



Андрианова Мария
andrianova.mariia@iitp.ru

Что такое мутации?

При репликации по одной цепи ДНК по принципу комплементарности однозначно восстанавливается вторая.

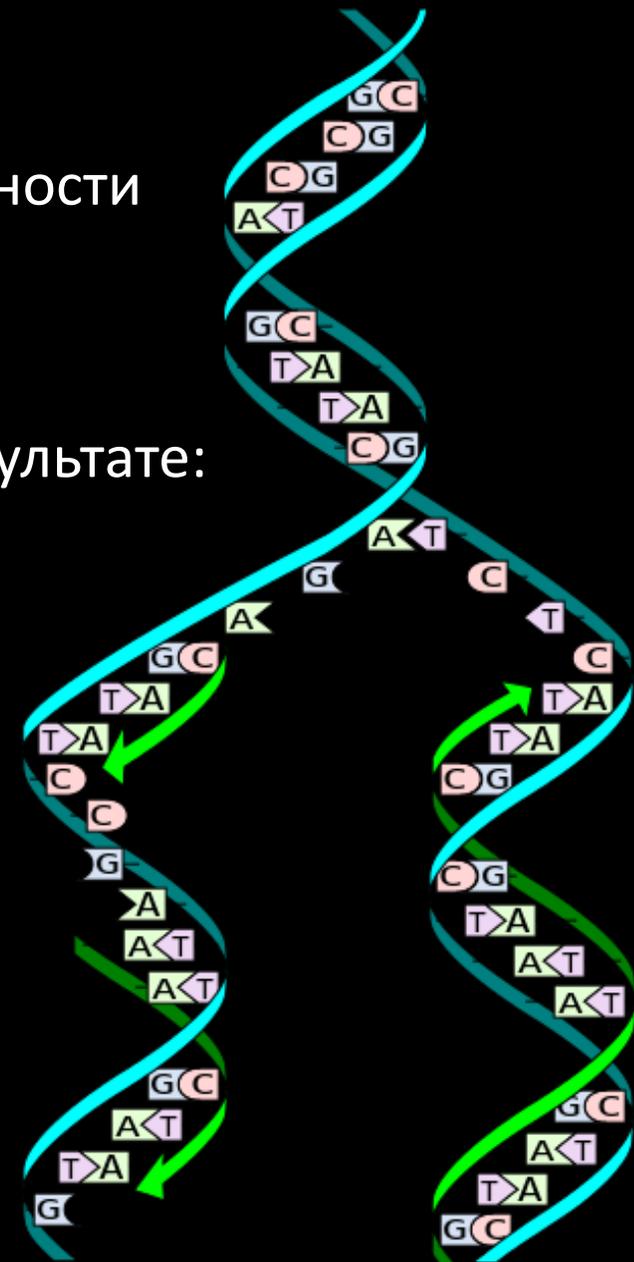
Однако, новая молекула может отличаться от предыдущей, в результате:

- Воздействия различных факторов (UV, tobacco smoke)
- Ошибок полимераз
- Спонтанно (дезаминирование цитозина, abasic sites)

Если повреждение не починится до следующего раунда репликации → мутация

Рабочее определение:

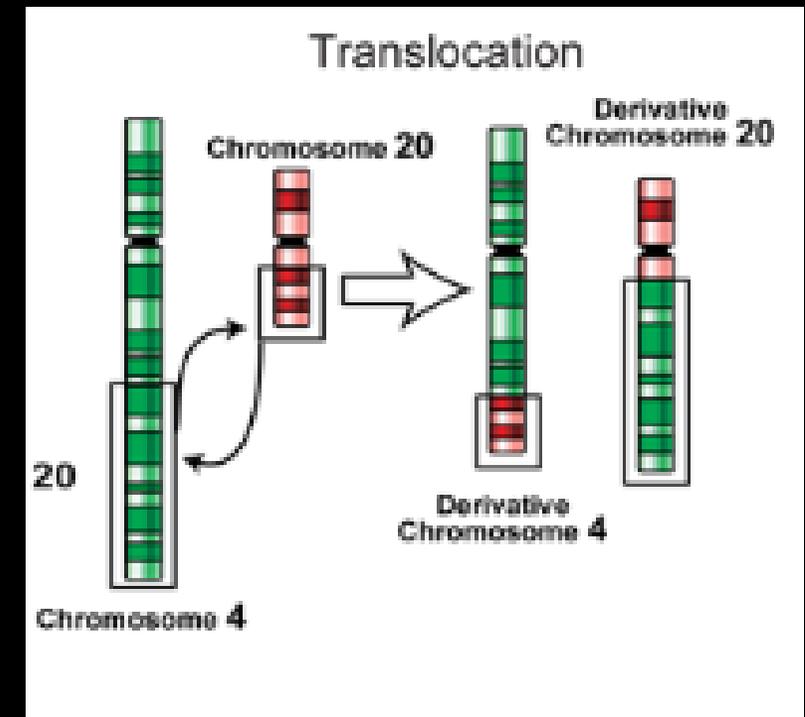
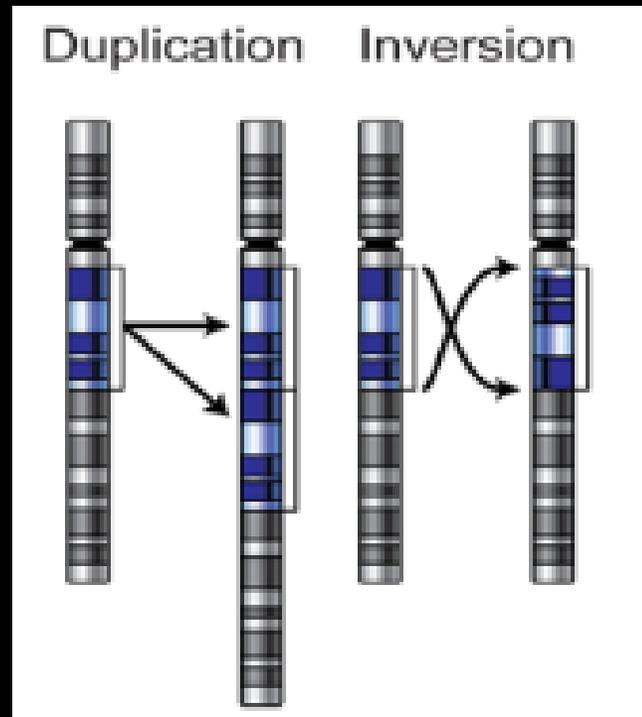
мутации – изменения в последовательности нуклеотидов между родительской и дочерними клетками



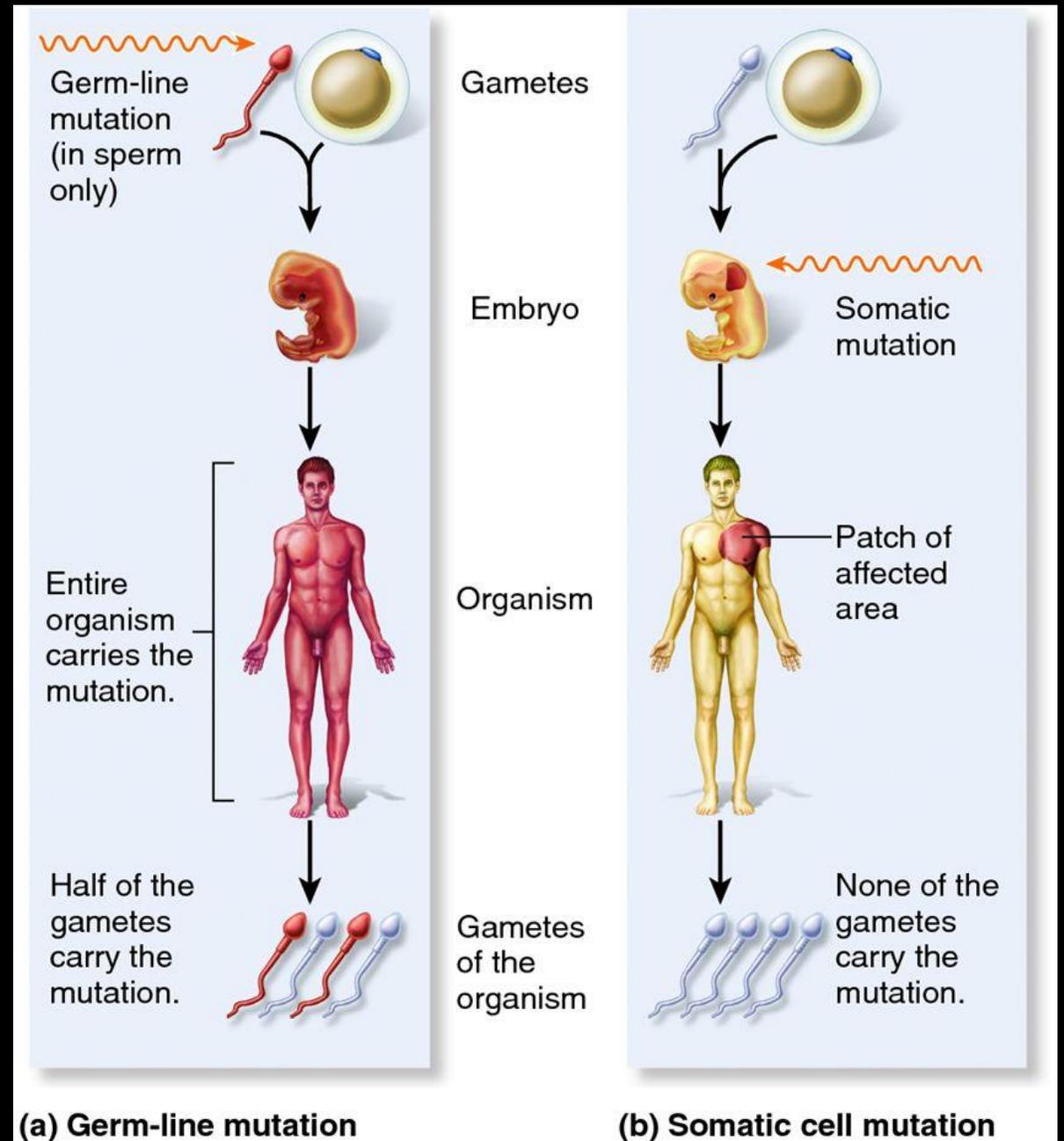
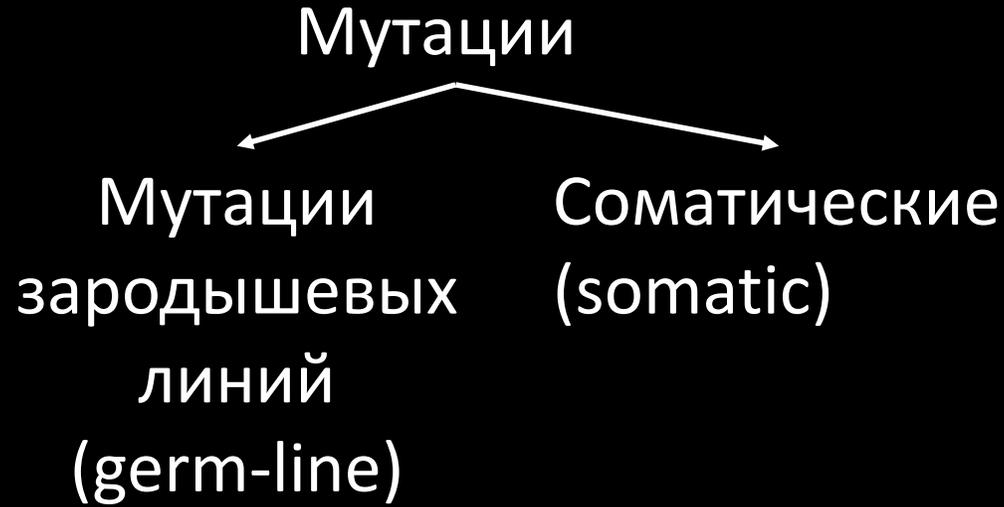
Какие бывают мутации?

Типы мутаций:

- Замена одной буквы (самый частый тип мутаций)
- Выпадения и вставки - инделы (примерно в **10** раз реже, Britten 2002, PNAS)
- Двойные замены (с частотой **0.4-2%** от однонуклеотидных, Terekhanova et al 2013, MBE)
- Сложные события:
 - дупликации
 - инверсии
 - транслокации



Какие еще бывают мутации?



Какие вопросы можно задавать про мутации?

- Сколько (Скорость мутирования)
- Какие (Спектр мутаций, контексты мутаций, мутационные подписи, эффект мутаций)
- Откуда (Природа мутаций)
- Где (Распределение вдоль генома)
- почему там (факторы, влияющие на скорость мутирования)



Сколько или как померить скорость de novo мутирования в человеке?

