

Распределение сайтов цитидиндезаминазы AID в геноме человека и других модельных организмов

Научный руководитель – Шилов Евгений Сергеевич

Строкач А.А.¹, Строкач Н.Н.²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра иммунологии, Москва, Россия, *E-mail: pomponshik@gmail.com*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоорганической химии, Москва, Россия, *E-mail: strokach-1999@mail.ru*

AID (*Activation-induced deaminase*) - это фермент из семейства цитидиндезаминаз AID/APOBEC, который играет важную роль в соматическом гипермутагенезе и переключении изотипов антител.

Из литературных данных известно, что катализируемая AID реакция дезаминирования цитозина происходит в сайте WRCY (где W = A/T, R = A/G, Y = C/T) [1]. В работе при помощи биоинформатического пакета Biopython для Python была определена плотность распределения данного сайта в геноме человека (сборка GRCh38/hg38). Было выявлено, что суммарное обнаруженное количество сайтов WRCY в геноме человека соответствует предполагаемому при условии случайного распределения нуклеотидов. Такая же картина наблюдалась при анализе геномов других модельных организмов, в которых отсутствует экспрессия AID (*D. melanogaster*, *P. pastoris*, *E. coli* и др.), что говорит об отсутствии отбора в геноме против сайтов дезаминазы для потенциальной защиты от ее нецелевой активности.

В некоторых участках генома человека вероятность сайта WRCY превышала теоретическую (с учётом GC-состава). Одной из таких областей является локус *IGH*, кодирующий тяжёлые цепи иммуноглобулинов. При этом в локусах лёгких цепей *IGL* и *IGK* повышенной плотности WRCY обнаружено не было. Интересно, что высокая плотность сайтов WRCY была обнаружена в некоторых других участках генома, которые не связаны с известными функциями AID.

Вызванное AID дезаминирование цитозинов может привести к образованию одноцепочечных разрывов. Если же локальная плотность сайтов в двух цепях ДНК высокая, то может произойти двуцепочечный разрыв и последующая за ним транслокация. Известно, что AID может вызывать различные транслокации в геномах мышей [2]. Многие обнаруженные в нашей работе участки с повышенной плотностью сайтов WRCY соответствуют известным зонам, в которых происходят транслокации при лимфомах [3]. В большинстве случаев транслокации определяются с точностью не менее 1 Мб, но найденные нами участки с локальным повышением числа сайтов AID с разрешением в 10Кб могут являться местом возникновения геномных перестроек.

Источники и литература

- 1) Rogozin, I. B. & Kolchanov, N. A. Somatic hypermutagenesis in immunoglobulin genes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression* vol. 1171 11–18
- 2) Mayr, C. et al. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 107, 742–751 (2006).
- 3) Chiarle, R. et al. Genome-wide translocation sequencing reveals mechanisms of chromosome breaks and rearrangements in B cells. *Cell* 147, 107–119 (2011)