроводжують видоутворення. Процес еволюції чужорідного генетичного матеріалу в клітині завершується конструюванням нових високомолекулярних генетичних структур – пекеласом, які вступають у рекомбінаційні акти з клітинною ДНК. Іноді на основі пекеласом створюються нові мікрохромосоми або вони інтегруються з хромосомами хазяїна і стають частиною клітинного геному.

Останні досягнення теорії та практики загальної і молекулярної генетики радикально змінюють класичні погляди на спадкову мінливість, яка власне ґрунтується на неконтрольованому мутаційному процесі, що відбувається за принципом випадковості [19]. На основі результатів багатьох досліджень виникають переконливі докази існування структурованих джерел і систем контролювання процесів виникнення геномних порушень. До систем такого контролю включено некодуючі нуклеотидні послідовності, а саме, послідовності ДНК, що повторюються, різні класи мобільних генетичних елементів (МГЕ) та відкриті останнім часом послідовності нуклеотидів, що відповідають коротким інтерферуючим РНК. Вважають, що таким системам притаманна здатність активуватися внаслідок впливу різких змін довкілля або внутрішнього середовища та призводити до істотного підвищення частоти і розширення спектра мутацій, як джерела природного добору і подальшого швидкого пристосування організму до нових умов [1].

МГЕ розповсюджені всюди і становлять суттєву частину геномної ДНК багатьох вивчених організмів. Так, геном кукурудзи на 50% складається з МГЕ, у геномі дрізофіли вони займають близько 22%, а в геномі людини, за їх загального вмісту 30–45%, налічується понад 4 млн. окремих копій. Переміщуючись випадковим чином, МГЕ істотно впливають на структуру генетичного матеріалу господаря і мають фундаментальне значення у формуванні генетичної мінливості. Р. Б. Хесін вважає, що транспозиційна активність МГЕ спричиняє до 80% спонтанних мутацій і є головною причиною їх виникнення. Відповідно до гіпотези С. М. Гершензона, чужорідний фрагмент ДНК вбудовується в геном і набуває властивостей МГЕ або спричиняє активацію власних мобільних елементів господаря [19]. Таке припущення знаходить підтвердження в численних прикладах природної мутабільності, що зумовлена мутагенною активністю МГЕ. Можна говорити про велику еволюційну роль ДНК-вмісних елементів, які фактично здійснюють генетичну інженерію в природі, беручи участь у перенесенні генів та їхніх фрагментів між дуже віддаленими організмами, а також керуванні темпами мутаційного процесу. Існує думка, що завдяки МГЕ загальний генофонд живої природи об'єднує генофонди всіх організмів [20].

Особлива увага приділяється досліджен-

ням участі у спонтанному мутаційному процесі постійно циркулюючим у навколишньому середовищі вірусам, які, спричиняючи різні типи інфекційного процесу, змінюють чутливість геному клітин до чинників різної природи. У процесі досліджень мутагенної дії ДНК-вмісних вірусів розглядаються такі шляхи індукції мутацій: 1) експресія введених та інтегрованих генів вірусів і вплив синтезованих на основі них речовин на функціонування клітинної ДНК реципієнтів, 2) інтеграція екзогенних послідовностей нуклеотидів з ДНК клітини реципієнта й активація транспозицій МГЕ, 3) інгібування екзогенними ДНК і модифікованими основами репараційних ферментів клітин, що сприяє реалізації мутагенного ефекту [5]. Одна із гіпотез по відношенню до механізму мутагенної дії ДНК-вмісних вірусів полягає в тому, що в клітинах із скороченою S-фазою під впливом Т-антигенів ініціюється більше реплікаторів і відповідно більше таких пошкоджень, як одониткові розриви у порівнянні з клітинами, що мають тривалий період реплікації. Поява більшої кількості точок початку реплікації може призвести до підвищення частоти похибок при синтезі ДНК, які реалізуються в хромосомні розриви і генні мутації.

