

М. И. Богачев, А. Р. Каюмов, О. А. Маркелов,  
Е. О. Михайлова

## СТАТИСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОСНОВНЫХ МУТАГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА БИОСИСТЕМЫ

*Ключевые слова: статистическая модель, мутагенные стрессовые факторы, интронизация, экзонизация, мобильные генетические элементы.*

*Предложена статистическая модель мутационных изменений в последовательности ДНК при воздействии типичных мутагенных факторов с учетом процессов точечной мутации, интронизации, экзонизации, вставки и удаления мобильных генетических элементов. Выполнено математическое моделирование указанных процессов для организмов различного уровня эволюционного развития.*

*Keywords: statistical model, mutagenic stress factors, intronization, exonization, mobile genetic elements.*

*A statistical model of DNA transformations under typical mutational stress factors that considers local mutations, intronization and exonization, insertions and deletions of mobile genetic elements is suggested. Computer simulation of the above processes have been performed for a number of organisms at various evolutionary levels.*

### Введение

В настоящее время множество тестов на мутагенность делается на бактериях, плодовых мушках, дафниях и, реже, на крысах и лабораторных мышах. Следовательно, встает вопрос о релевантности оценки мутагенного потенциала соединения для человека по данным экспериментов на низших организмах. Таким образом, вопрос о возможности экстраполяции мутагенных тестов с организмов различного уровня развития, от низших до млекопитающих, неразрывно связан с преобразованиями ДНК этих организмов как носителя генетической информации в эволюционной ретроспективе [1, 2]. В настоящее время, несмотря на многочисленные исследования одним из сдерживающих факторов является ограниченное понимание механизмов эволюционных преобразований, а также их вклада и взаимодействия при формировании генетического аппарата высших организмов. Данная работа посвящена разработке статистической модели нарушения генетического кода за счет накопления нонсенс мутаций и мобильных генетических элементов.

### Результаты и обсуждение

Негативное воздействие мутагенных факторов заключается в нуклеотидных заменах и вырезании отдельных нуклеотидов. Однако не любая мутация будет проявляться одинаковым образом в части влияния на функциональные процессы живой клетки. Максимальный негативный эффект будет наблюдаться в случае возникновения мутаций в последовательности ДНК, несущей информацию о структуре белка. Поэтому задача определения вероятности возникновения критичной мутации должна учитывать вероятность попадания в кодирующую область ДНК.

Геномная ДНК любого организма включает гены (непосредственно несут информацию о структуре белков или РНК) и межгенные последовательности ДНК, включающие регуляторные участки, мобильные генетические

элементы, и ДНК с неизвестной функцией. С эволюцией, размер межгенной ДНК возрастает на порядки. Если у кишечной палочки она составляет лишь 5% всего генома (3,5 млн нуклеотидов), то у эукариот она может составлять от 50% (у плодовой мушки) до 97% (у человека) [3–5].

Далее, у эукариот гены имеют мозаичную структуру и состоят из кодирующих и некодирующих области, называемых экзонами и интронами, соответственно. Оба типа последовательностей транскрибируются в пре-мРНК, но в то время как экзоны непосредственно составляют матричную мРНК и несут информацию о структуре белков, интроны вырезаются сразу после транскрипции в ходе сплайсинга [6]. Количество интронов неравномерно распределено между видами и возрастает с эволюцией [7,8]. Так, например, 287 интронов приходится на весь геном пекарских дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*) [9], 4760 у дрожжей *Schizosaccharomyces* и их количество достигает ~ 38 000 и ~ 140 000 в геномах плодовой мушки дрозофилы и человека, соответственно [10]. Вместе с их количеством, также и возрастает и их размер, который увеличивается в 10 раз.

И, наконец, генетический код имеет избыточность кодирования. Так, замена третьего нуклеотида в триplete не всегда приводит к замене аминокислоты. Наиболее чувствительные мутации, которые приводят к сдвигу рамки считывания и образования стоп-кодона. Трансляция обычно заканчивается, когда рибосома достигает нонсенс (или стоп) кодонов в конце кодирующей мРНК. Нонсенс-кодон, который расположен выше по течению от истинного может привести к преждевременной терминации трансляции и, таким образом, называется преждевременным терминирующим кодоном (ПТК) [11].

Таким образом, задача определения устойчивости ДНК к мутациям сводится к определению вероятности изменения триплетного генетического кода в кодирующей области ДНК и нарушения трехмерной структуры ее