



Курсовая работа



Анализ возможной функциональной гомологии генов Oxr1 и Ncoa7 в раннем развитии эмбриона

Выполнила:

Лаврентьева Кристина Александровна, 10 Н

Научный руководитель:

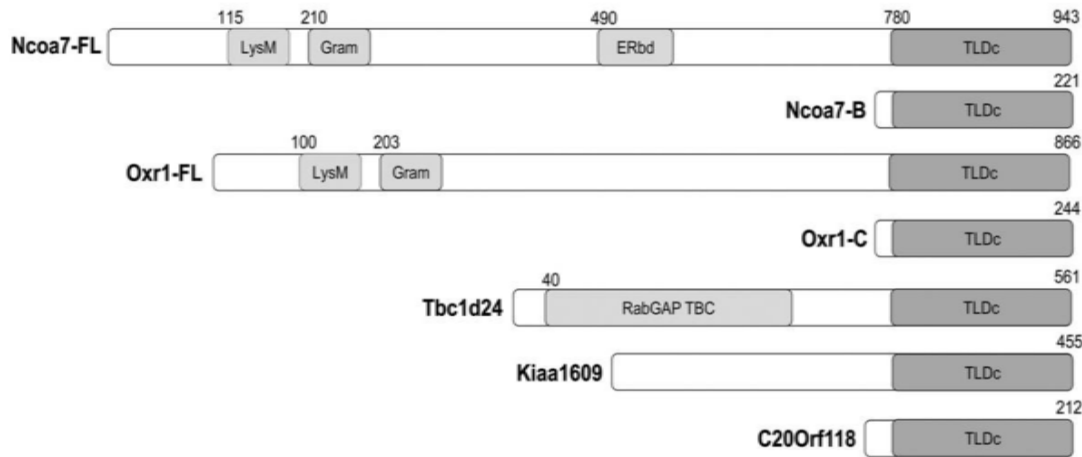
Свистунова Дарья Михайловна

аспирант Оксфордского Университета

Москва,
май 2019

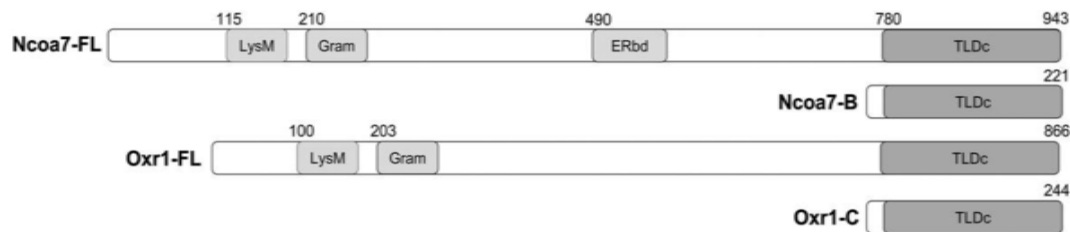
Белковое семейство TLDc

- Все белки обладают защитной функцией против ОС
- Oxr1, Ncoa7 и Tbc1d24 экспрессируются в мозге на высоком уровне
- OXR1 индуцируется у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом
- Отсутствие короткой изоформы OXR1 приводит к специфическим нарушениям речи
- Мутации в TBC1D24 связаны с эпилепсией, глухотой, синдромом DOORS у человека
- Мутация в NCOA7 была описана у пациента с аутизмом



(Finelli et al., 2016)

Ncoa7 и Oxr1



Oxr1:

- регуляция уровней экспрессии некоторых антиоксидантных ферментов
- регуляция активности пероксиредоксина 2
- регуляция активности глюкозо-6-фосфат изомеразы
- участвует в ответе на кишечную бактериальную инфекцию у насекомых

