



Мутационные подписи в бактериальных геномах

Mutational Signatures in Bacterial Genomes

Arina Kolotova, Anna Kaznadzey, Sofya Garushyants

Abstract

One of the most common types of mutation are single nucleotide polymorphisms (SNP). In cancer cells, such mutations often occur within a certain context (usually two closest neighbors are considered). These patterns are called mutation signatures. The type of mutation signature can indicate the type of mechanism causing the mutation process.

Mutation signatures have not been analyzed in bacterial genomes, and it was not clear whether mutation contexts form any patterns. Our goal was to analyze the SNP contexts in the hypermutator strains of *Escherichia coli* and in wild strains of *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae*, detect compare mutation signatures.

We selected 6 hypermutator lines from the *E. coli* laboratory strain REL606, obtained in the long-term evolutionary experiment of Richard Lenski, with three types of defects in genes responsible for DNA reparation. We observed two types of mutation signatures; the first one linked with disruptions in genes of the Mismatch Repair system (MMR; genes *mutS* and *uvrD*), and the second with inactivated *mutT* gene. Mutation signatures in the wild strains in *E. coli* and *V. cholerae* also pointed to the defects in the work of the MMR system.

We also for the first time demonstrated asymmetry in mutational signatures in the leading and lagging strands in all hypermutator strains with the MMR system defects. No asymmetry was observed in the wild strains of *E. coli* and *V. cholerae* and in the hypermutators with *mutT* defects.

Однонуклеотидные замены (SNP) - один из самых распространенных типов мутации. Для раковых клеток показано, что определенные типы SNP часто встречаются в определенных контекстах (обычно рассматриваются два ближайших нуклеотида). Такие закономерности называются мутационными подписями. Тип подписи может говорить о природе мутационного механизма.

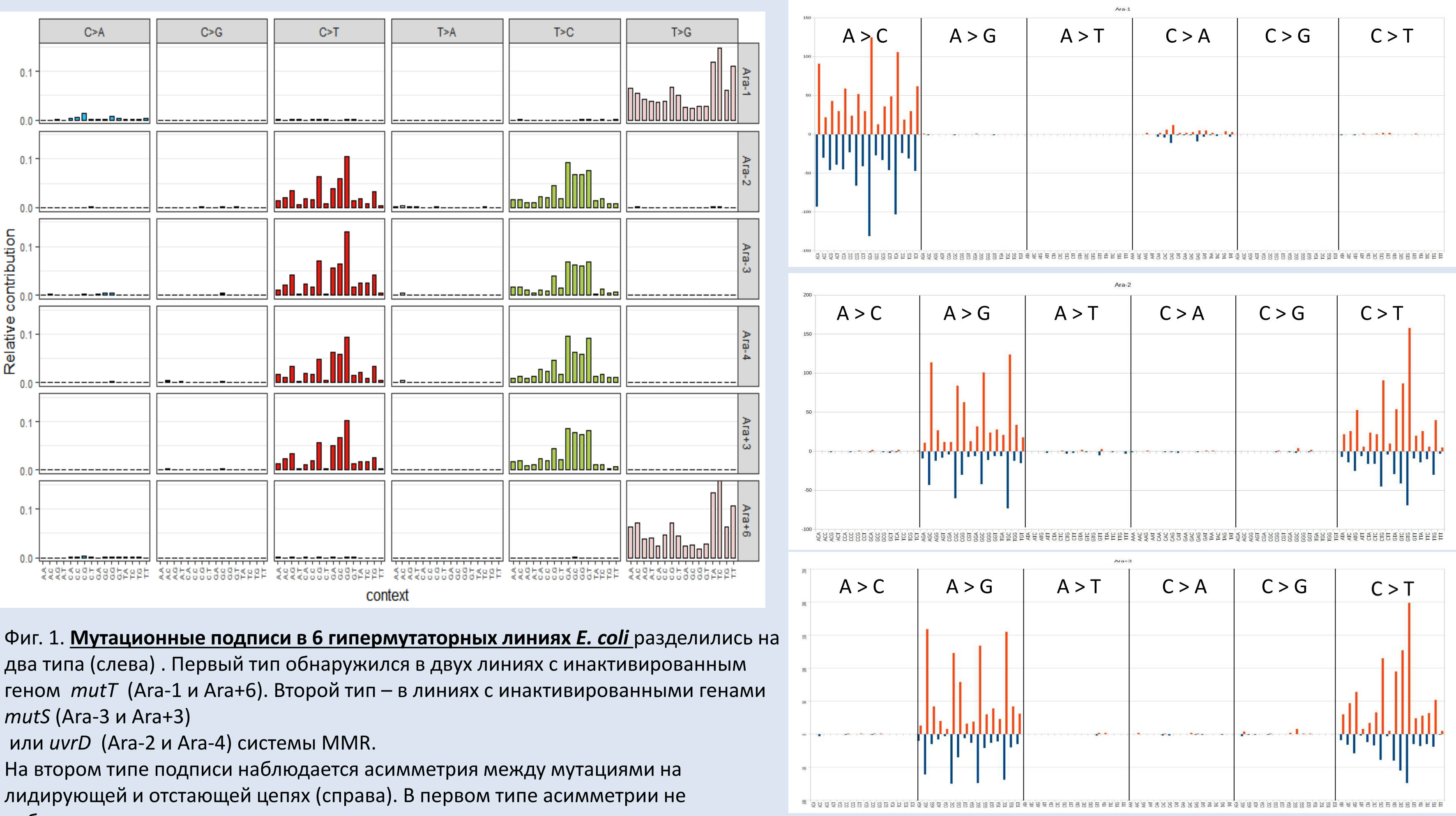
Целью нашей работы было проанализировать контексты SNP в гипермутаторных штаммах *Escherichia coli*, а также в диких штаммах *Escherichia coli* и *Vibrio cholerae*, выявить и сравнить их мутационные подписи. Мы обнаружили два типа мутационных подписей, один из которых был связан с инактивацией генов системы Mismatch Repair (MMR; гены *mutS* и *uvrD*), а второй - с инактивацией гена *mutT*. Характер мутационных подписей в диких штаммах *E. coli* и *V. cholerae* также указывал на нарушения работы системы MMR.