1. По генам, вызывающим болезни

(Chen et al 2014 Human mutation)

2. De novo для локусов в сперматозоидах

(Giannoulatou et al 2013 PNAS)

3. По ds в дивергенции (UCSC)

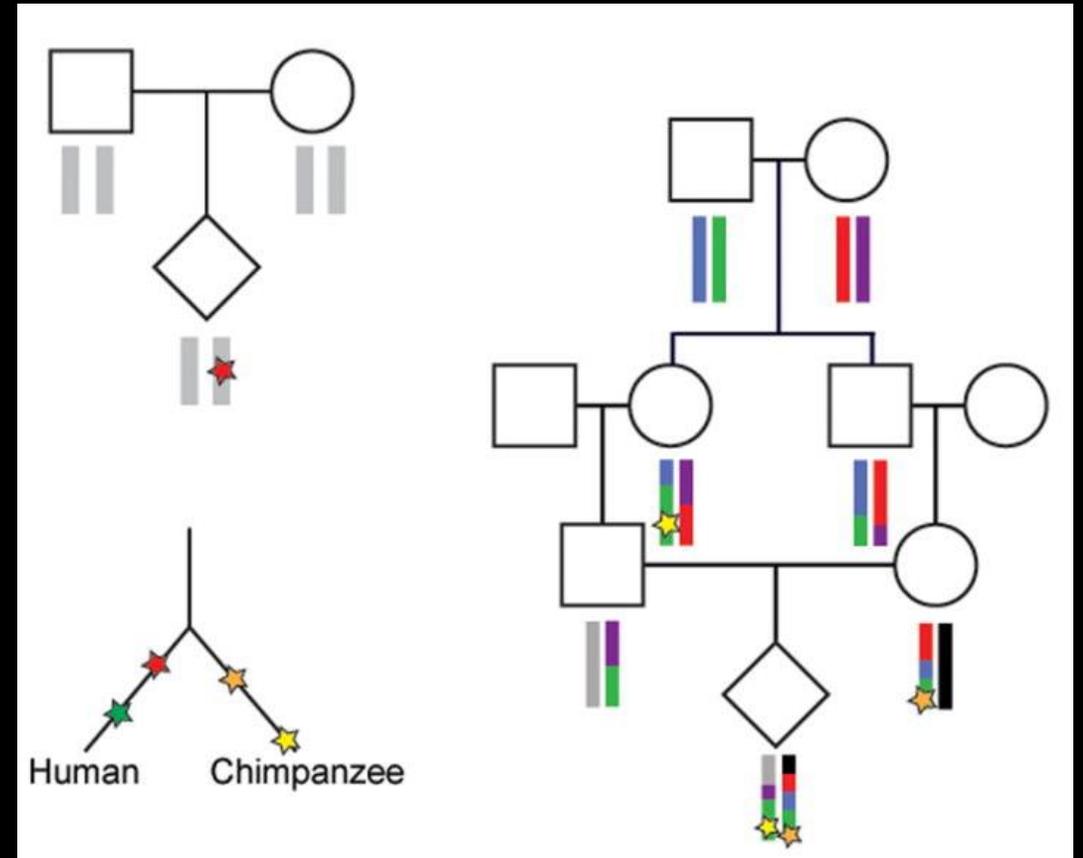
4. Нейтральный полиморфизм в популяции (1000К, ExAC)

5. Искать гетерозиготы в IBD (identical by descent) участках

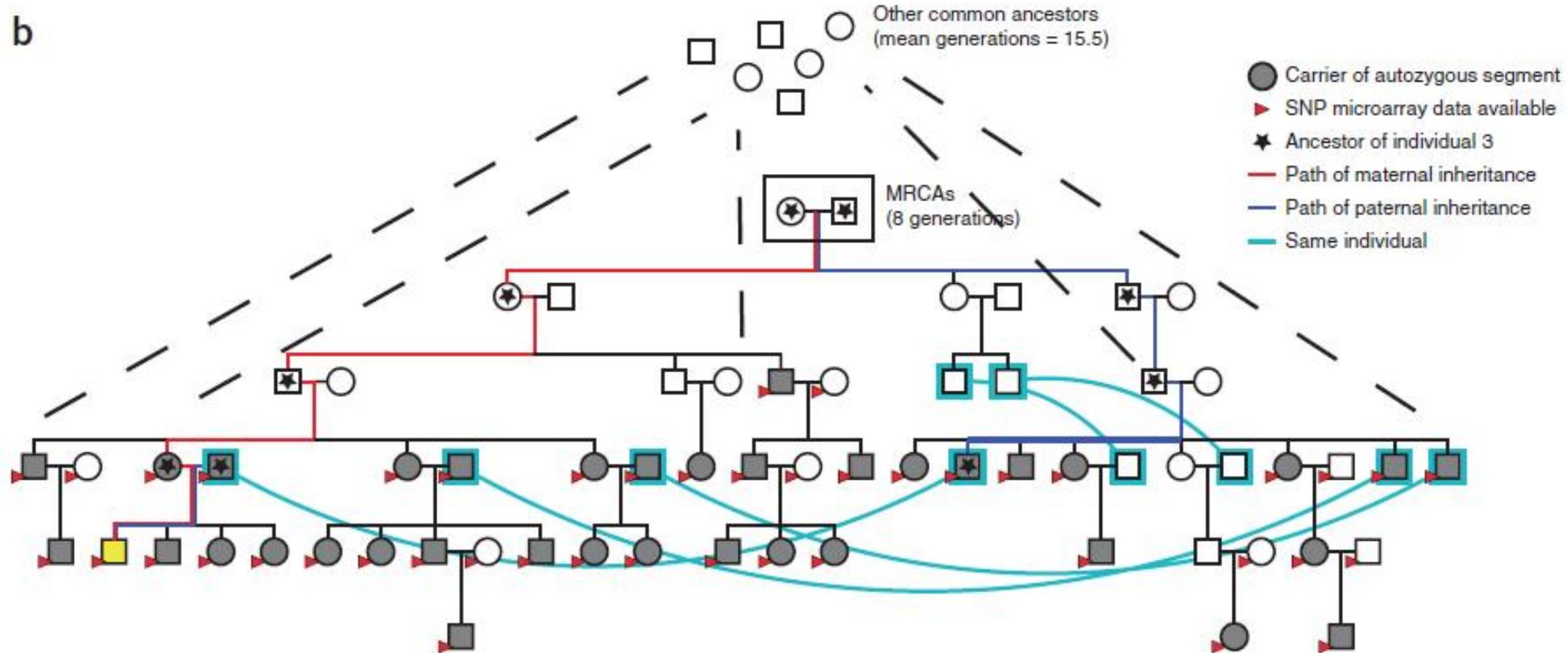
(Campbell 2012 Nature genetics, Palamara 2015 AJHG)

6. Семьи

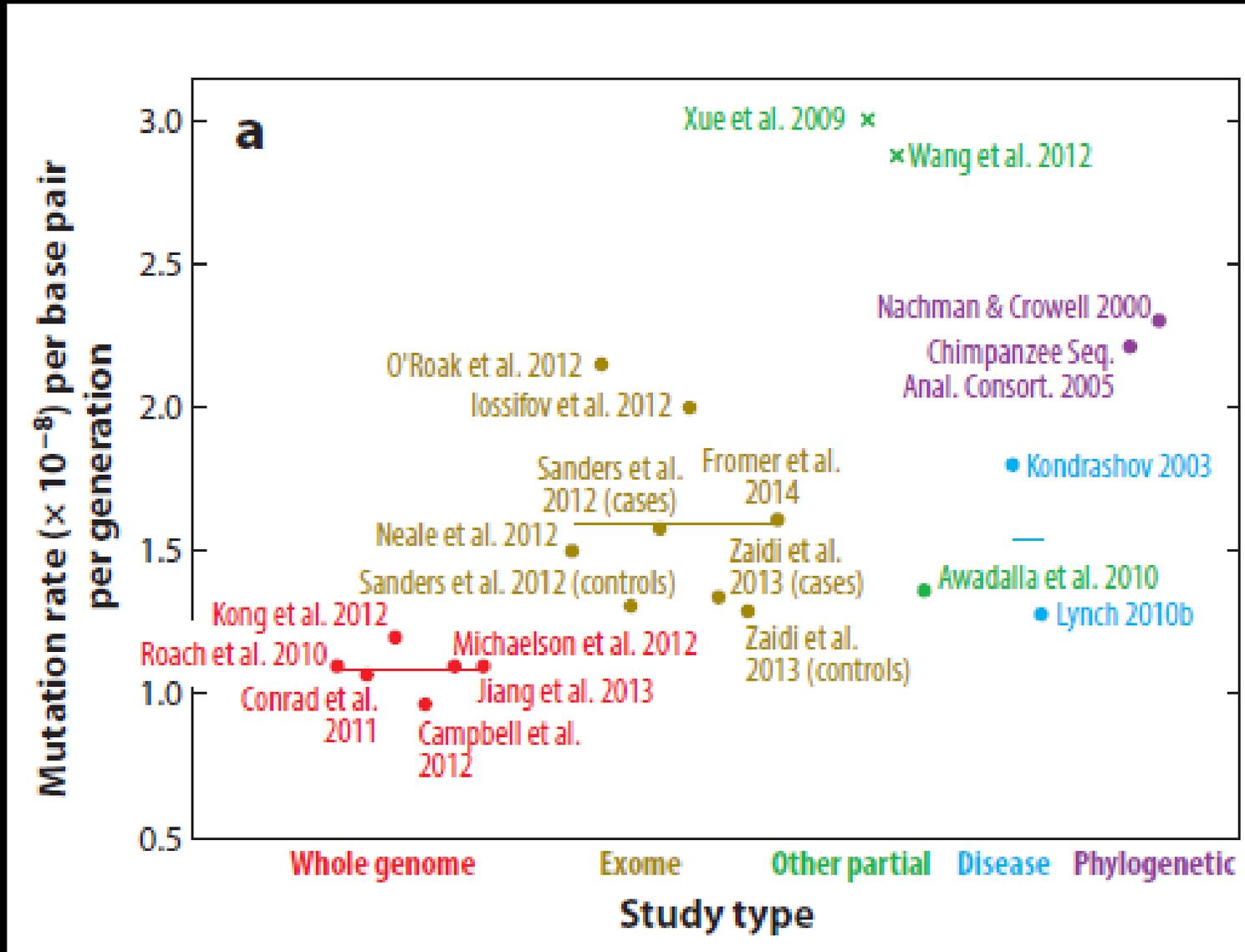
(Kong 2012 Nature, Francioli 2015 Nature genetics, Rahbari 2015 Nature Genetics, Wong 2016 Nature communications, Goldman, Wong 2016 Nature genetics, Yuen 2016 Genomic medicine)



Campbell CD and Eichler EE 2013, *Trends Genet.*



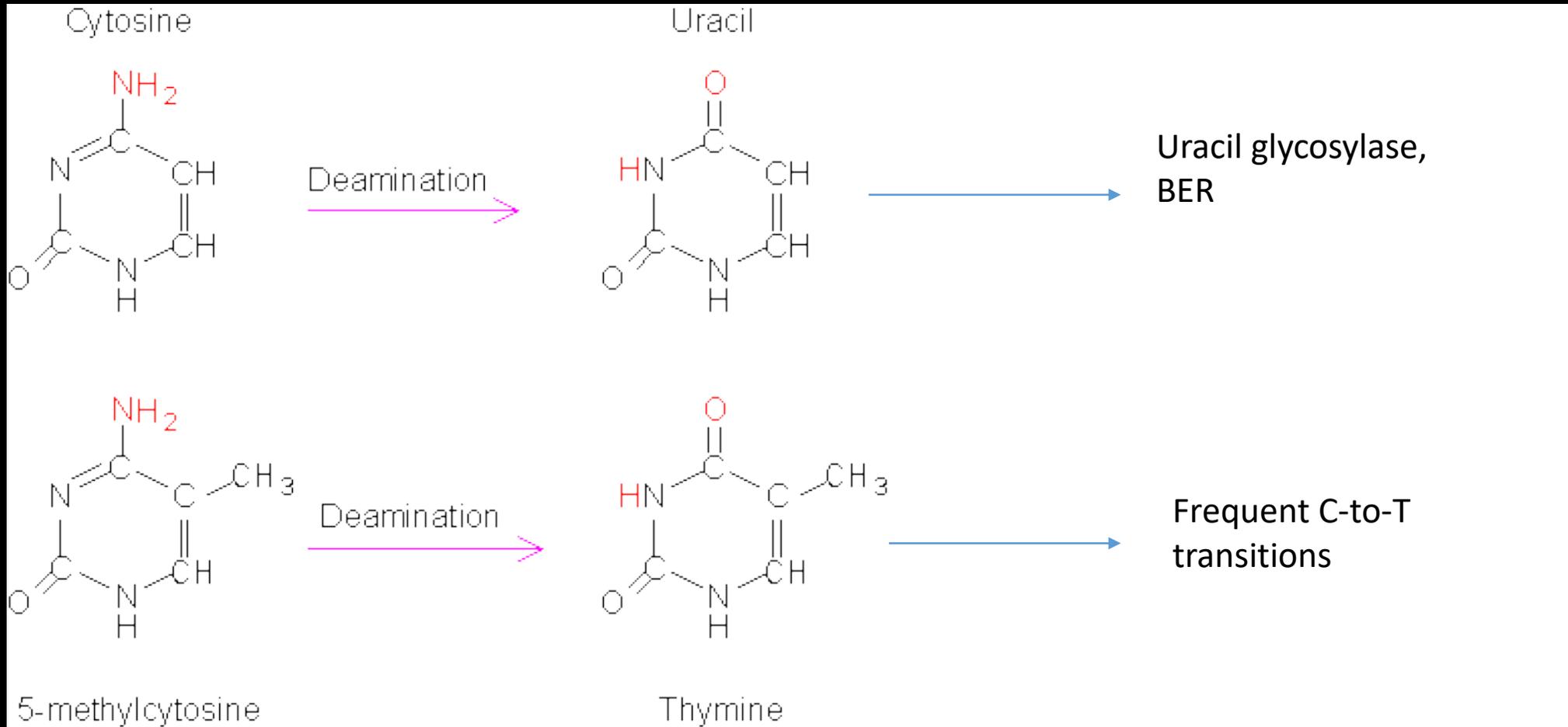
Скорость de novo мутаций в человеке



	Скорость
Kong et al, 2012	1.2×10^{-8}
Rahbari et al, 2015	1.26×10^{-8}
Wong et al, 2016	1.05×10^{-8}
Campbell et al, 2012	1.2×10^{-8}
Palamara et al, 2015	1.66×10^{-8}

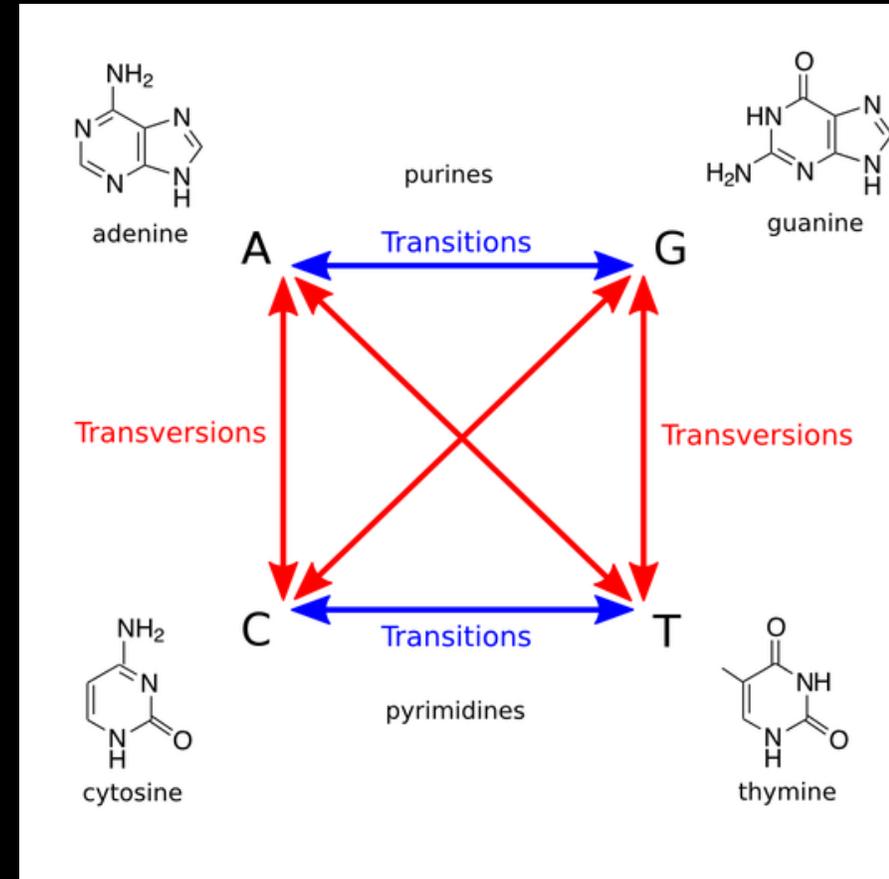
Какие?