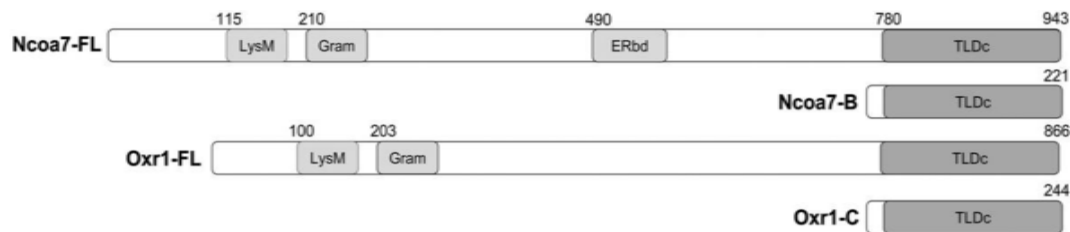
Отсутствие Oxr1 вызывает нейродегенерацию у мыши, гибель нейронов в мозжечке, смерть на 24-26 день жизни

Ncoa7:

- коактиватор транскрипционной активности рецептора эстрогена путем связывания с ядерными мишенями
- короткая изоформа Ncoa7 участвует в воспалительном ответе

Нокаут Ncoa7 не приводит к проблемам и необычному фенотипу у мышей

Ncoa7 и Oxr1



Oxr1:

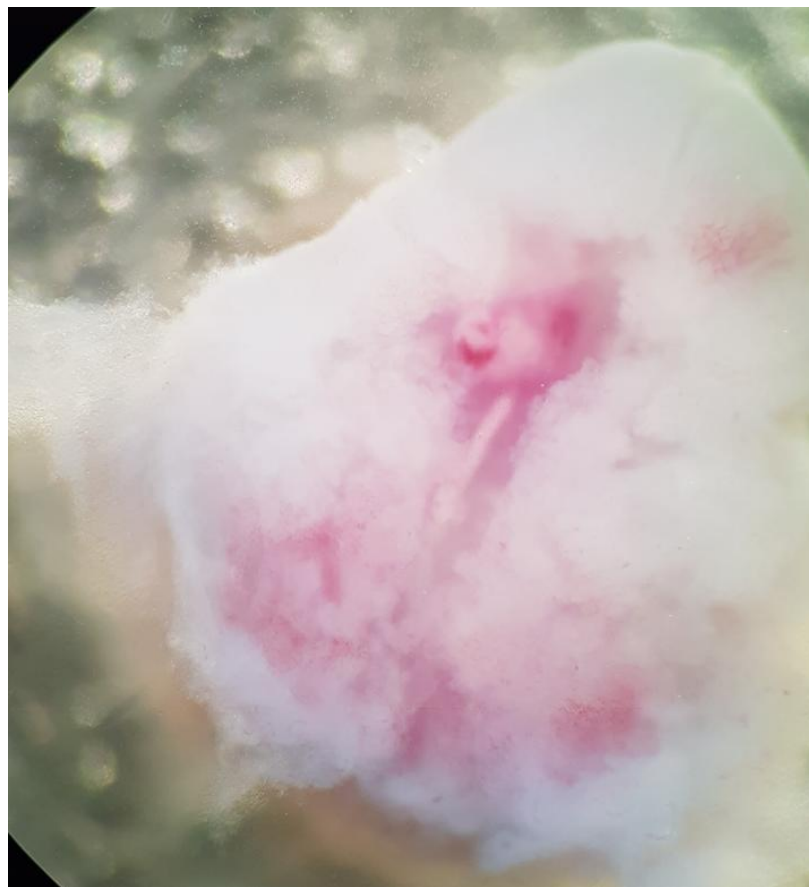
- регуляция уровней экспрессии некоторых антиоксидантных ферментов
- регуляция активности пероксиредоксина 2
- регуляция активности глюкозо-6-фосфат изомеразы
- участвует в ответе на кишечную бактериальную инфекцию у насекомых

Отсутствие Oxr1 вызывает нейродегенерацию у мыши, гибель нейронов в мозжечке, смерть на 24-26 день жизни

Ncoa7:

- коактиватор транскрипционной активности рецептора эстрогена путем связывания с ядерными мишенями
- короткая изоформа Ncoa7 участвует в воспалительном ответе