Кроме того, впервые была показана асимметрия мутационных подписей в лидирующей и отстающей цепях для всех гипермутаторов с нарушениями системы MMR у бактерий. В диких штаммах *E. coli* и *V. cholerae* и в гипермутаторах с нарушениями *mutT* асимметрии не наблюдалось.

MutT	Ara-1, Ara+6	Nucleoside triphosphatase (not part of the MMR system); specific to A-T→C-G transversions
MutS	Ara-3, Ara+3	Part of the MMR system (recognizes mismatches and binds DNA)
UvrD	Ara-2, Ara-4	Part of the MMR system (DNA helicase II)

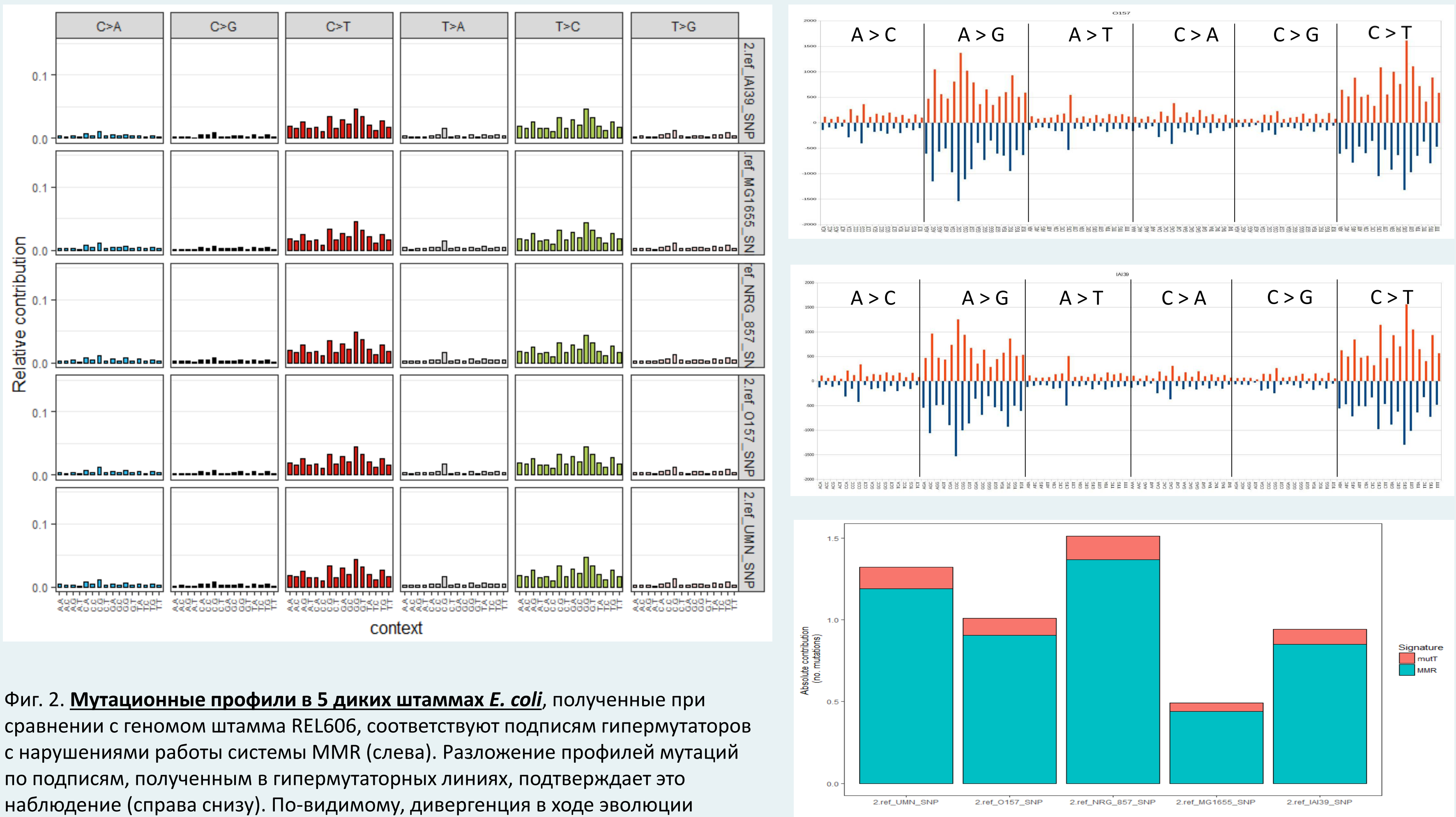
Methods:

