

**Конвейер программ для анализа потенциальных эффектов
однонуклеотидных полиморфизмов на сайты связывания транскрипционных
факторов и его тестирование на примере полиморфизмов в регуляторных
районах гена *BDNF*, ассоциированного с ожирением**

Научный руководитель – Игнатьева Елена Васильевна

Матророва Екатерина Алексеевна

Студент (магистр)

Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,

Новосибирск, Россия

E-mail: misskatie@yandex.ru

Эксперименты по полногеномному анализу ассоциаций показывают, что примерно 90% нуклеотидных замен, связанных с заболеваниями, расположены в некодирующих районах генов, причем около 40% приходится на регуляторные районы [2]. При этом молекулярно-генетические механизмы влияния выявленных полиморфизмов на развитие патологий изучены крайне недостаточно.

Для того чтобы оценить потенциальные эффекты однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) на сайты связывания транскрипционных факторов (ССТФ), нами был разработан программный конвейер. Он представляет собой два оригинальных скрипта на языке Python, интегрирующих и анализирующих информацию, полученную из программ UCSC Variant Annotation Integrator и PERFECTOS-APE, а также баз данных dbSNP, Ensembl и HOCOMOCO. На выходе конвейер выдает информацию о влиянии замены нуклеотида на сходство участка ДНК с ССТФ, о позиции ОНП в геноме и относительно старта транскрипции гена, о транскрипционном факторе, а также величину p-value, характеризующую сходство пар сайтов с матрицей и их отношение, и ряд других данных.

Программный конвейер был протестирован на наборах полиморфизмов, локализованных в регуляторных районах гена *BDNF*, мутации которого связаны с моногенными формами ожирения. Первый набор включал ОНП, находящиеся у европейской популяции в неравновесии по сцеплению ($r^2 > 0.6$) с полиморфизмом rs11030104, ассоциированным с ожирением [1]. Вторым набором ОНП являлась контрольная выборка и включала полиморфизмы, находящиеся в окрестностях rs11030104 и имеющие частоту минорного аллеля больше 0.01. Анализ обеих выборок показал, что нуклеотидные замены оказывают как положительные, так и отрицательные эффекты на сходство ССТФ с матрицами. Было произведено сравнение наборов транскрипционных факторов, соответствующих предсказанному ССТФ, для двух выборок, и были выявлены достоверные различия в представленности транскрипционных факторов из двух классов ДНК-связывающих доменов. Кроме того, была проведена функциональная аннотация наборов транскрипционных факторов.

Источники и литература

- 1) Locke A.E. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology // Nature. 2015. No 518. С. 197-206.
- 2) Maurano M.T. et al. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA // Science. 2012. No 337. С. 1190-1195.