Нокаут Ncoa7 не приводит к проблемам и необычному фенотипу у мышей



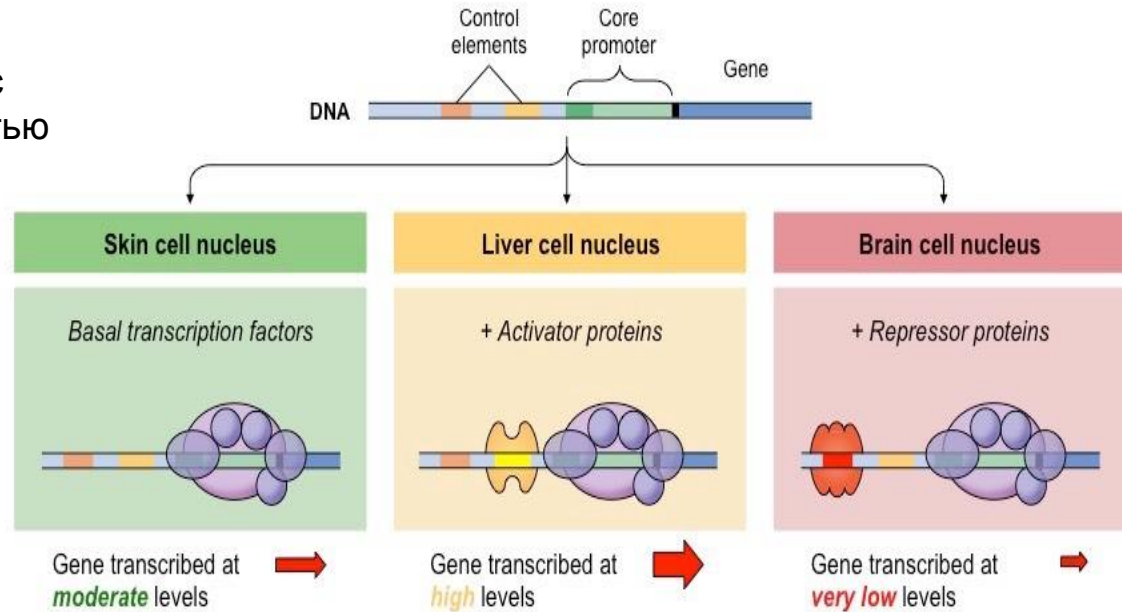
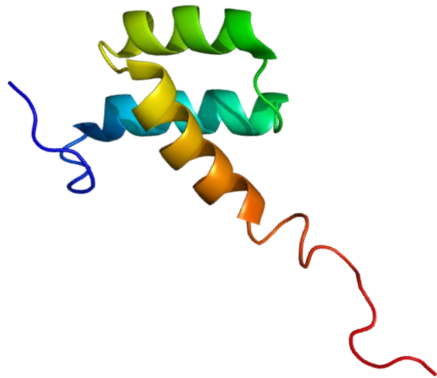
Цель: изучение возможной функциональной консервативности генов Oxr1 и Ncoa7 в развитии эмбриона путем анализа транскрипционных факторов, участвующих в их экспрессии

Задачи:

- получение последовательности промоторной области генов из Genome Browser
- предсказание транскрипционных факторов с помощью сервиса alggen
- анализ роли предсказанных транскрипционных факторов в различных клеточных и биологических процессах

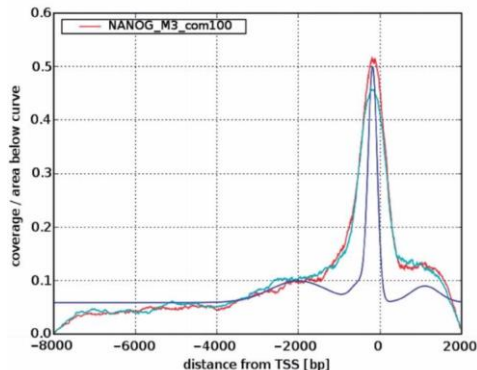
Транскрипционные факторы

- Факторы транскрипции - это белки, которые контролируют транскрипцию путем связывания с определенной последовательностью ДНК, тем самым регулируя экспрессию генов.