- самые мутабельные сайты – CpG (2% от всех сайтов в геноме, при этом 19% de novo мутаций)

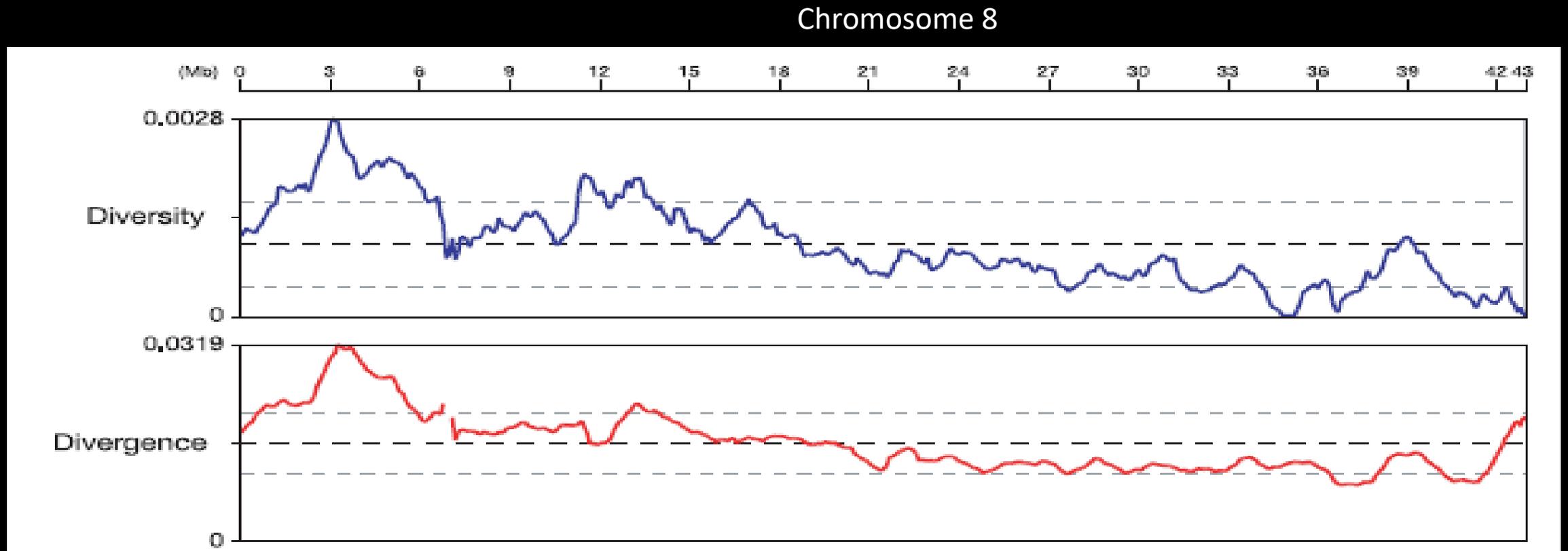


Какие?

- транзиции в 2 раза чаще, чем трансверсии по всему геному (при том, что транзиций 4, трансверсий - 8).
причины: 1) высокая скорость транзиций в CpG;
2) мисметчи G-T и A-C – самые частые.
- S>W в 2 раза чаще, чем наоборот.
причины: 1) высокая скорость в CpG;
2) пониженная эффективность экзонуклеаз в областях высокого GC состава.
- Много инделов в повторах
- Кластерные мутации (error-prone полимеразы)



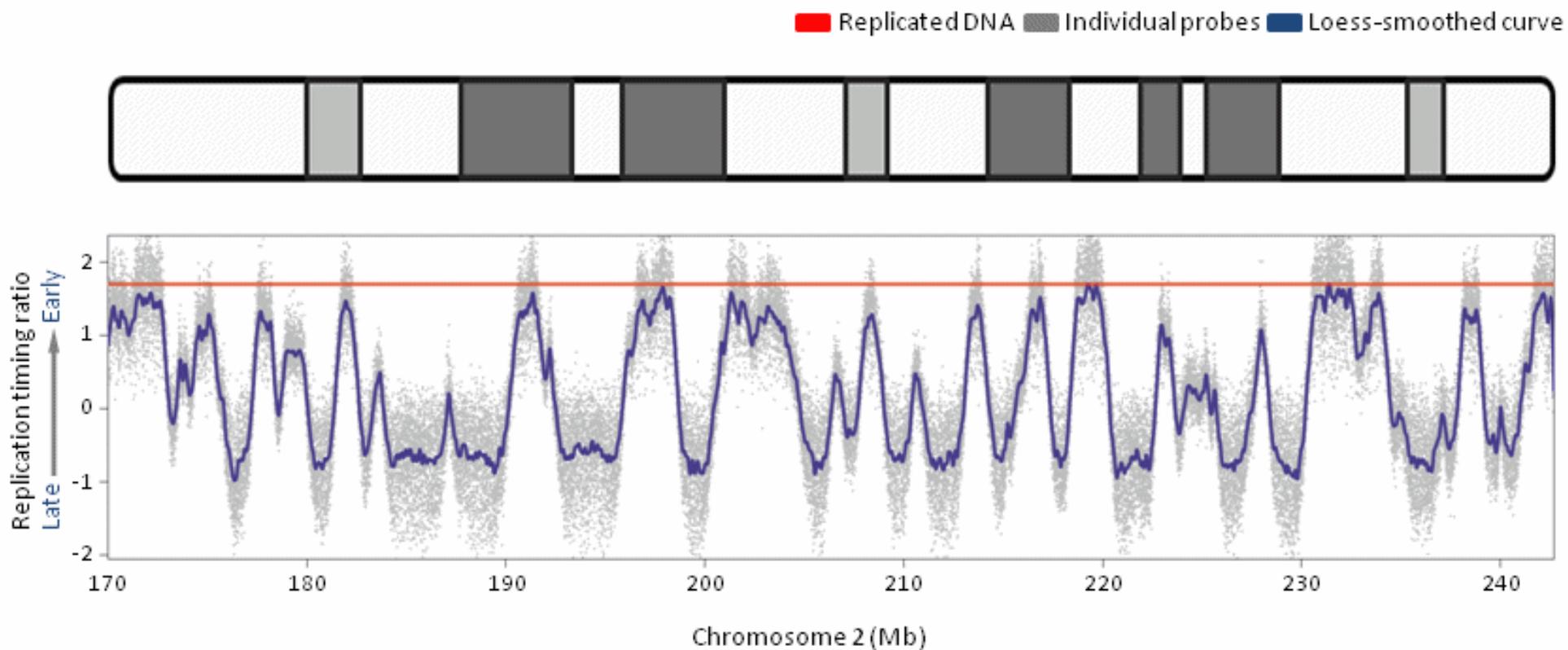
Где? или как распределены мутации вдоль генома



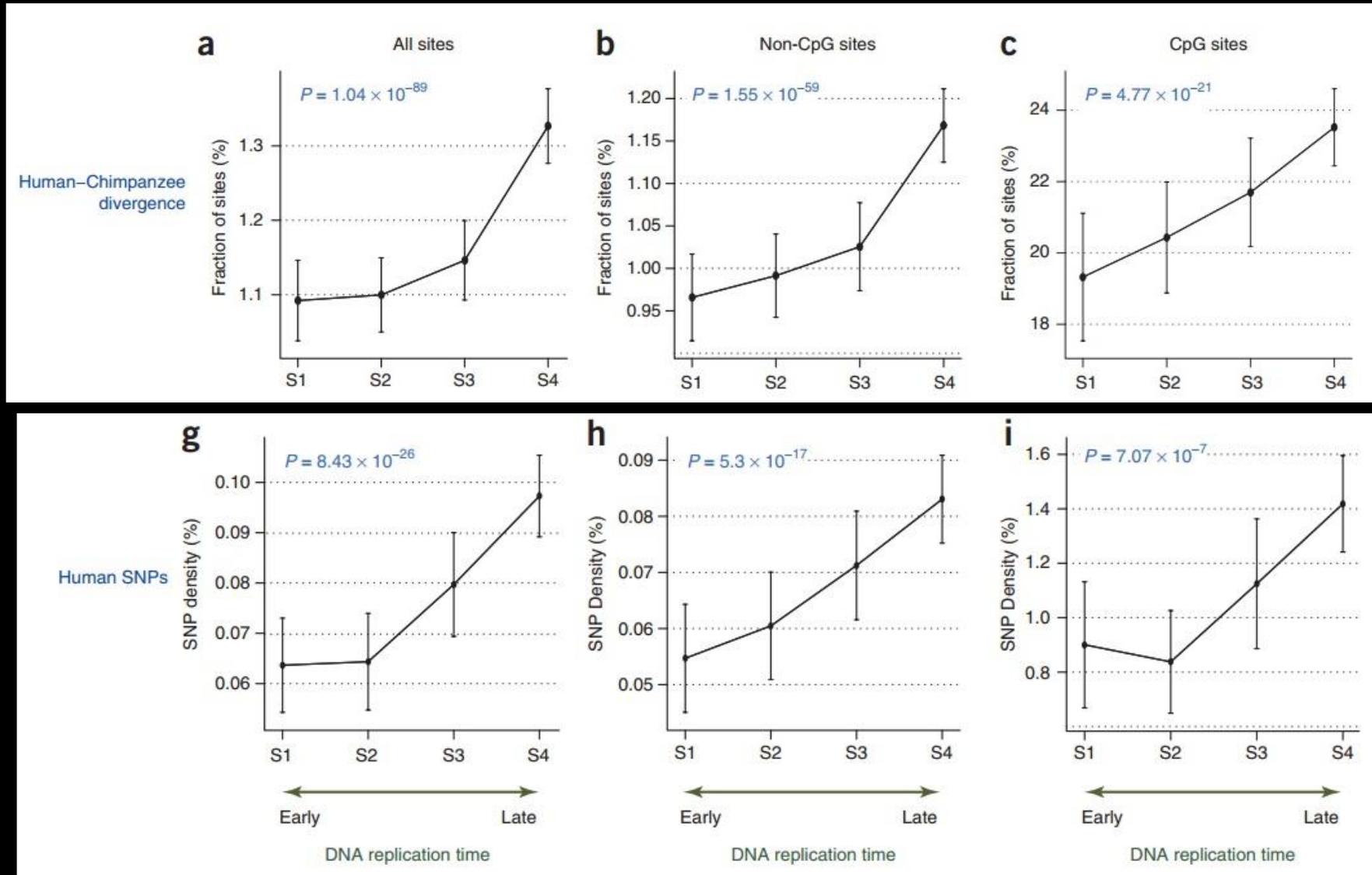
Почему? Факторы, влияющие на распределение

- репликация: в раннем тайминге меньше мутаций
- транскрипция: TC-NER, транскрипционная асимметрия. Зависит от уровня экспрессии.
- Нуклеосомы, упаковка хроматина
- DNA hypersensitivity
- рекомбинация

