

Изучение локализации мутаций в раке относительно позиций нуклеосом

Научный руководитель – Казанов Марат Джамалудинович

Преображенская Юлия Андреевна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: latina1997@yandex.ru

Общепризнанной причиной возникновения рака являются мутации в ДНК соматических клеток организма человека. Известные эндогенные мутагены - дефекты системы репарации ДНК, свободные радикалы и дезаминирование. Последние исследования в области секвенирования раковых геномов позволили установить активность соответствующих мутагенов на основе мутационных подписей, описывающих нуклеотидный контекст мутаций уникальный для многих мутационных процессов. Такой подход делает возможным изучение неоднородности частоты мутаций, индуцируемых различными мутагенами, вдоль генома и определение возможной связи вариаций частоты мутаций с различными эпигенетическими характеристиками, такими как транскрипция, репликация и организация хроматина. Понимание причин неоднородности частоты мутаций вдоль генома особенно важно для применения в статистических методах, предназначенных для идентификации генов, мутации в которых являются причиной возникновения онкологических заболеваний.

В 2009 году Страттон и коллеги [2] обнаружили существенное увеличение плотности мутаций в нетранскрибируемых областях генома меланомы. Лехнер и Шустер [4] обнаружили четкую ассоциацию между плотностью мутаций и организацией хроматина в раковых геномах различных типов тканей и различных типов мутаций. Анализ показал, что частота мутаций повышена в области гетерохроматина и понижена в области эухроматина. Ву и Ли [5] обнаружили корреляцию плотности мутаций с временными зонами репликации с максимальным эффектом в геномах меланомы и рака легких. Недавнее исследование [1] было посвящено изучению неоднородности частоты мутаций вдоль генома для цитидин дезаминаз семейства АРОВЕС. Было обнаружено, что повышенная частота мутаций наблюдалась в областях ранней репликации и активного хроматина. Сеплярский и др. [3] обнаружили также повышенную частоту мутаций на запаздывающей реплицируемой цепи. Как известно, механизм репликации запаздывающей цепи отличается от механизма репликации лидирующей цепи и связан с синтезом, так называемых, фрагментов Оказаки, начальные и конечные позиции, которых, коррелируют с позициями межнуклеосомных фрагментов.

В данном проекте мы изучили распределение мутаций из секвенированной злокачественной опухоли легких относительно позиций нуклеосом в геноме. Из откартированных последовательностей были извлечены данные о позициях с помощью программы samtools. Далее рассчитывалась длины межнуклеосомных/нуклеосомных фрагментов ДНК. Средняя длина межнуклеосомного фрагмента составила 145 п.н. На основании длин нуклеосомной ДНК был вычислен процент покрытия нуклеосомами ДНК по всему геному для данной клеточной линии - он составил 54.8. Мы оценили распределение мутаций, которые порождает фермент АРОВЕС относительно позиций межнуклеосомных и нуклеосомных фрагментов. В отличие от других геномных характеристик, распределение раковых мутаций относительно позиций нуклеосом оказалось достаточно равномерным, не имеющим отклонений к началу или концу межнуклеосомных/нуклеосомных участков ДНК.

Источники и литература

- 1) Kazanov MD et al. APOBEC-Induced Cancer Mutations Are Uniquely Enriched in Early-Replicating, Gene-Dense, and Active Chromatin Regions, Cell Reports 13(6), pp.1103-1109, 2015.
- 2) Pleasance ED et al. A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome, Nature 463(7278), pp.191-196, 2010.
- 3) Seplyarskiy VB et al. APOBEC-induced mutations in human cancers are strongly enriched on the lagging DNA strand during replication. Genome Res. 2016 Feb;26(2):174-82.
- 4) Schuster-Bockler B, Lehner B. Chromatin organization is a major influence on regional mutation rates in human cancer cells, Nature 488(7412), pp.504-507, 2012.
- 5) Woo YH, Li WH. DNA replication timing and selection shape the landscape of nucleotide variation in cancer genomes, Nature Communication, 3:1004, 2012.