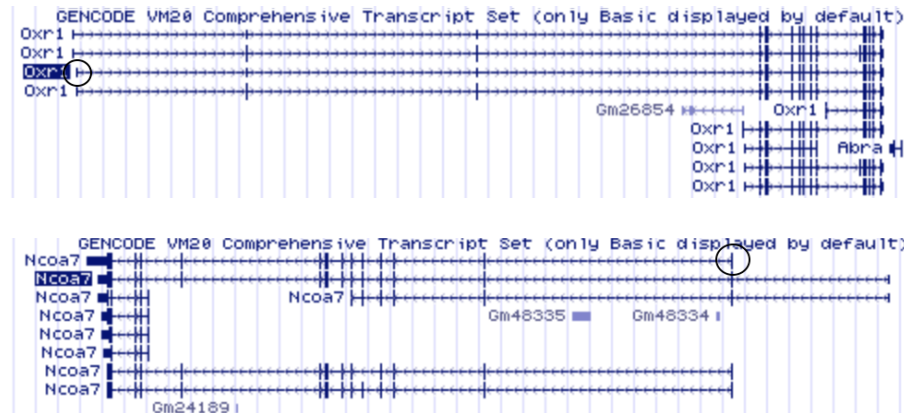


Предсказание транскрипционных факторов с помощью alggen

Последовательности промоторов генов Oxr1 и Ncoa7 были получены с помощью сервиса Genome Browser, пользуясь сборкой мышиного генома mm10.



(Koudritsky and Domany, 2008)



Для анализа был взят участок промотора длиной 1000 н.п. вверх от точки начала транскрипции, так как большинство сайтов связывания транскрипционных факторов находятся в этой области

Предсказание транскрипционных факторов с помощью PROMO

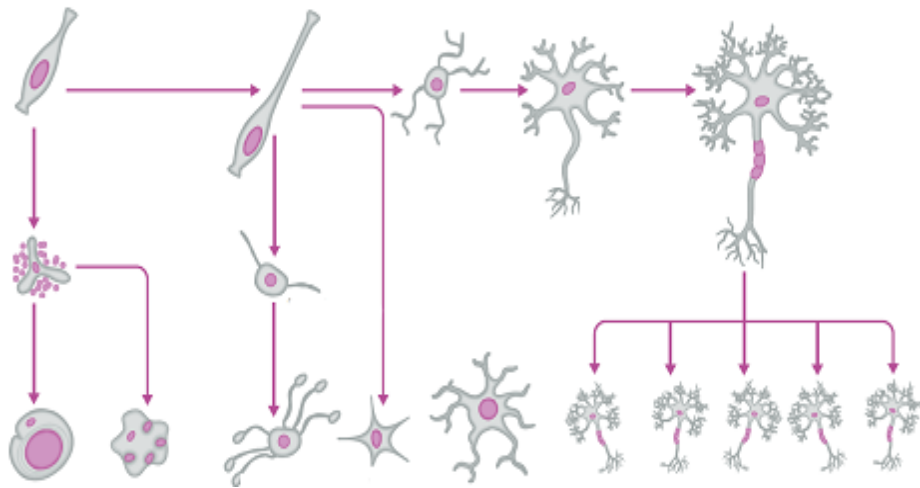
Транскрипционные факторы, взаимодействующие с промоторами генов *Oxr1* и *Ncoa7* были предсказаны с помощью сервиса *alggen* (PROMO). Предсказание делается на основе сравнения матриц сайтов узнавания транскрипционных факторов с интересующей нас последовательностью.