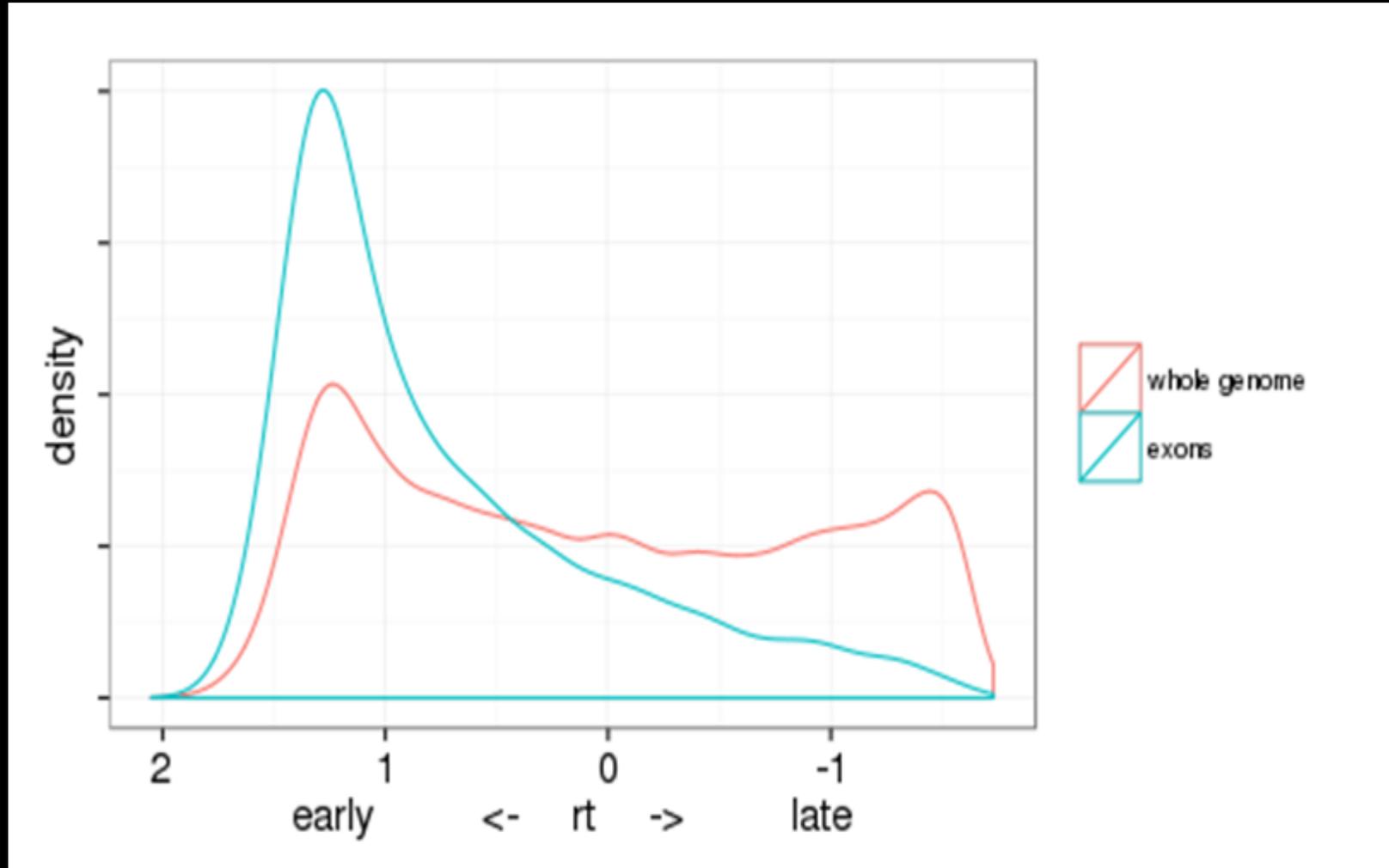
Время репликации



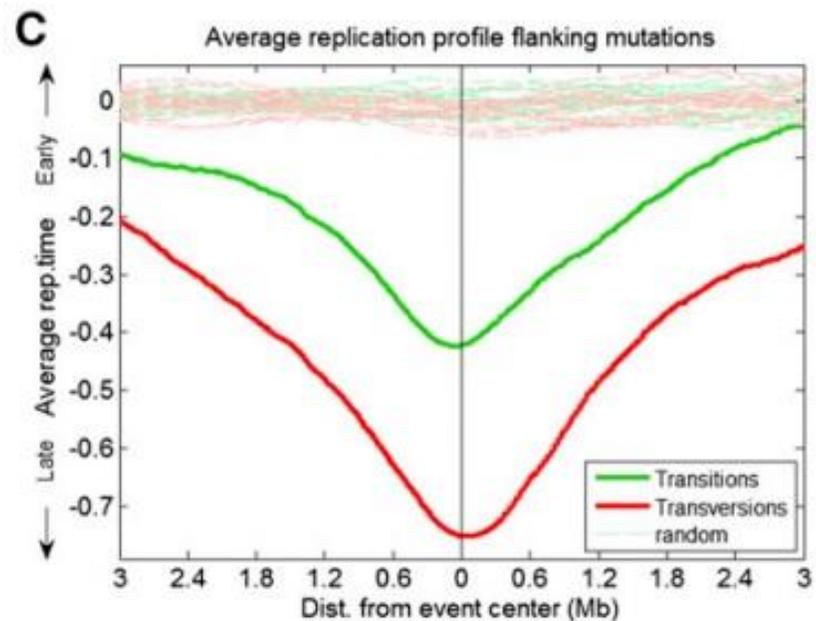
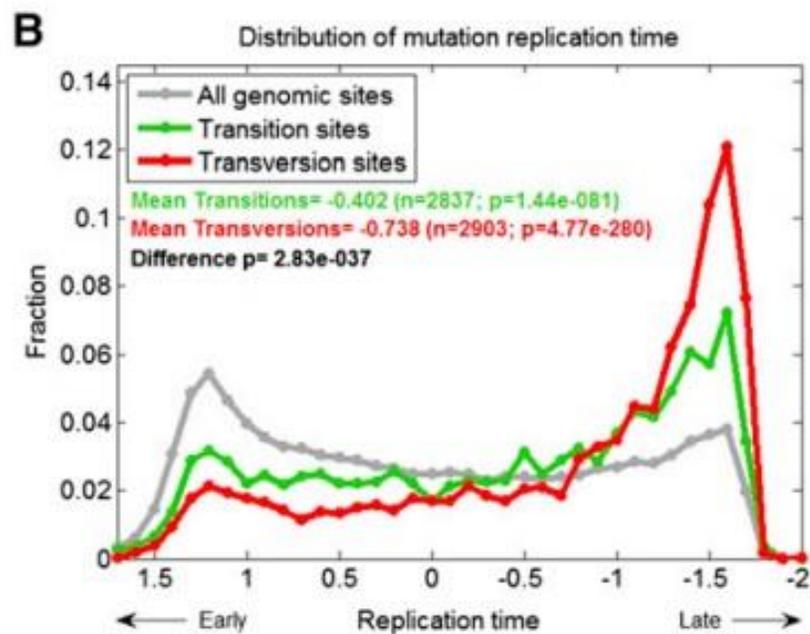
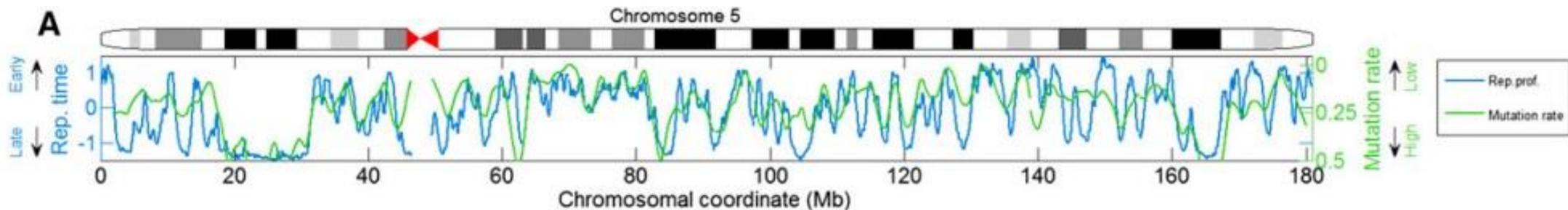
Время репликации: в позднем тайминге больше мутаций



Гены прячутся в ранней репликации

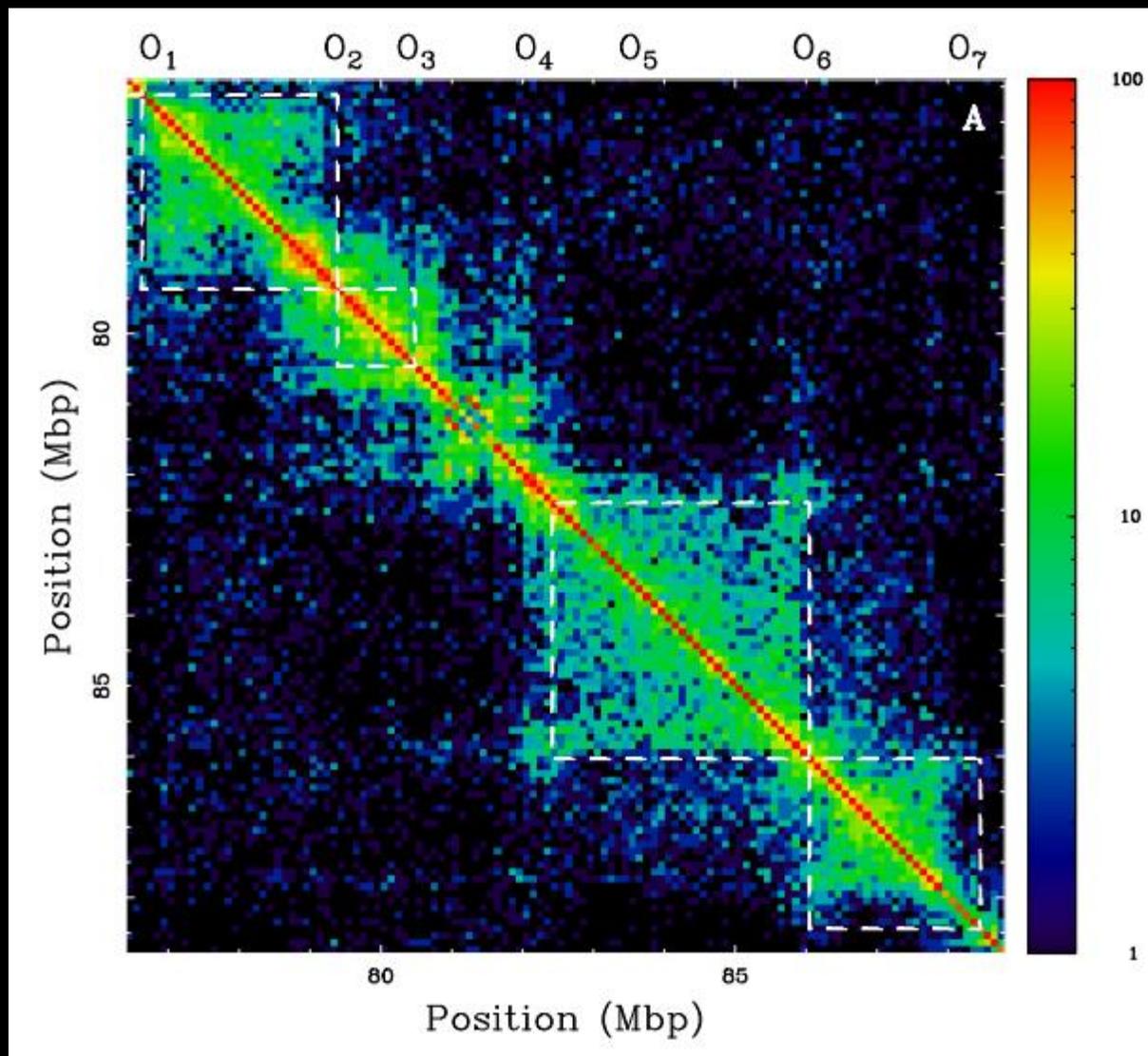


Время репликации: в позднем тайминге больше трансверсий



Данные - тройки

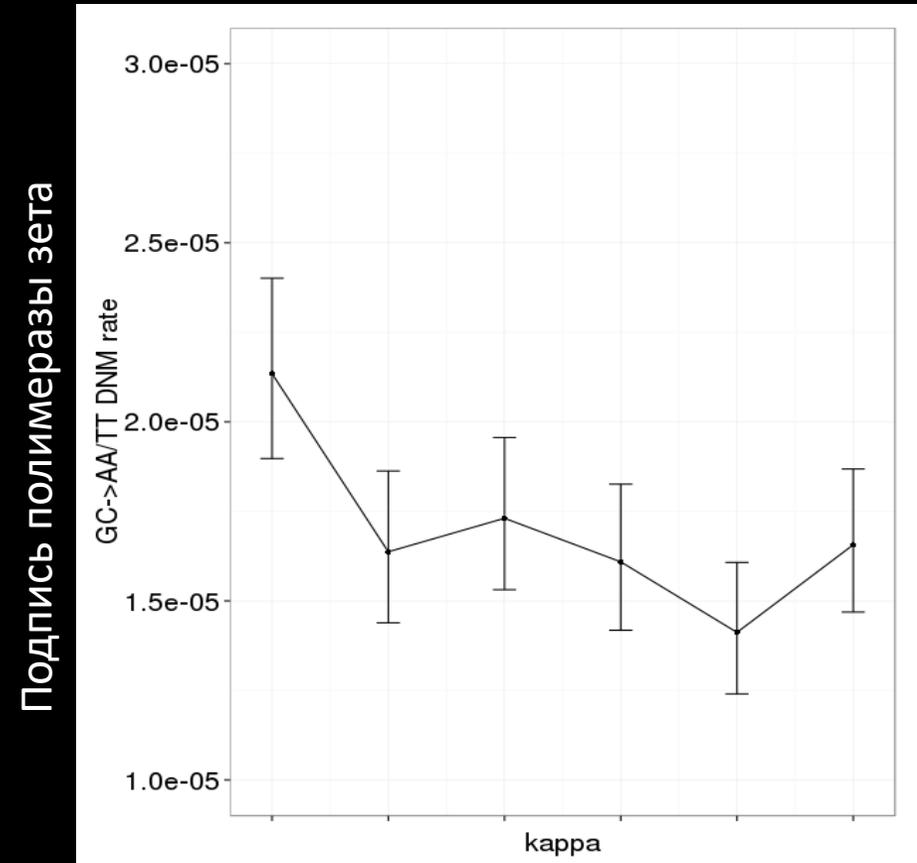
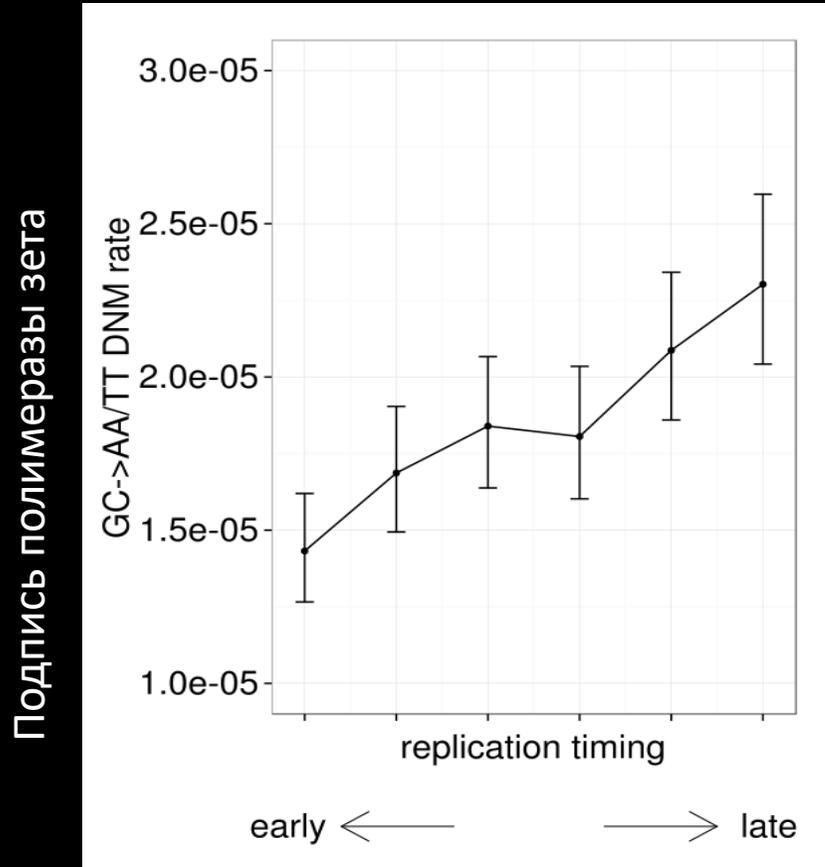
Тайминг коррелирует с другими свойствами ДНК, например, доменами хроматина



Baker et al 2012, *Plos comp bio*

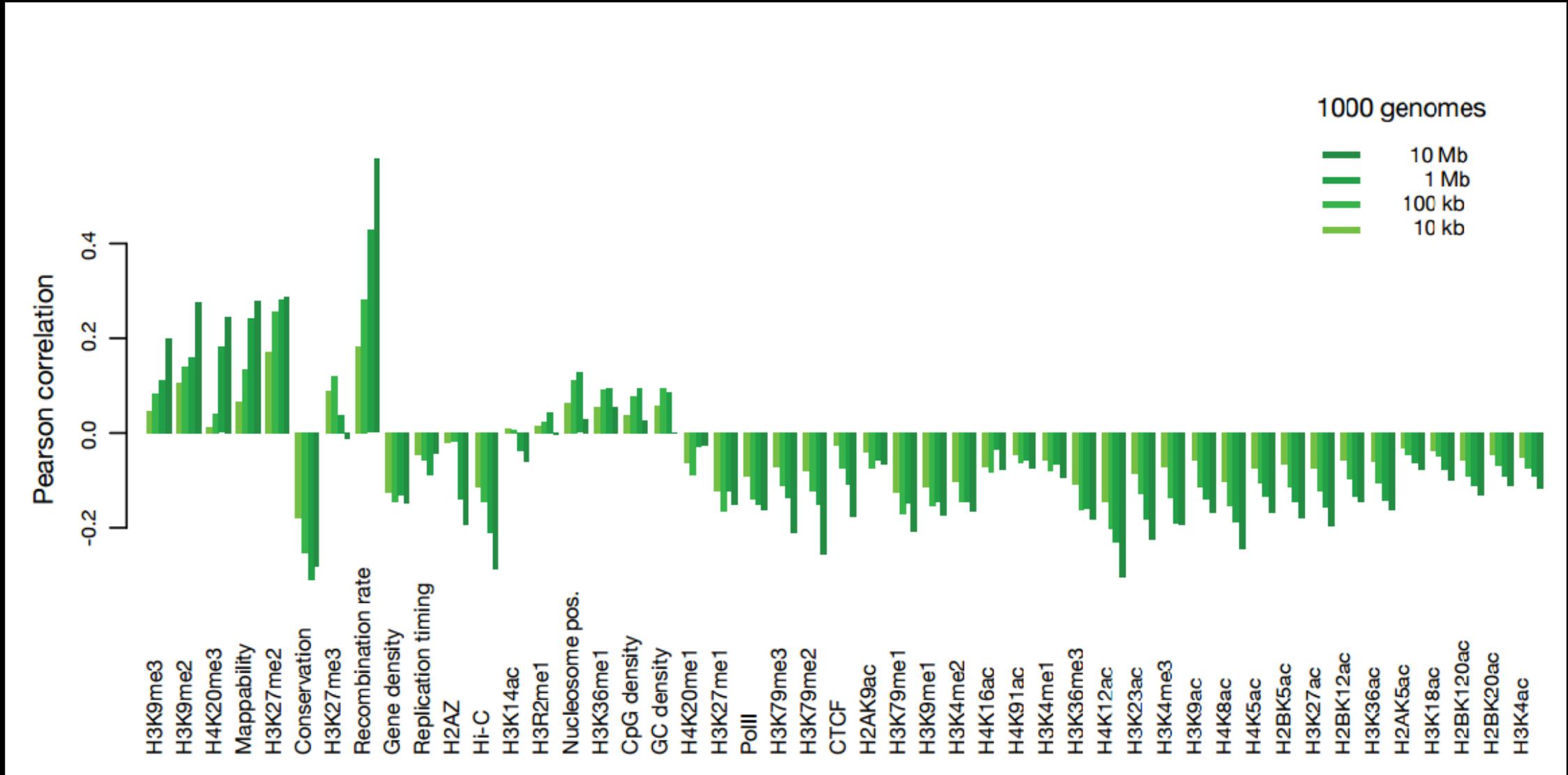
Мутационный процесс ассоциированный с поздним RT и склонный к трансверсиям

- Low fidelity polymerases?

