

**Метаанализ экспериментально подтвержденных внутригенных
компенсаторных вариантов**

Научный руководитель – Раменский Василий Евгеньевич

Азбукина Надежда Витальевна

Студент (специалист)

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

E-mail: ridernadya@mail.ru

До 10% болезнетворных мутаций в белках человека безвредны в других видах, что может объясняться внутригенным взаимодействием, при котором одна замена в белке компенсирует негативный эффект другой [1]. Под компенсаторными заменами мы понимаем случаи, когда одна из пары мутаций является вредной, вторая является нейтральной, а их совместный эффект также остается нейтральным. Определение механизмов, лежащих в основе феномена компенсации, позволит улучшить точность и эффективность существующих методов предсказания функционального эффекта замен, широко использующихся в различных областях генетики человека и модельных организмов. Целью данной работы является сбор и анализ отдельных экспериментальных данных об эффектах парных замен на фенотип широкого ряда белков.

Основным источником данных об эффектах замен на фенотип являются эксперименты по разработанной недавно технологии глубокого мутационного сканирования (DMS) [2], позволяющей определять эффекты одиночных и множественных мутаций. Подобные эксперименты позволяют описать эффект максимально полного набора вариантов в белке, однако на сегодняшний день они выполнены для ограниченного количества белков. Другим важным источником данных являются индивидуальные эксперименты, описанные в литературе и собранные, например, в Protein Mutant Database (PMD) [3], составленной на основе 45,239 научных публикаций и содержащей информацию об эффекте различных замен на функцию и структуру порядка тысячи белков.

Было отобрано 661,140 случаев с известными эффектами одиночных замен на фенотип и их парными комбинациями для 1,029 белков из 207 организмов. Из составленной базы было выделено 5,306 компенсаторных замен, а также порядка 170 тыс. контрольных случаев (когда парная замена не может нивелировать эффект болезнетворной). Для выделенных пар замен был проведен статистический анализ физико-химических свойств: гидрофобность, объем остатков и др. Для определения структурных свойств было проведено картирование интересующих позиций на известные гомологичные 3D структуры с использованием метода StructMap [4]. С его помощью было охарактеризовано расположение замен в структуре белка. На основе полученного картирования на структуры были определены расстояния между парами остатков. Полученные результаты позволяют проверить ряд гипотез о механизмах внутригенной компенсации. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и DFG в рамках научного проекта No 20-54-12008.

Источники и литература

- 1) Kondrashov, A.S., Sunyaev, S., and Kondrashov, F.A. (2002). Dobzhansky-Muller incompatibilities in protein evolution. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 99, 14878–14883
- 2) Fowler DM, Fields S. (2014) Deep mutational scanning: a new style of protein science. Nat Methods. 11(8):801-7

- 3) Kawabata T, Ota M, Nishikawa K. The Protein Mutant Database. (1999) *Nucleic Acids Res.* 27(1):355-7
- 4) Gress A, Ramensky V, Büch J, Keller A, Kalinina OV (2016). StructMAN: annotation of single- nucleotide polymorphisms in the structural context. *Nucleic Acids Res*, 44(W1): W463-W468.