

Установление мутационной подписи главных мутагенов митохондриального генома: анализ экспериментальных данных

*Н.С. Ван Лейден, К.Ю. Попадъин
Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия
E-mail: leyden@email.cz*

Данная работа посвящена исследованию влияния мутагенов разных групп на мтДНК с целью установления их мутационного спектра и специфической подписи.

Митохондрии выполняют многие функции внутри клеток, включая процессы синтеза АТФ, а также клеточной сигнализации. Нарушение данных функций может быть связано с повреждением мтДНК и воздействием мутагенов химической или физической природы. В данном исследовании проведен поиск мутационных подписей, связанных с действием мутагенов на мтДНК. Также был проведен общий анализ мутационного спектра для мутагенов. За основу были взяты данные полногеномного секвенирования человека.

В работе использовались два подхода обработки данных: сравнение процентных значений мутагенов разных классов и нахождение специфических мутационных подписей мутагенов с использованием фильтров.

Установлено, что митохондриальный геном характеризуется стабильностью и консервативностью. Применимы общие правила мутирования: наблюдается характерное преобладание транзиций над трансверсиями.

Наиболее часто встречаемыми мутациями, вызванными воздействием мутагенов на мтДНК, являются $A > G$, $C > T$, $T > C$, $G > A$ (транзиции) и $A > C$ (трансверсия). Мутационный спектр мутагенов имеет сходство со спектром раковых клеток, где наблюдается преобладание транзиций над трансверсиями.

Для АФК установлена мутационная подпись $C > A$, выраженность которой возрастает с увеличением силы воздействия АФК на мтДНК. Подписи $G > A$ и $G > T$ характеризуются меньшей выраженностью и могут проявляться лишь при наличии некоторых условий. Для радиационных факторов не была подтверждена подпись $C > T$ и $G > A$. Это может быть обусловлено увеличением продукции АФК после воздействия радиацией на анализируемые образцы. Соли металлов проявляют неоднородность в мутационном спектре. Были выделены металлы, характеризующиеся пиковыми значениями в нехарактерных мутациях, и металлы, проявляющие сходство мутационного спектра с другими мутагенами. Для последних была установлена характерная мутационная подпись $A > G$ и $T > C$.

Мутация $C > A$ может являться аномальной трансверсией, указывающей на воздействие мутагенов на мтДНК. Также мутация $C > A$ может быть характерна для широкой группы мутагенов, которые могут прямо или косвенно воздействовать на мтДНК через АФК.

Полученные данные позволяют охарактеризовать мутационный спектр мутагенов разных групп путем сравнения. Подтвержденные мутационные подписи позволят по-новому взглянуть на эволюцию митохондриального генома.

Возьмите на заметку:

- 1) АФК являются главными мутагенами, которые прямо или косвенно ведут к возникновению тех или иных мутаций;
- 2) Наиболее распространенной мутацией в мтДНК у человека является замена $C > A$.

Установление мутационной подписи главных мутагенов митохондриального генома: анализ экспериментальных данных

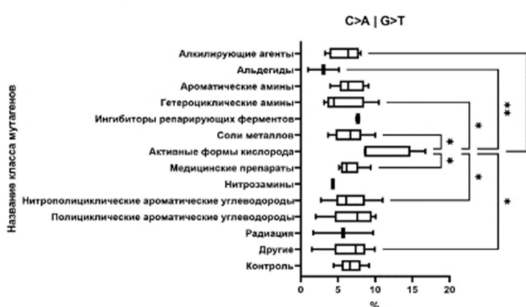


Рис. 1 – Процентное распределение мутаций C>A и G>T в мтДНК субклонах, подверженных воздействию мутагенов разных классов.

Рис. 2 – Процентное распределение мутаций A>G и T>C в мтДНК субклонах, подверженных воздействию мутагенов разных классов.

Главное:
1. Преобладают транзиции над трансверсиями. Наиболее часто встречаемыми мутациями, вызванными воздействием мутагенов на мтДНК, являются A>G, C>T, T>C, G>A (транзиции) и A>C (трансверсия).
2. Для АФК установлена мутационная подпись C>A.
3. Соли металлов проявляют неоднородность в мутационном спектре. Установлена характерная мутационная подпись A>G и T>C.