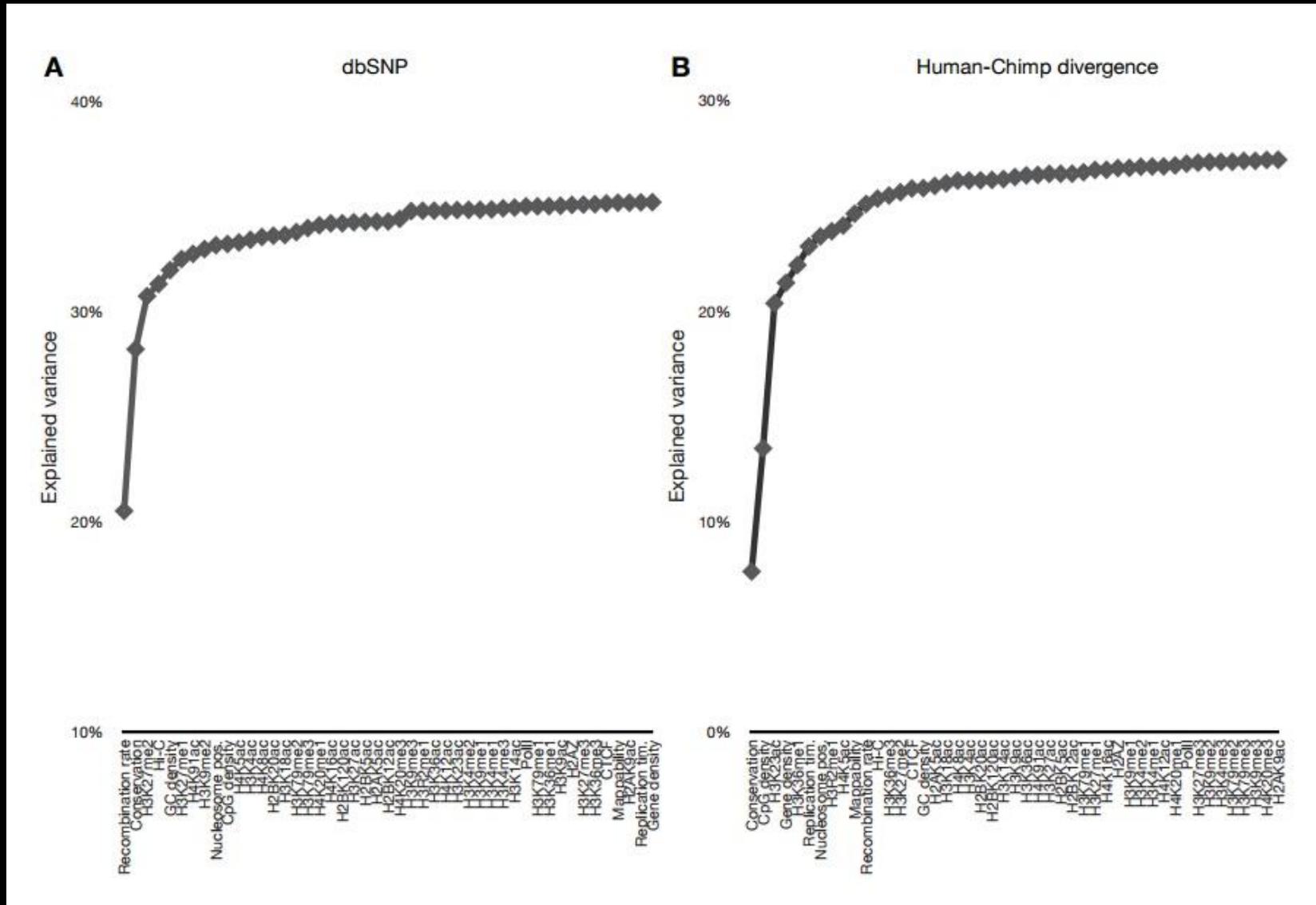


Транзиции/трансверсии

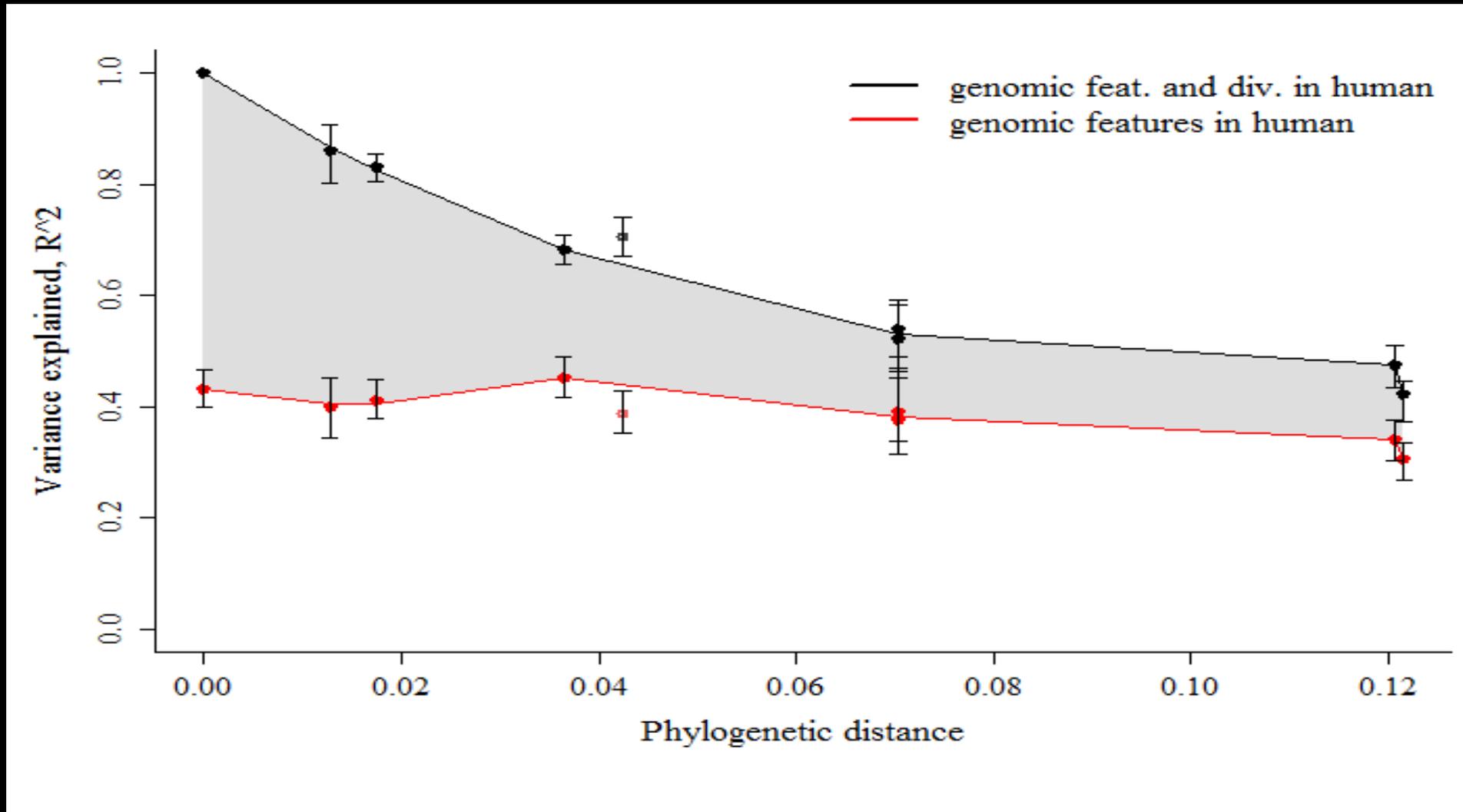
Факторы, коррелирующие со скоростью мутирования



Известные свойства ДНК плохо предсказывают скорость мутирования,



при этом локальная скорость мутирования сохраняется



Откуда? Репликация как источник мутаций

Частота мутаций в единицу времени
зависит от числа делений

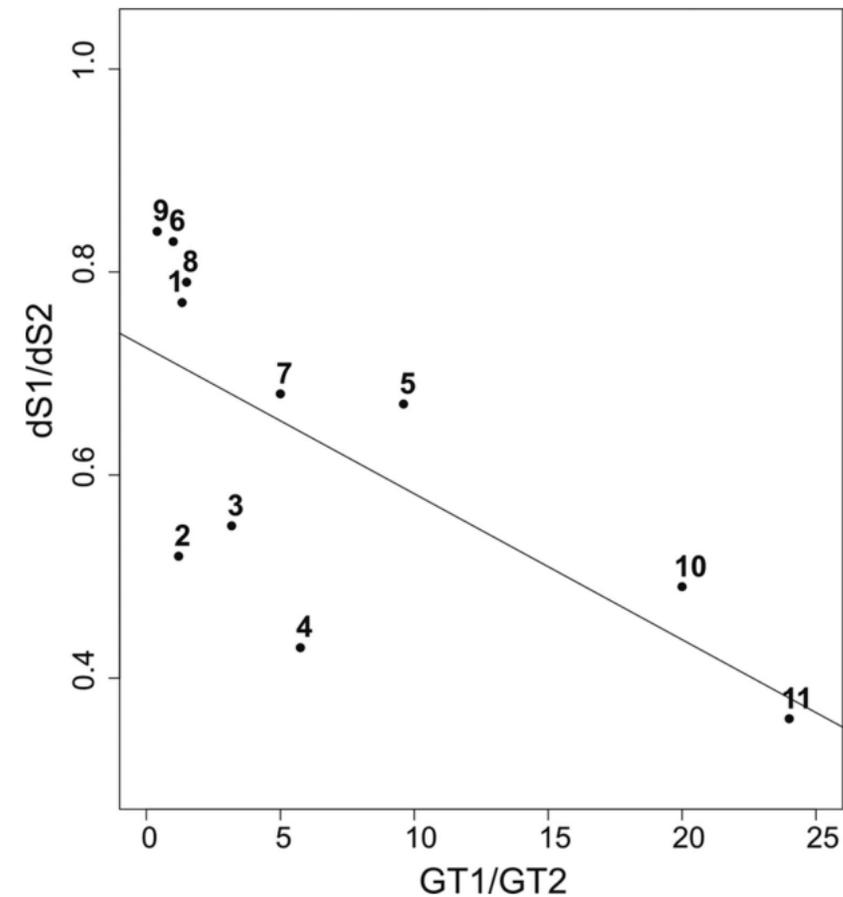


Fig. 1. Relationship between neutral evolutionary rates (dS) and GTs based on 11 sister lineage comparisons. For the sister taxa, plotted on the x axis are the values of the rates of the generation times ($GT1/GT2$), and plotted on the y axis are the values of the rates between branch lengths ($dS1/dS2$). Identification of each point is as in [SI Table 2](#) (top-down numeration, so that 1 is the human/chimpanzee clade and 11 is the elephant/tenrec clade).

