

Направленность герминативных мутаций в гене рецептора эпидермального роста человека

Юрченко Константин Вячеславович

Белорусский государственный медицинский университет, Набережные Челны

Научный(-е) руководитель(-и) – кандидат биологических наук, доцент Хрусталева

Владислав Викторович, *Белорусский государственный медицинский университет, Минск*

Введение

В данной работе рассматриваются герминативные мутации экзонов гена EGFR. Ген EGFR кодирует рецептор эпидермального фактора роста, влияющий на ангиогенез, пролиферацию и увеличение метастатической активности клеток. Различные мутации в экзонах гена EGFR способны вызывать определенные виды онкологических заболеваний. Наличие мутаций в конкретных экзонах позволяет предсказать специфический вид рака. Прежде, чем приступить к анализу соматических мутаций, необходимо выяснить, какие герминативные мутации чаще всего происходят в рассматриваемом гене.

Цель исследования

Цель данной работы состояла в определении направленности мутаций в гене EGFR у человека и антропоморфных обезьян путём анализа герминативных мутаций и расчёта GC-насыщенности в каждом экзоне.

Материалы и методы

При помощи оригинального алгоритма VVK Protective Buffer (<http://chemres.bsmu.by>) была рассчитана GC-насыщенность в третьих положениях кодонов каждого экзона гена EGFR для человека и приматов. Нуклеотидные последовательности экзонов гена EGFR Homo sapiens (человека), Pongo Abellii (орангутанга), Pan Troglodytes (шимпанзе), Pan Paniscus (бонобо), Gorilla Gorilla Gorilla (гориллы) взяты из международной базы данных Ensembl.

Результаты

Экзоны гена EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) отличаются значительными вариациями уровня GC-насыщенности третьих положений кодонов. В частности, в экзоне №15 уровень 3GC = 33,33%, а в следующем экзоне №16 3GC = 91,45%. Такие резкие колебания GC-насыщенности в третьих положениях кодонов на протяжении кодирующего участка гена сохраняются и у приматов. Частоты использования нуклеотидов в третьих положениях кодонов являются ретроспективными показателями. Многие миллионы лет могут уйти на фиксацию мутаций, которые приводят к возникновению сдвигов в значении 3GC. С другой стороны, рост и снижение частоты использования гуанина и цитозина в отдельных участках гена могут происходить и в данный момент времени: в человеческой популяции. В двадцати одном экзоне гена EGFR, демонстрирующих уровень 3GC выше 50%, на данный момент времени зафиксированы 1594 герминативные точечные мутации. Среди них 55,97% составили транзиции, а 41,03% - трансверсии. Среди транзиций преобладали замены тимина на цитозин (19,01% от всех точечных мутаций) и аденина на гуанина (19,13%). Обратные им замены фиксировали достоверно реже (9,03% замен цитозина на тимин; 11,79% замен гуанина на аденин). Достоверные различия между частотами разнонаправленных трансверсий отсутствуют. В шести экзонах гена EGFR с уровнем 3GC ниже 50% зафиксирована 241 нуклеотидная мутация. Как ни странно, направление транзиций в GC-бедных экзонах не отличается от такового в GC-богатых. Транзиции Т на С составили 21,99%, а мутации С на Т – 7,47%. Транзиции А на Г составили 17,01%, а обратные им транзиции Г на А – 9,13%. В отличие от GC-богатых экзонов, в экзонах с низким 3GC трансверсии Т на Г происходят достоверно чаще (6,22%), чем трансверсии Г на Т (1,66%). Соотношение транзиций и трансверсий в GC-бедных экзонах (55,6% и 44,4%) ближе к 1:1, чем в GC-богатых.

Выводы

Несмотря на вариации в GC-насыщенности на протяжении кодирующего участка гена EGFR, для всех его экзонов характерно одно и то же преимущественное направление герминативных мутаций: GC-давление, возникающее за счёт транзиций Т на С и А на Г.