1. Python tools developed *ad hoc*
2. Genome alignment was done with MAUVE
3. MutationalPatterns R-package



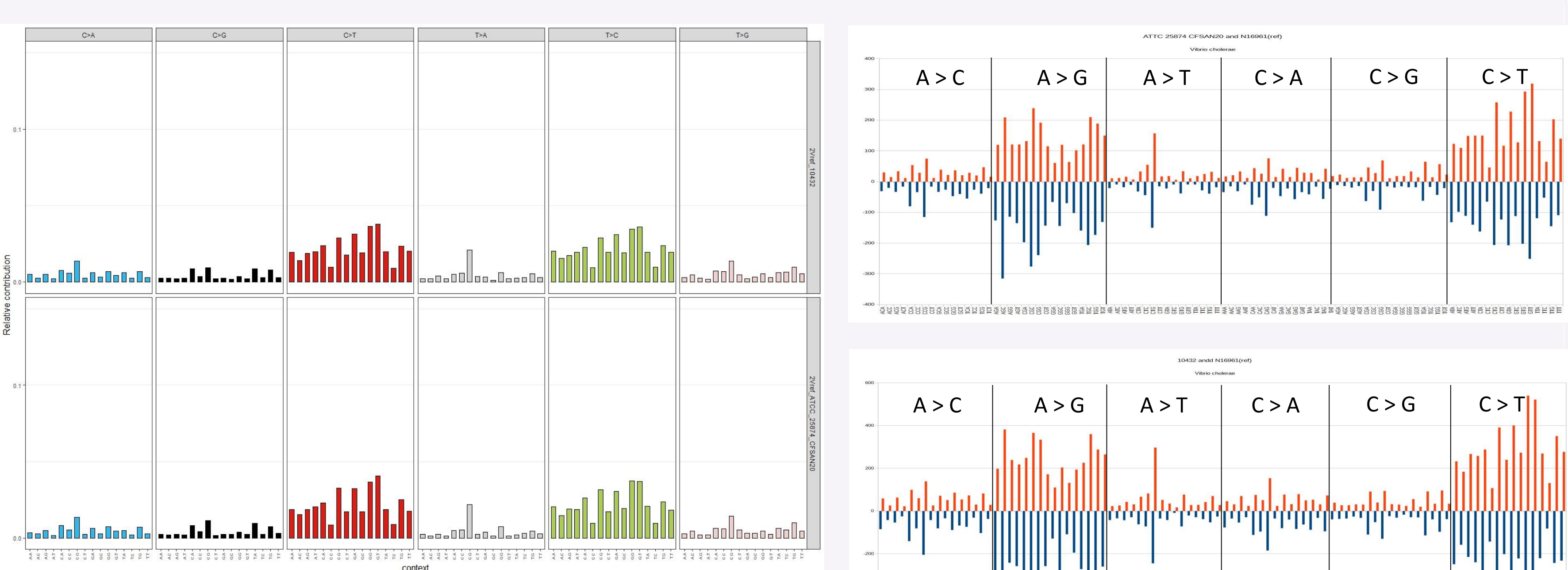
Фиг. 1. Мутационные подписи в 6 гипермутаторных линиях *E. coli* разделились на два типа (слева). Первый тип обнаружился в двух линиях с инактивированным геном *mutT* (Ara-1 и Ara+6). Второй тип – в линиях с инактивированными генами *mutS* (Ara-3 и Ara+3) или *uvrD* (Ara-2 и Ara-4) системы MMR. На втором типе подписи наблюдается асимметрия между мутациями на лидирующей и отстающей цепях (справа). В первом типе асимметрии не наблюдается.

Fig. 1. Mutation signatures in six hypermutator lines of *E. coli* are divided into two types (left). The first type is found in two strains with inactivated *mutT* gene (Ara-1 and Ara+6). The second type is found in lines with inactivated *mutS* (Ara-3 and Ara+3) or *uvrD* (Ara-2 and Ara-4) genes of the MMR system. Asymmetry of mutations on the leading and lagging strands is shown for the second type of signature. It is not present in the first type of signature.



Фиг. 2. Мутационные профили в 5 диких штаммах *E. coli*, полученные при сравнении с геномом штамма REL606, соответствуют подписям гипермутаторов с нарушениями работы системы MMR (слева). Разложение профилей мутаций по подписям, полученным в гипермутаторных линиях, подтверждает это наблюдение (справа снизу). По-видимому, дивергенция в ходе эволюции происходит именно с помощью этого механизма. При этом асимметрии мутаций по разным цепям ДНК в диких штаммах не наблюдается (справа сверху)

Fig. 2. Mutational profiles in five wild strains of *E. coli*, obtained by comparison with the REL606 strain, match the mutation signatures from the hypermutator lines with disrupted MMR system (left). Factorization of these profiles by signatures obtained in the hypermutator lines confirms this observation (bottom right). It seems that MMR dysfunction is the mechanism underlying divergence processes during the evolution. Strand asymmetry was not observed for the wild strain mutation profiles (top right)



Фиг. 3. Мутационные профили в 2 диких штаммах *Vibrio cholerae* также соответствуют подписям гипермутаторов с нарушениями работы системы MMR (слева). Асимметрии мутаций по разным цепям ДНК в данном случае также не наблюдается (справа)

Fig. 3. Mutation profiles in two wild strains of *Vibrio cholerae* also match the mutation signatures of the hypermutator strains with disrupted MMR systems (left). Strand asymmetry in mutational profiles was not observed in this case either (right)