Висновки

Спонтанна мутаційна мінливість підпорядкована складній генетично контрольованій системі збалансованих фізико-хімічних і біологічних механізмів та відібрана еволюцією як позитивна ознака організмів набувати здатність виживати в несприятливих умовах навколиш-

нього середовища. Сучасні уявлення про природу спонтанного точкового мутагенезу ґрунтуються на трьох різних підходах: таутомерній гіпотезі, іонізаційному механізмі та теорії можливості виникнення некомплементарних пар азотистих основ молекули ДНК в основній, канонічній таутомерній формі як джерело спадкової мінливості. Ймовірність реалізації первинних пошкоджень ДНК в мутації залежить від ефективності процесів репарації, яка за неоднакових величин дозових навантажень мутагенів виявляється різною. Переміщення фрагментів гетерохроматинової ДНК по різних комірках геному за участі мобільних генетичних елементів сприяють масовому утворенню різноманітних інверсій і транслокацій, які зазвичай супроводжують видоутворення. Залучені до структурованих рушійних сил і систем контролю геномних перебудов нуклеотидні послідовності, які не кодують білки, мобільні генетичні елементи різних класів, послідовності, що відповідають малим РНК, здатні активуватися внаслідок різких змін довкілля або внутрішнього середовища та призводити до швидкого зростання частоти і розширення спектра мутацій. Ідентифікація чинників спонтанного мутагенезу, пізнання механізмів його виникнення, вивчення генетичної відповіді біологічної системи на вплив зовнішніх стресів дасть можливість здійснювати пошук нових мутагенів, які б сприяли підвищенню рівня підконтрольної селекціонеру мінливості організмів, і виявляти шляхи позбавлення їх негативних генетичних наслідків за умов потрапляння в природне середовище.

References

1. Karpova I. S. Discovery of dna mutagenic action in the light of lateral genomics. *Factors in experimental evolution of organisms*. 2016. Vol. 19. P. 247–251. [in Ukrainian]
2. Yakymchuk R. A., Morgun V. V. Cytogenetic evaluation of spontaneous mutation level of winter wheat in different ecologic-geographic regions of Ukraine. *Plant Physiology and Genetics*. 2015. Vol. 47 (2). P. 126–135. [in Ukrainian]
3. Morgun V. V., Yakymchuk R. A., Azizov I. V. Peculiarities of the mechanisms of spontaneous, and induced by ionizing radiation and chemical factors mutagenesis. *Plant Physiology and Genetics*. 2019. Vol. 51 (6). P. 463–481. <https://doi.org/10.15407/frg2019.06.463>.
4. Gershenson S. M. Fundamentals of modern genetics. Kyiv : Naukova dumka, 1983. 559 p. [in Russian]
5. Morgun V. V., Larchenko K. A. Genetic effects of exogenous DNA when interacting with the genome of higher plants. *Physiology and biochemistry of cultivated plants*. 2006. Vol. 38 (2). P. 102–109. [in Ukrainian]
6. Dexeimer T. S. DNA repair pathways and mechanisms. In: Mathews L., Cabarcas S., Hurt E. (eds). *DNA Repair of Cancer Stem Cells*. Dordrecht : Springer, 2013. P. 19–32. https://doi.org/10.1007/978-94-007-4590-2_2.
7. Bernstein C., Prasad A. R., Nfonsum V., Bernstein H. DNA Damage, DNA repair and cancer. In: Chen C. (eds.) *New Research Directions in DNA Repair*. Publisher: InTech, 2013. P. 413–465. doi: 10.5772/53919.
8. Pierce B. A. Genetics: A conceptual approach fourth edition. New York : W. H. Freeman, 2012. 857 p.
9. Basu S., Je G., Kim Y. S. Transcriptional mutagenesis by 8-oxodG in alpha-synuclein aggregation and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Experimental & Molecular Medicine*. 2015. Vol. 47. P. 179. doi: 10.1038/emmm.2015.54.
10. Nelson H. H., Marsit C. J., Kelsey K. T. Global methylation in exposure biology and translational medical science. *Environmental health perspectives*. 2011. Vol. 119 (11). P. 1528–1533. doi: 10.1289/ehp.1103423.