- Всего было предсказано 38 факторов для *Oxr1* и 40 для *Ncoa7*
- Среди них, 25 факторов были предсказаны для обоих генов

Многие из этих факторов играют важные роли в регуляции процессов в различных тканях и органах: *Myod1* и *Myogenin* важны для развития и функционирования мышечной ткани, комплекс *Bmal1:Clock* играет ключевую роль в регуляции циркадных ритмов, а *NF- μ NR* участвует в дифференцировке нейронов

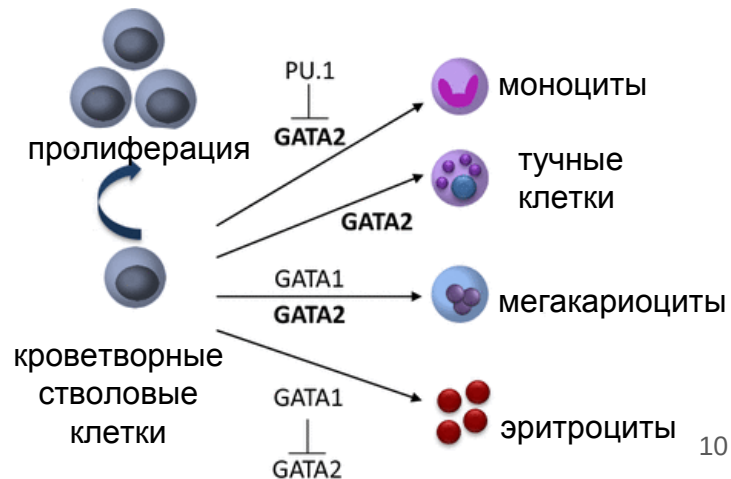
Oxr1	Ncoa7
Общие ТФ	
C/EBP α , C/EBP β , COE1, c-Fos, GATA-2 GR, HES1, HNF-3, HOXA5, c-Jun, JunD, MYOD1, Myogenin, NF-1, NF-AT4, NF- κ B, PAX5, POU2F1a, c-Rel, RelA, STAT1, TCF-1(P), TCF-2, USF-1, YY1	
Уникальные ТФ	
AhR, Bmal1, Clock, DEC2, E2F-1, Hnf3b, JunB, LyF-1, MTF1, Nkx2-1, PU.1, SP1, TAL1	CP2, GATA-1, HNF-6, NF- μ NR, POU2F1b, POU2F1c, POU2F2, POU3F1, POU5F1, SRF, TFE3-S

Предсказание биологических процессов с помощью Gene Ontology



Большинство процессов оказались схожи. Наиболее интересным оказалось, что оба гена в мозге отвечают за дифференцировку нейронов и глиальных клеток, в крови за гемопоэз и созревание клеток крови.

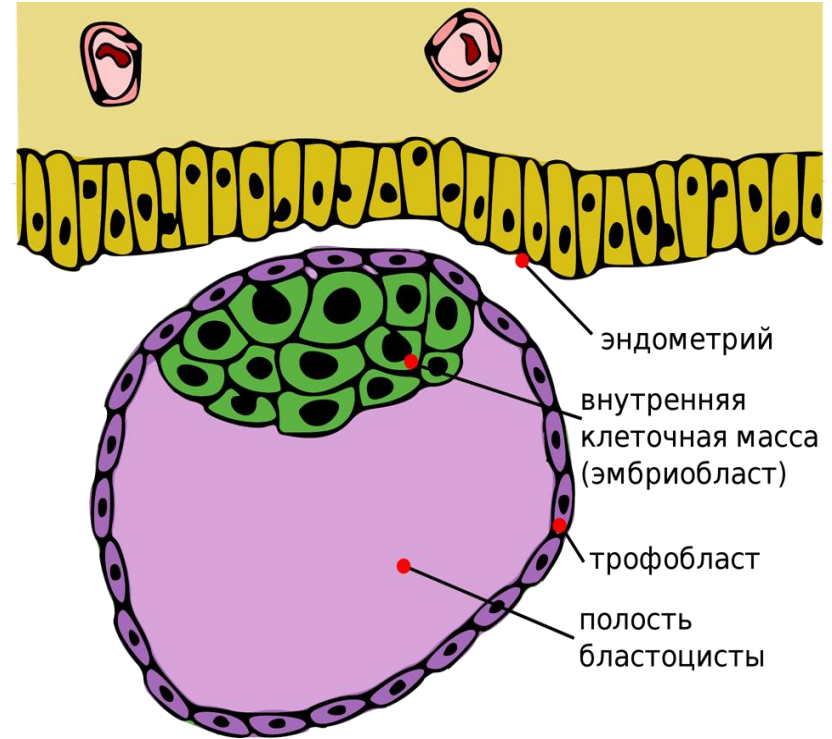
Процессы, в которые вовлечены полученные транскрипционные факторы, мы предсказывали с помощью сервиса Gene Ontology. Полученные функции для каждого из генов охватывают регуляцию процессов широкого спектра органов.