Влияние возраста родителей на число de novo мутаций

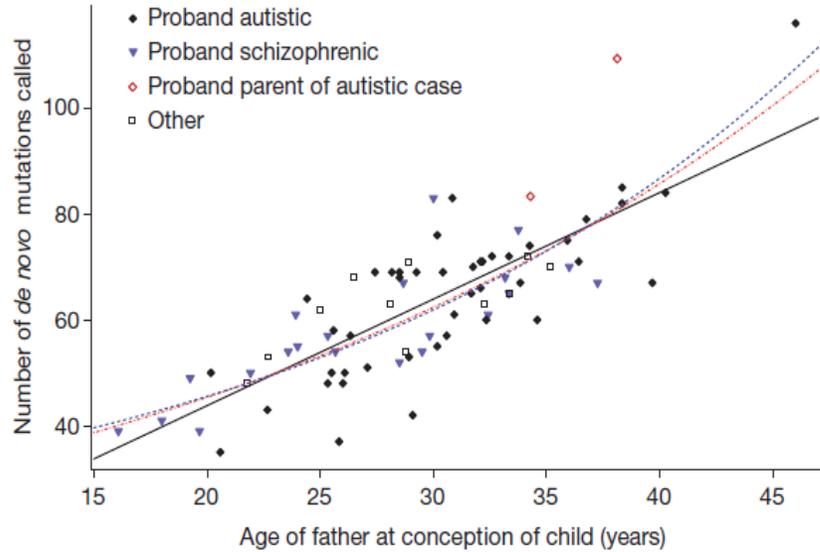
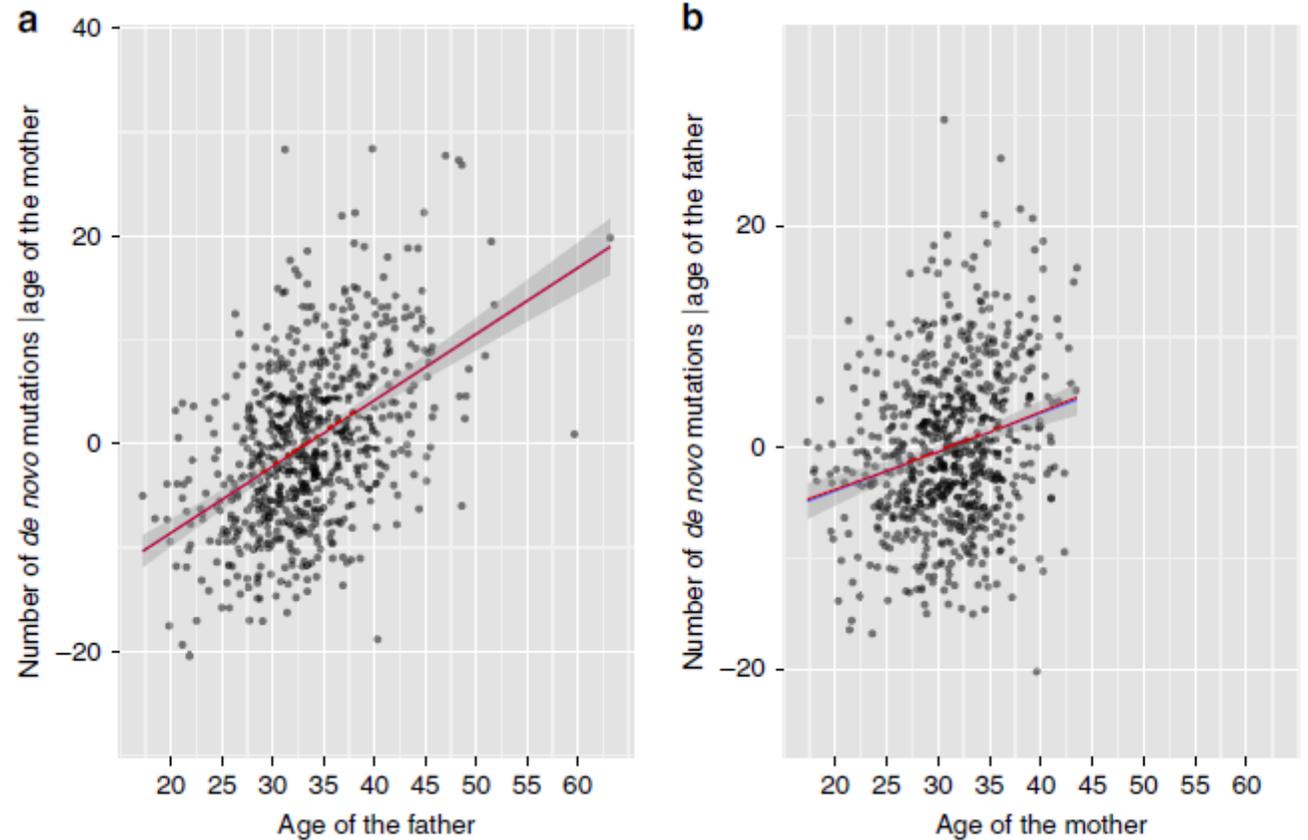


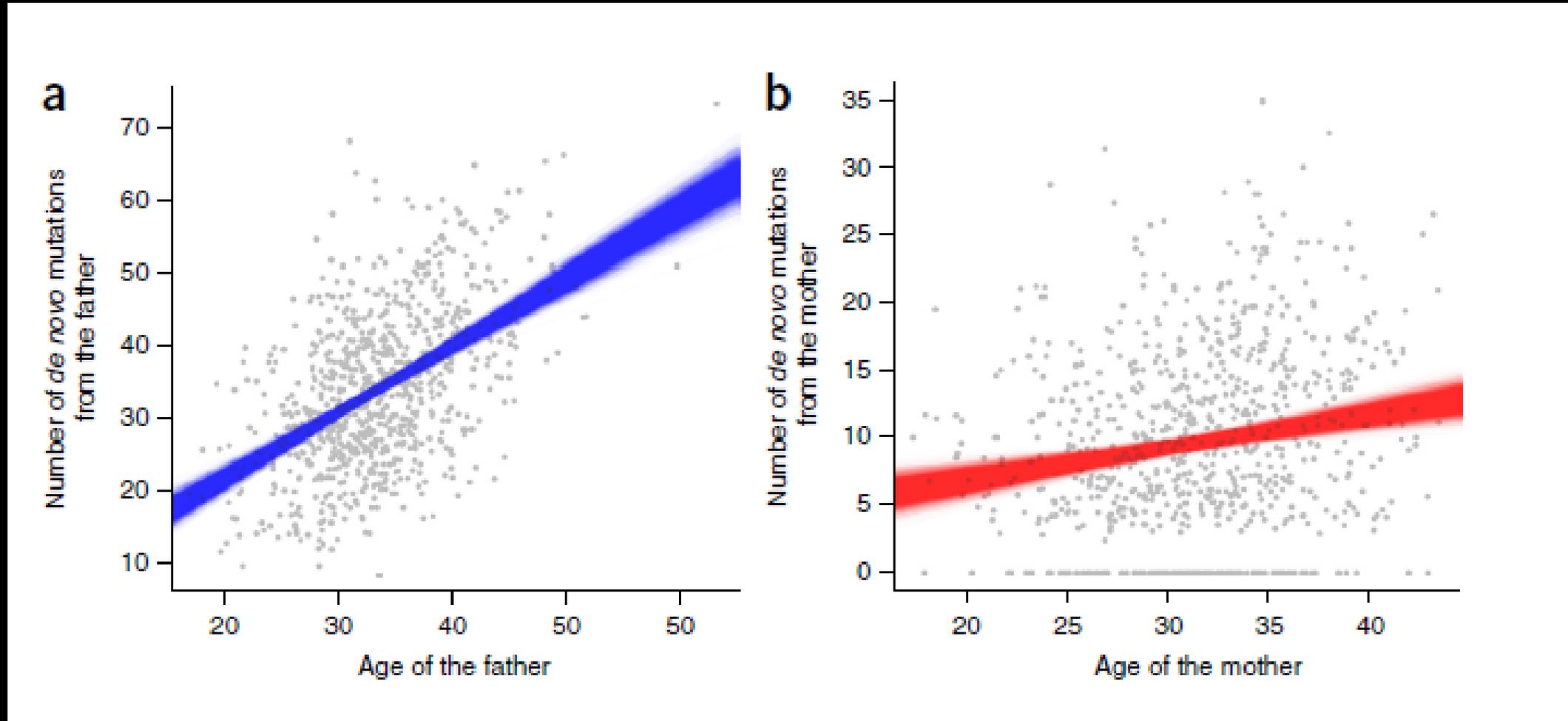
Figure 2 | Father's age and number of *de novo* mutations. The number of *de novo* mutations called is plotted against father's age at conception of child for the 78 trios. The solid black line denotes the linear fit. The dashed red curve is based on an exponential model fitted to the combined mutation counts. The dashed blue curve corresponds to a model in which maternal mutations are assumed to have a constant rate of 14.2 and paternal mutations are assumed to increase exponentially with father's age.