11. Fonseca G. C., Bickelhaupt F. M., Saha S. Wang F. Adenine tautomers: relative stabilities, ionization energies, and mismatch with cytosine. *The Journal of Physical Chemistry*. 2006. Vol. 110 (11). P. 4012–4020.
12. Kennard O. Structural studies of DNA fragments: the G·T wobble base pair in A, B and Z DNA; the G·A base pair in BDNA. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 1985. Vol. 3 (2). P. 205–225.
13. Chatterjee N., Walker G. C. Mechanisms of DNA damage, repair and mutagenesis. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2017. Vol. 58 (5). P. 235–263. doi: 10.1002/em.22087.
14. Brovarets' O. O., Hovorun D. M. Molecular logic of the spontaneous point mutagenesis: variation on a theme... *Ukrainica Bioorganica Acta*. 2014. Vol. 1. P. 48–55. [in Ukrainian]
15. Furmanchuk A., Isayev O., Gorb L. Shishkin O. V., Hovorun D. M., Leszczynski J. Novel view on the mechanism of water-assisted proton transfer in the DNA bases: Bulk water hydration. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2011. Vol. 13 (10). P. 4311–4317.
16. Tortajada-Perez J, Carranza A. V., Trujillo-del Rio C., Collado-Perez M., Millan J. M., Garcia-García G., Vazquez-Manrique R. P. Oxidation at the Crossroads: Oxidative Stress and Neurodegeneration Explored in *Caenorhabditis elegans*. *Antioxidants*. 2025. Vol. 14 (1). P. 78. <https://doi.org/10.3390/antiox14010078>.
17. Lindahl T., Andersson A. Rate of chain breakage at apurinic sites in double-stranded deoxyribonucleic acid. *Biochemistry*. 1972. Vol. 11 (19). P. 3618–3623.
18. Boiteux S., Guillet M. Abasic sites in DNA: repair and biological consequences in *Saccharomyces cerevisiae*. *DNA Repair*. 2004. Vol. 3 (1). P. 1–12.
19. Kunah V. A. Mobile genetic elements and plant genome plasticity. Kyiv : Logos, 2013. 288 p. [in Ukrainian]
20. Keeling P. J., Palmer J. D. Horizontal gene transfer in eukaryotic evolution. *Nature Reviews Genetics*. 2008. Vol. 9. P. 605–618.

YAKYMCHUK R. A.^{1,2}, KOLADENKO S. S.³, STARYCHENKO E. M.³

¹ *Institute of plant physiology and genetics of NAS of Ukraine, Ukraine, 03022, Kyiv, Vasylkivska str., 31/17*

² *National dendrological park «Sofiyivka» of NAS of Ukraine, Uman, Cherkasy region, Ukraine, 20300, Uman, Kyivska str., 12a*

³ *Ukrainian institute for plant variety examination, Ukraine, 03041, Kyiv, Generala Rodymceva str., 15*

FACTORS AND MECHANISMS OF SPONTANEOUS MUTAGENESIS

The present-day views on the mechanism of the mutation occurrence and the nature of the factors of spontaneous mutagenesis were generalized in this paper. According to the theory of a mutation process there stages of the formation of mutations are classified: the formation of primary molecular damages in a chromosome, the occurrence of a pre-mutation state as a result of a change in the DNA structure, the fixation of a potential change into mutation. Primary DNA damages occur spontaneously as a result of a natural chemical instability of DNA molecules; they also may occur under the effect of exo- or endogenous factors of physical, chemical and biological nature. The basis for substantiating the nature of the occurrence of spontaneous gene mutations is the tautomeric hypothesis of Watson and Crick, ionization mechanisms, and the possibility of the occurrence of incorrect pairs of nitrogenous bases of the DNA molecule in the basic, canonical tautomeric form as a source of hereditary variability. The non-coding nucleotide sequences, the mobile genetic elements of different classes, the consequences which correspond to small RNA and the ones which can activate as a result of abrupt changes in the environment or inner environment and can lead to a fast increase of the frequency and expansion of a mutation spectrum – all this was involved into the structural driving forces and the control systems of genomic rearrangements.

Keywords: spontaneous mutations, mechanism of mutagenesis, deamination, oxidative damages, reparations.