

**Распределение соматических мутаций в G4 мотивах промоторных областей генома опухолей**

**Пузанов Михаил Андреевич**

*Аспирант*

Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН, Москва, Россия

*E-mail: m\_puzanov@mail.ru*

На сегодняшний день известно большое число последовательностей (G4-мотивов) в геноме, потенциально способных формировать пространственные структуры, G-квадруплексы. G4-мотивы встречаются в промоторных областях большинства известных онкогенов [1]. Недавние экспериментальные исследования показали, что нестабильность генома напрямую связана с неканоническими структурами ДНК, в том числе G-квадруплексами [2]. Данная работа посвящена изучению распределения соматических мутаций в G4 мотивах с целью выявить их вовлеченность в процесс мутагенеза при раке.

Воспользовавшись доступом, предоставленным международным консорциумом (ICGC), к базе данных, мы проанализировали 366 образцов шести различных типов рака. Выбирались только однонуклеотидные соматические мутации в области -2500 и +200 от начала старта транскрипции. Для картирования G4 мотивов в геноме был разработан алгоритм, использующий поиск по регулярному выражению.

Анализ распределения соматических мутаций показал, что частота однонуклеотидных соматических мутаций в G4 мотивах значительно выше, чем в среднем по промоторам и в случайно отобранных (не G4) последовательностях. Кроме того, в последовательностях G4 мотивов мутации A/T происходят значительно чаще, чем G/C независимо от положения в промоторе. В то время, как в среднем в промоторах A/T и G/C мутируют равновероятно, но в области основного скопления G4 мотивов, ближе к началу транскрипции мутации в A/T случаются чаще, что свидетельствует о том, что мутации связаны с последовательностями G4 мотивов.

Выявленная гетерогенность мутаций в промоторных областях свидетельствует о способности G4 мотивов концентрировать соматические раковые мутации. Это свойство могло бы приводить к конформационным перестройкам G-квадруплексов и, как следствие, изменению экспрессии генов. Однако, более детальное исследование показало, что мутации, способные разрушить структуру G-квадруплексов происходят значительно реже, чем мутации не изменяющие последовательность мотива. Это обстоятельство может указывать на важное функциональное значение G-квадруплексных структур в геноме человека.

**Источники и литература**

- 1) Maizels N., G4 motifs in human genes // Ann N Y Acad Sci. 2012, 1267:53-60.
- 2) Paeschke K. et al., Pif1 family helicases suppress genome instability at G-quadruplex motifs // Nature. 2013, 497:458-462.