Kong et al 2012, *Nature*



Wong et al 2016, *Nature communications*

Чистый эффект



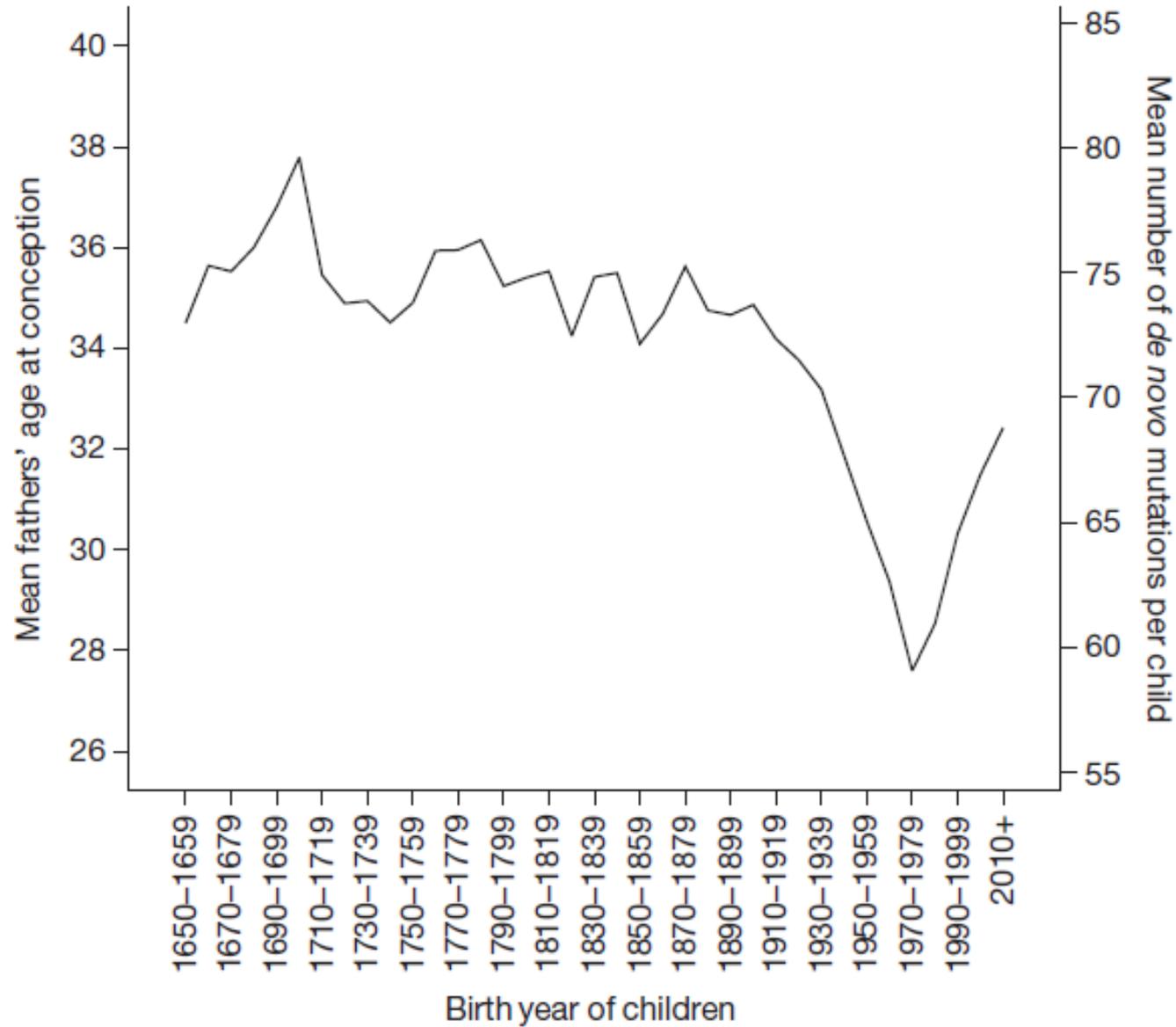
Goldman 2016, *Nature genetics*

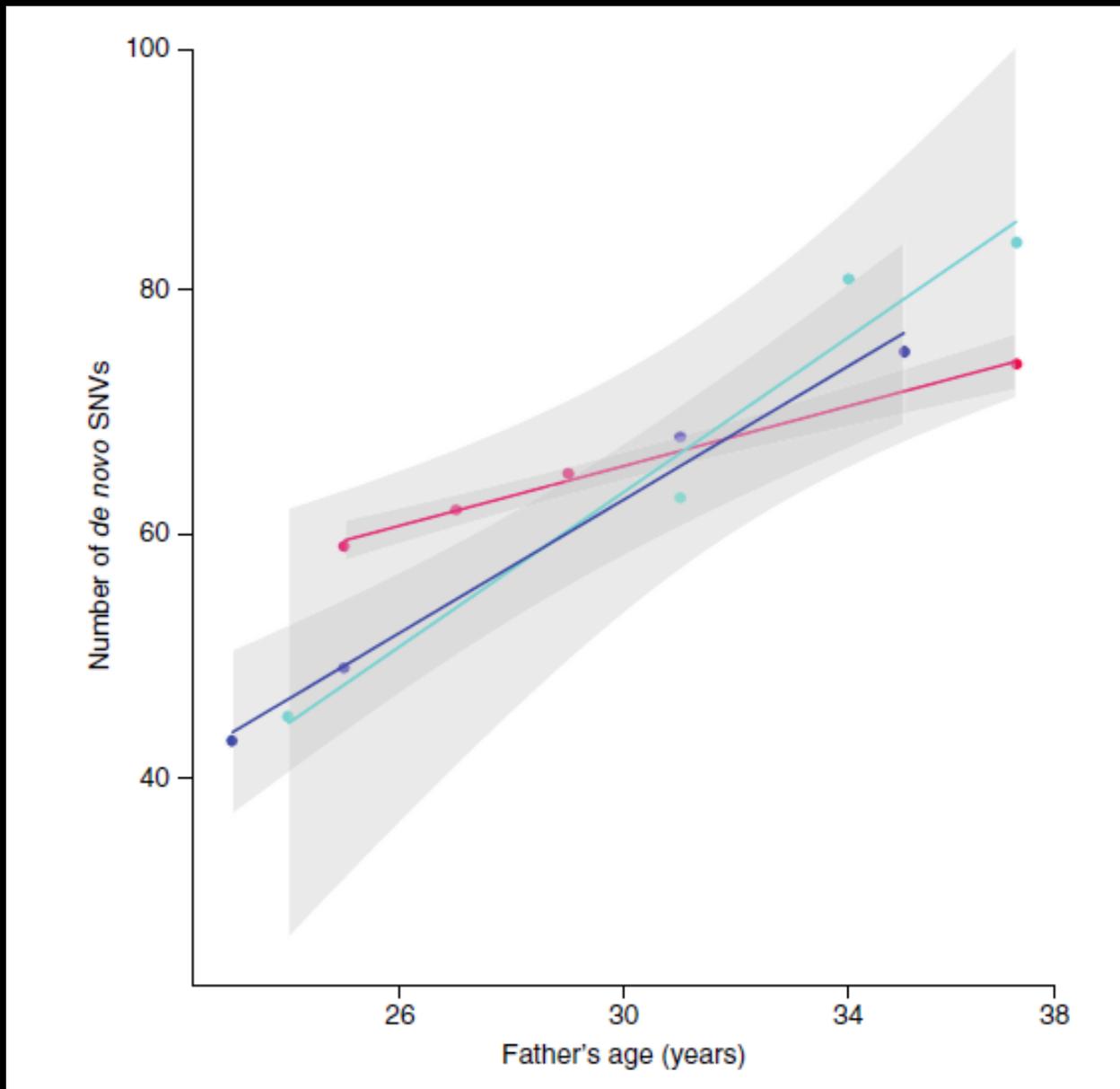
От кого из родителей приходят мутации

Фазирование мутаций



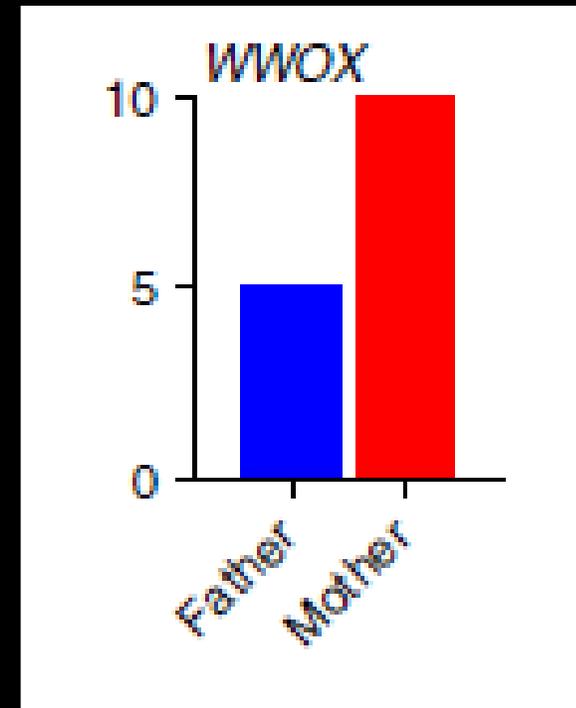
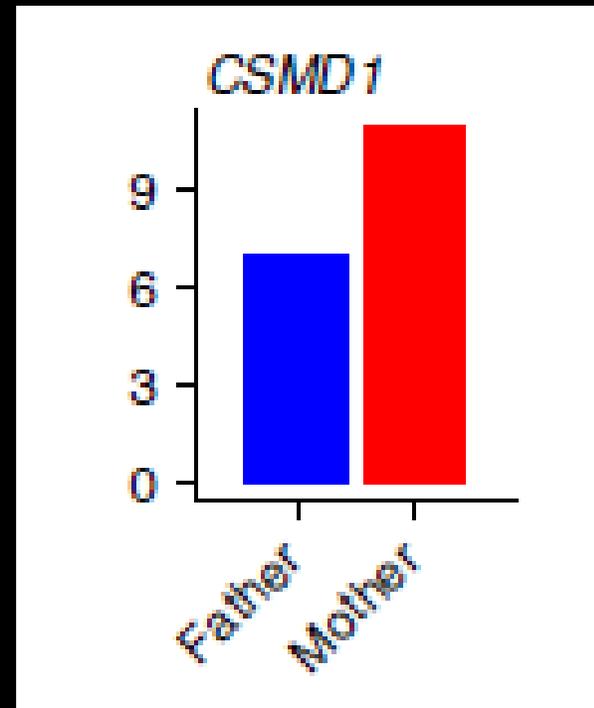
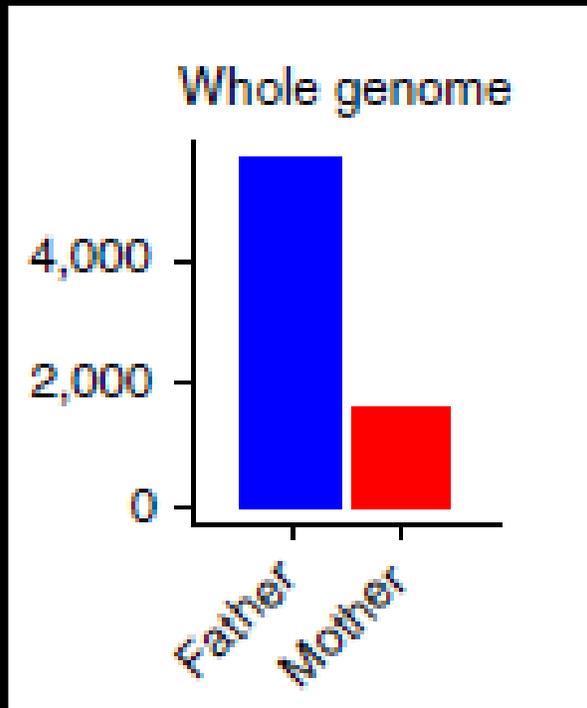
Icelanders





От кого из родителей приходят мутации

Paternal:maternal = 3.6:1, но есть исключения!



Спектр de novo мутаций

$$T_s/T_v = 2.23$$

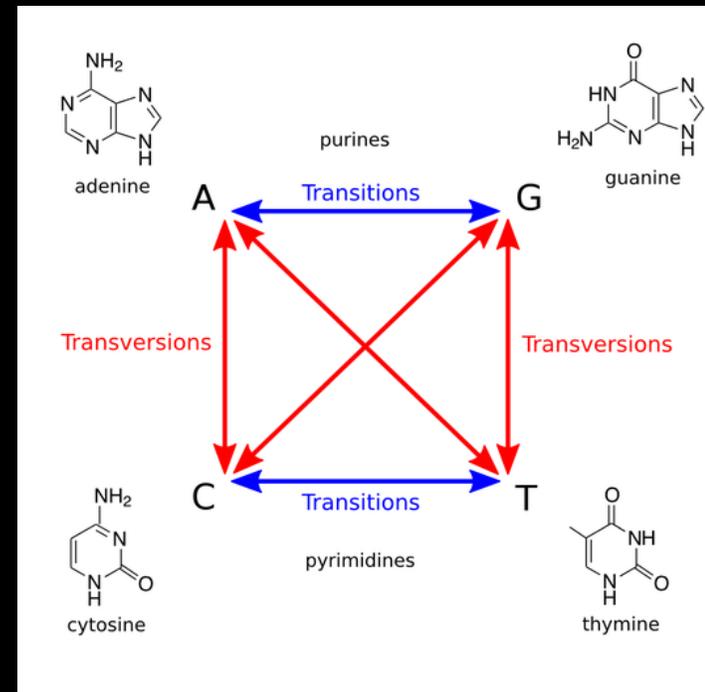


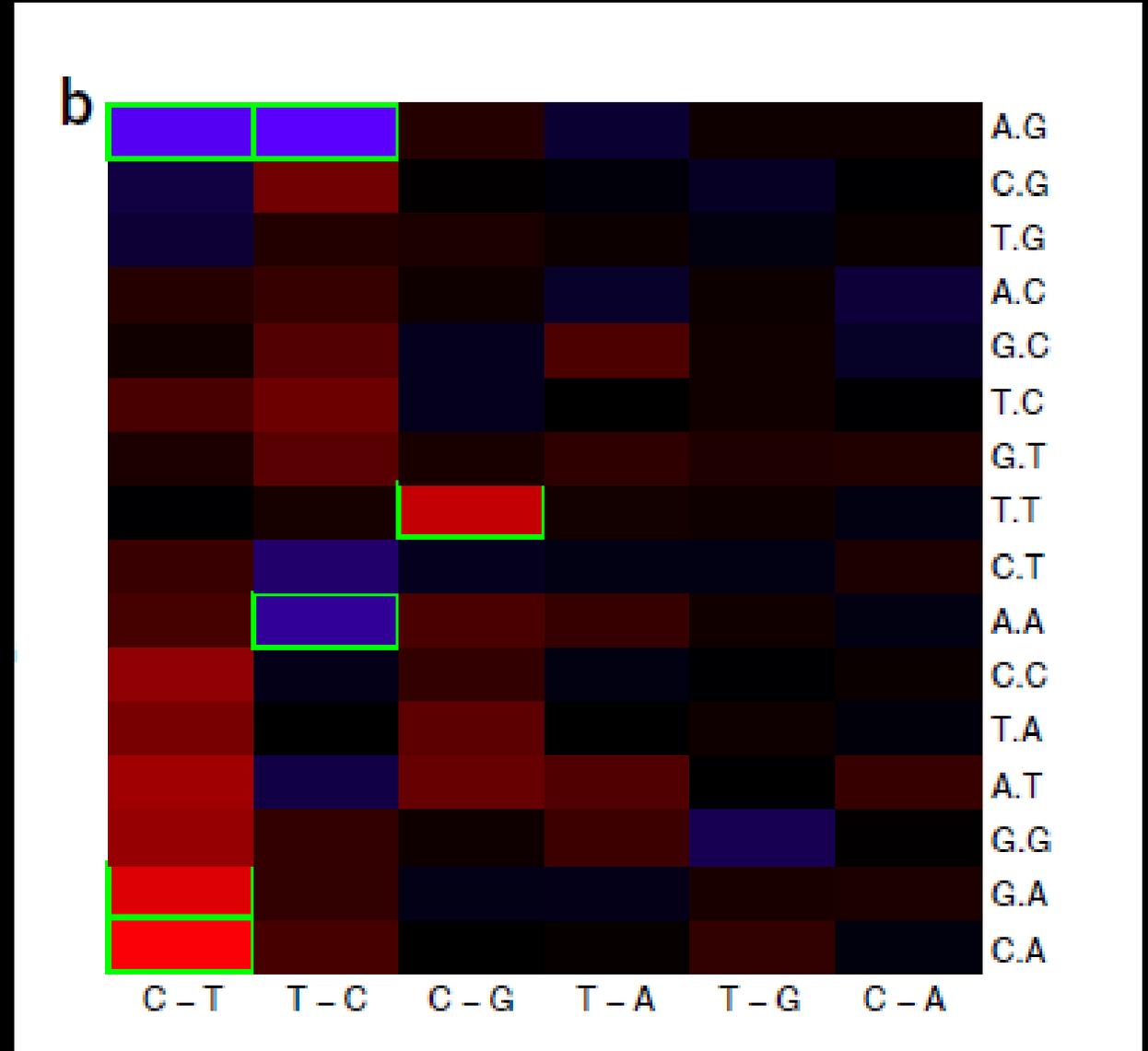
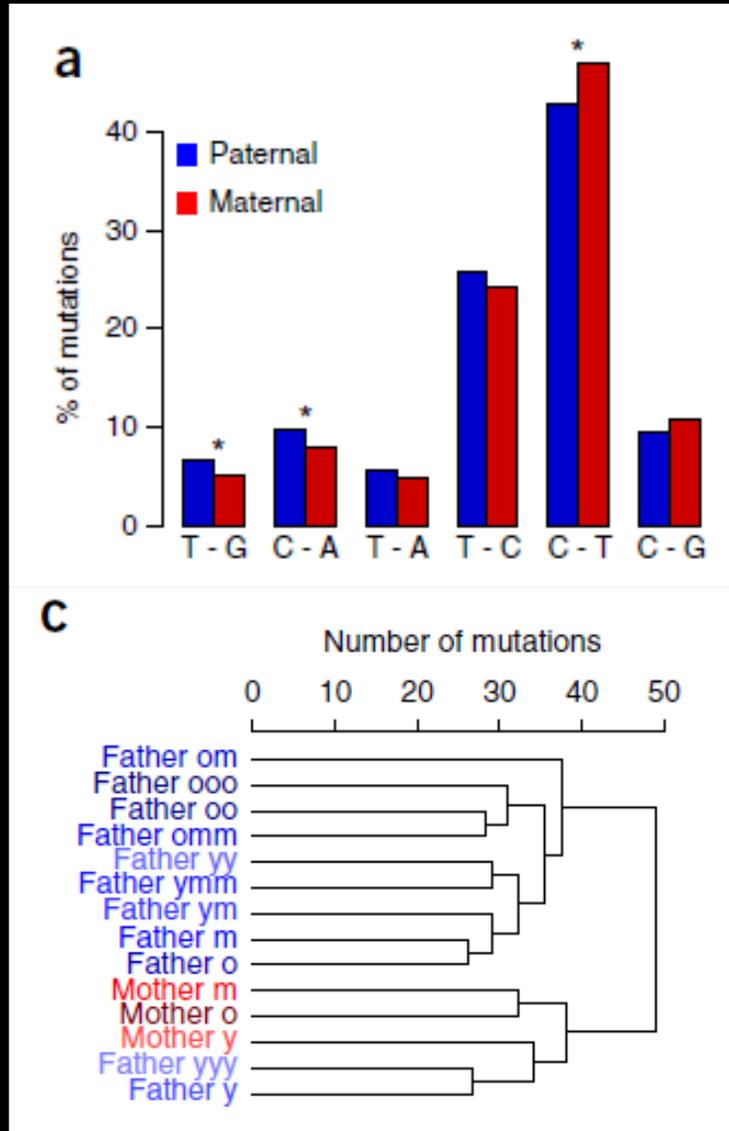
Table 2 | Germline mutation rates at CpG and non-CpG sites

Type of mutation	<i>n</i>	Rate per base per generation
Transition at non-CpG	2,489	6.18×10^{-9}
Transition at CpG	855	1.12×10^{-7}
Transversion at non-CpG	1,516	3.76×10^{-9}
Transversion at CpG	73	9.59×10^{-9}
All	4,933	1.20×10^{-8}

Mutation rates are per generation per base. For non-CpG sites, the effective number of bases examined is taken as 2.583 billion, whereas for CpG sites the number is 48.8 million. These numbers take into account the variation of local coverage in sequencing (Supplementary Information).