Роль Ncoa7 и Oxr1 в раннем эмбриогенезе

Для обоих генов было предсказано участие в развитии плаценты и в дифференцировке трофэктодермальных и стволовых клеток.

Трофэктодерма дает начало части будущей плаценты, обеспечивает питательные вещества для эмбриона и участвует в имплантации.



Выводы:

- Было предсказано, что экспрессия генов Oxr1 и Ncoa7 регулируется сходными транскрипционными факторами.
- Предсказано, что оба гена вовлечены в различные процессы по всему организму, многие из которых совпали.
- По результатам анализа общих функций было обнаружено, что Oxr1 и Ncoa7 участвуют в процессах на ранних стадиях развития эмбриона, что, возможно, объясняет летальность зародыша при отсутствии обоих генов.

Спасибо за внимание!

Список литературы

- CHEN, X. S., READER, R. H., HOISCHEN, A., VELTMAN, J. A., SIMPSON, N. H., FRANCK, C., NEWBURY, D. F. & FISHER, S. E. 2017. Next-generation DNA sequencing identifies novel gene variants and pathways involved in specific language impairment. *Sci Rep*, 7, 46105.
- FINELLI, M. J., SANCHEZ-PULIDO, L., LIU, K. X., DAVIES, K. E. & OLIVER, P. L. 2016. The Evolutionarily Conserved Tre2/Bub2/Cdc16 (TBC), Lysin Motif (LysM), Domain Catalytic (TLDC) Domain Is Neuroprotective against Oxidative Stress. *J Biol Chem*, 291, 2751-63.
- FINELLI, M. J., PARAMO, T., PIRES, E., RYAN, B. J., WADE-MARTINS, R., BIGGIN, P. C., MCCULLAGH, J. & OLIVER, P. L. 2018b. Oxidation Resistance 1 Modulates Glycolytic Pathways in the Cerebellum via an Interaction with Glucose-6-Phosphate Isomerase. *Mol Neurobiol*.
- KOJIMA, Y., TAM, O. H. & TAM, P. P. 2014. Timing of developmental events in the early mouse embryo. *Semin Cell Dev Biol*, 34, 65-75.
- KOUDRITSKY, M. & DOMANY, E. 2008. Positional distribution of human transcription factor binding sites. *Nucleic Acids Res*, 36, 6795-805.
- OLIVER, P. L., FINELLI, M. J., EDWARDS, B., BITOUN, E., BUTTS, D. L., BECKER, E. B., CHEESEMAN, M. T., DAVIES, B. & DAVIES, K. E. 2011. Oxr1 is essential for protection against oxidative stress-induced neurodegeneration. *PLoS Genet*, 7, e1002338.
- SHAO, W., HALACHMI, S. & BROWN, M. 2002. ERAP140, a conserved tissue-specific nuclear receptor coactivator. *Mol Cell Biol*, 22, 3358-72.
- SVISTUNOVA, D. M., SIMON, J. N., REMBEZA, E., CRABTREE, M., YUE, W. W., OLIVER, P. L. & FINELLI, M. J. 2018. Oxidation resistance 1 regulates post-translational modifications of peroxiredoxin 2 in the cerebellum. *Free Radic Biol Med*, 130, 151-162.
- YU, L., CROZE, E., YAMAGUCHI, K. D., TRAN, T., REDER, A. T., LITVAK, V. & VOLKERT, M. R. 2015. Induction of a unique isoform of the NCOA7 oxidation resistance gene by interferon beta-1b. *J Interferon Cytokine Res*, 35, 186-99.