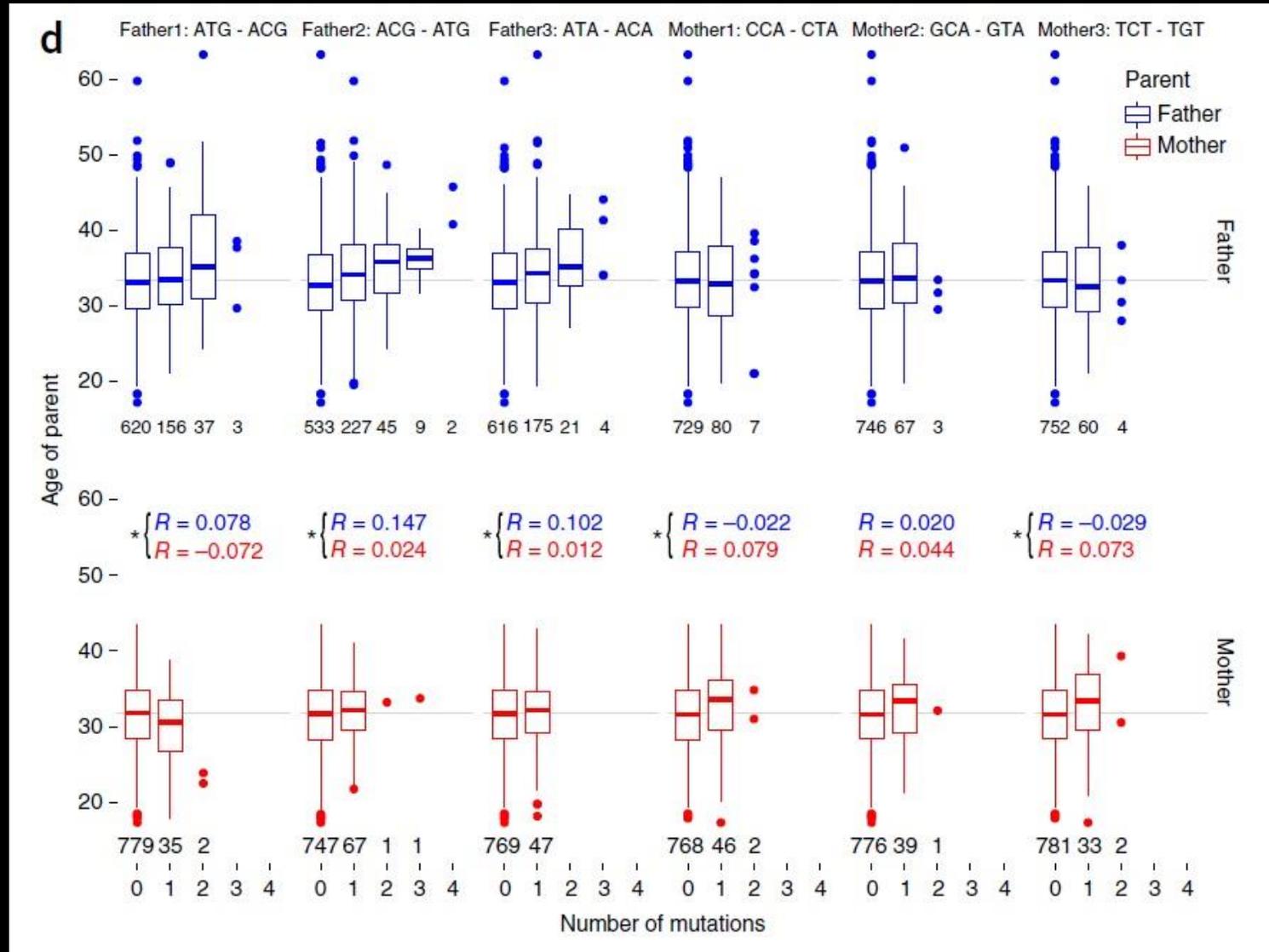
Спектр de novo мутаций

Отличия в спектре отцовских и материнских мутаций

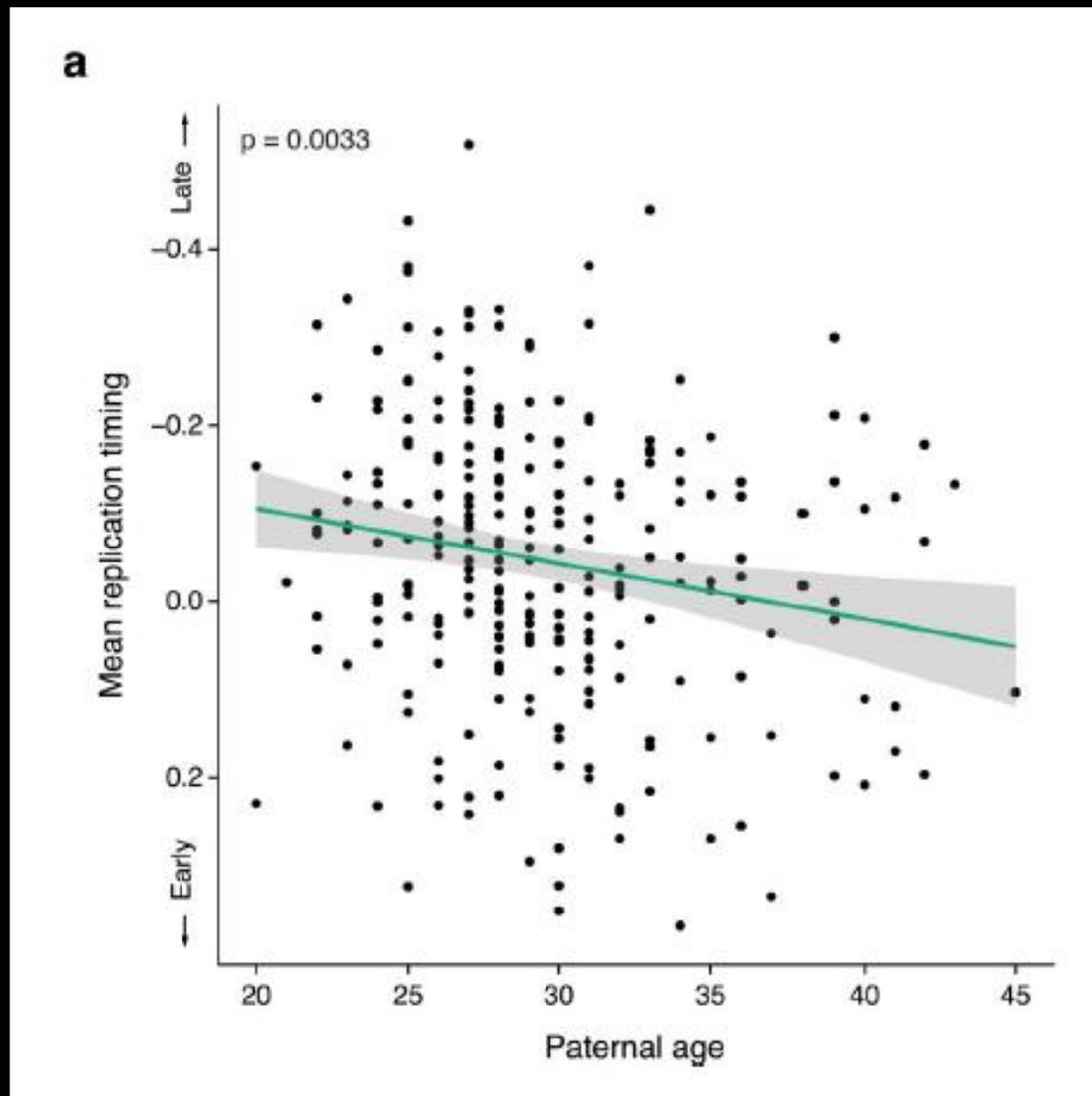


Спектр de novo мутаций

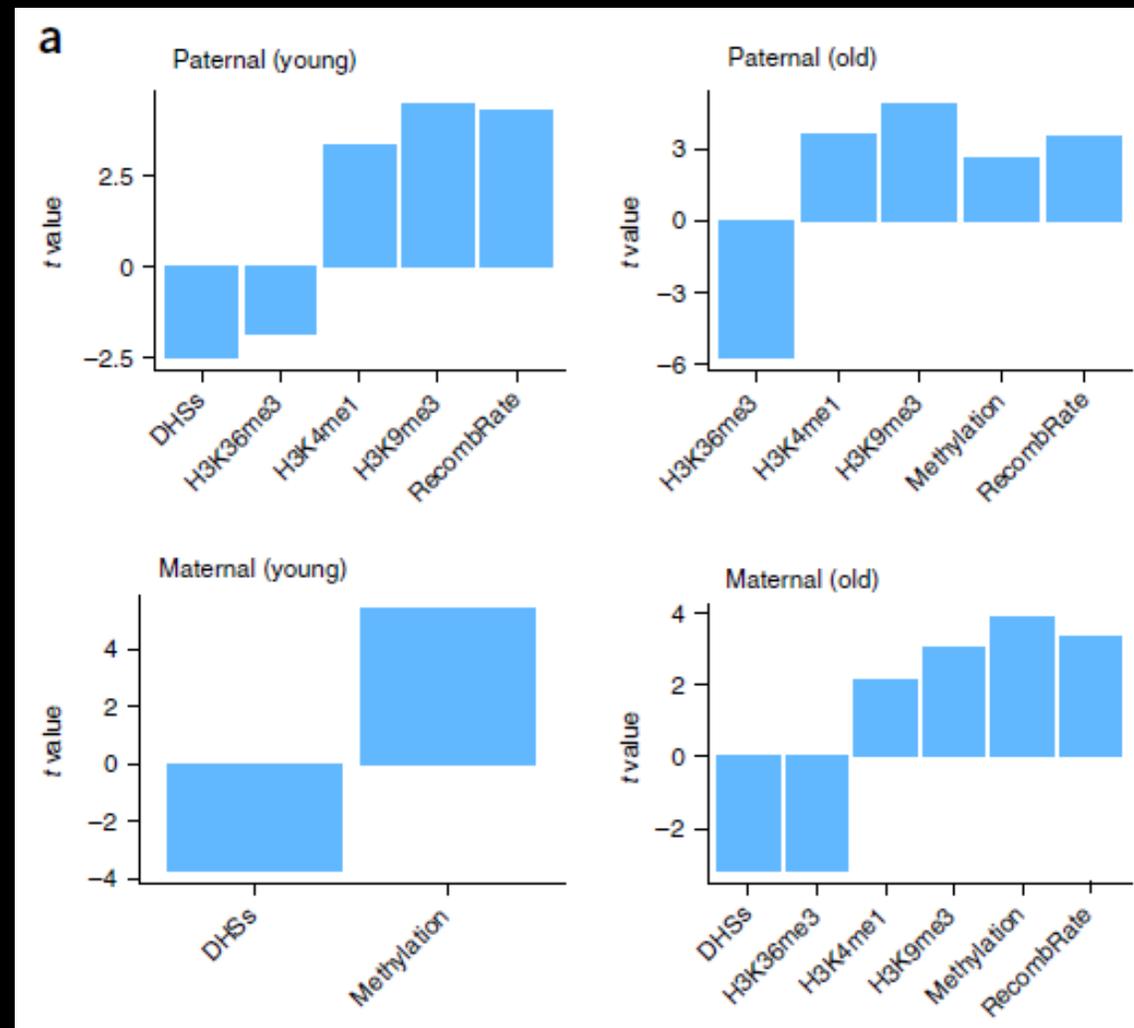
Материнские «подписи» коррелируют с возрастом матери, а отцовские - с возрастом отца.



Зависимость de novo мутаций от эпигенетики



Francioli et al 2015, *Nature genetics*

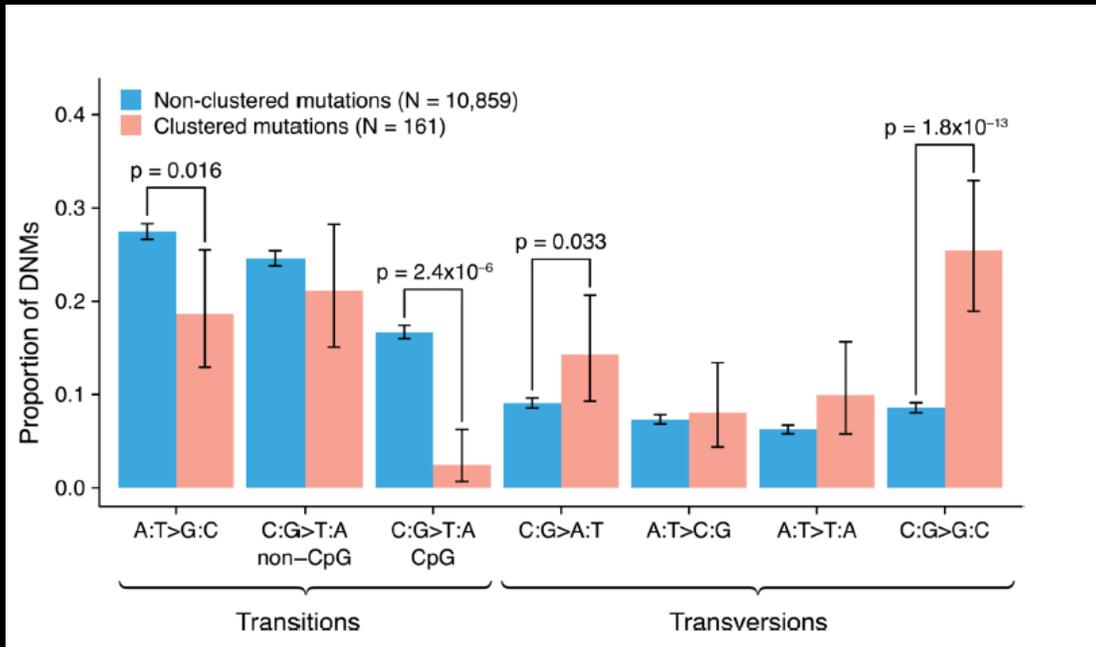


Goldmann et al 2016, *Nature genetics*

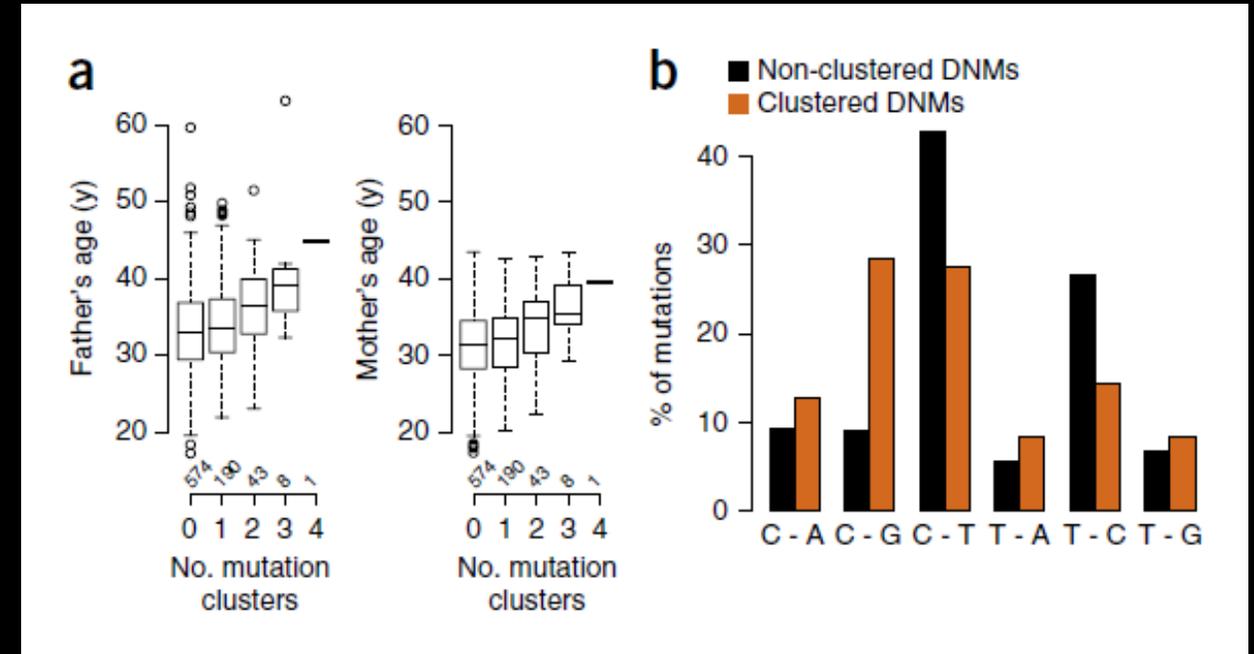
Что еще интересного

Часть мутаций образуют кластеры вдоль генома

И кластерные мутации имеют спектр отличный от остальных мутаций



Francioli et al 2015, *Nature genetics*



Goldmann et al 2016, *Nature genetics*