

Эволюционно консервативные по синтении гены и нейродегенеративные патологии

Скобель О.И.*, Глазко В.И., Глазко Т.Т., Косовский Г.Ю.

Научно-исследовательский институт пушного звероводства и кролиководства

им. В.А. Афанасьева, Московская область, Раменский район, Россия

* skobelolga@gmail.com

Ключевые слова: *kcne2; gart; tmem50b; il10rb; ifnar2; urb1; grik1; usp16; ltn1; cyyr1; app; jam2*; синтения; микроРНК; регуляторные сети

Мотивация и цель: Изучение консервативности межвидовой синтении является важной основой для проведения геномных исследований, необходимо для понимания функциональных особенностей, входящих в консервативный синтениальный блок генов, а также широко используется для анализа путей эволюционной дивергенции различных организмов [1, 2]. Ранее в наших исследованиях выявлено 12 генов (*kcne2, gart, tmem50b, il10rb, ifnar2, urb1, grik1, usp16, ltn1, cyyr1, app, jam2*), несущих продукт рекомбинации между двумя мобильными элементами (BovB и ERV) с участками гомологии к различным микроРНК и характеризующимися высокой эволюционной консервативностью синтении у млекопитающих, начиная с утконоса [3]. У человека блок этих генов локализован в хромосоме 21, трисомия которой приводит к нейродегенеративному заболеванию – синдрому Дауна. Для того чтобы выяснить возможные функциональные связи, ассоциированные с эволюционной консервативностью синтении этих генов, выполнен анализ *in silico* специфических функциональных особенностей их экспрессии.

Методы и алгоритмы: Информация об исследуемых структурных генах и их локализации в геномах различных видов получена из международной базы данных GenBank. Для построения сети известного и предсказанного взаимодействия использовали ресурсы GeneMANIA, а также STRING ver. 12.0. Анализ функциональной аннотации выполнен с помощью веб-сервиса DAVID, с использованием GOA, InterPro, KEGG, SMART, UniProt. Проанализированы литературные источники, индексируемые в международных базах данных Web of Science, Scopus, Pubmed.

Результаты: Изучаемые структурные гены являются частью одной сети, чья биологическая значимость нуждается в дальнейшем исследовании. Оказалось, что их экспрессия не тканеспецифична. Белки, кодируемые этими генами, участвуют в фундаментальных биологических процессах жизнеобеспечения клеток, таких как пуриновый синтез, белковый синтез, межклеточные взаимодействия, ионная возбудимость клеток (калиевые каналы), воспалительные и антиоксидантные процессы. Перечисленные функции полигенны, соответствующие геномные элементы разбросаны по разным хромосомам, повышенная или пониженная индивидуальная экспрессия отдельных генов из блока 12 синтениальных генов обнаруживается в ряде опухолей, например, молочной железы, печени. Тем не менее изменения экспрессии последних наблюдается у всех 12 генов при таких нейродегенеративных патологиях, как болезнь Альцгеймера и синдром Дауна [4]. Полученные результаты подтверждают имеющиеся данные о том, что в эволю-

ционно консервативных по генетическому сцеплению блоках повышена плотность генов, вовлеченных в формирование анатомических характеристик и развитие центральной нервной системы [5]. С функциональной точки зрения эти гены подразделяются на следующие группы: угнетение клеточного деления и клеточного обновления, пониженная возбудимость клеток, повышение риска воспалительных реакций и окислительного стресса, нарушения межклеточных взаимодействий. Тесная функциональная связь выявлена между нарушением возбудимости клеток и белка предшественника амилоида (APP и белок калиевого канала – KCNE2; APP и уменьшение утилизации глутамата и увеличение окислительного стресса – GRIK1; изменения активности путей синтеза пуринов – GART; выброс цитокинов – IFNAR2 и IL10RB), ускорения старения клеток (USP16), дефектов белкового синтеза (проверка качества рибосом – LTN1 и дефектные рибосомы – URB1), межклеточных взаимодействий (APP; плотные межклеточные контакты – JAM2; транспортировка и формирование эндо- и экзосом – CYR1 и TMEM50B).

Выводы: По-видимому, именно взаимосвязями между нарушением межклеточных взаимодействий, старением и деградацией клеток может объясняться эволюционная консервативность синтении рассмотренных генов и присутствие в них одинаковых элементов регуляторной сети – определенных микроРНК, вносящих возможность синхронизированной коррекции их экспрессии.

Финансирование: Исследование поддержано Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (№ 075-00503-24-01).

Evolutionarily conserved genes by synteny and neurodegenerative pathologies

Skobel O.I.*, Glazko V.I., Glazko T.T., Kosovsky G.Yu.

Afanas'ev Research Institute of Fur – Bearing Animal Breeding and Rabbit Breeding, Moscow region, Ramensky district, Russia

* skobelolga@gmail.com

Key words: *kcne2; gart; tmem50b; il10rb; ifnar2; urb1; grik1; usp16; ltn1; cyr1; app; jam2; synteny; microRNA; regulatory networks*

Motivation and Aim: In addition to serving as a crucial foundation for genomic research, the study of interspecific synteny conservation is also extensively used to examine the evolutionary divergence pathways in various organisms and to comprehend the functional characteristics of the genes contained in the conserved synteny block [1, 2]. In our previous studies, we identified twelve genes – *kcne2, gart, tmem50b, il10rb, ifnar2, urb1, grik1, usp16, ltn1, cyr1, app, and jam2* – carrying a recombination product between two transposons – BovB and ERV – with homology sites to distinct microRNAs [3]. These genes form a highly evolutionary-conserved synteny block in mammals. This block is located on chromosome 21 in *Homo sapiens*, the trisomy of which causes neurodegenerative diseases such as Down syndrome. Analyzing *in silico* the distinct functional aspects of these genes' expression allowed us to piece together their potential functional connections that could explain the evolutionary conservatism of their synteny.

Methods and Algorithms: Information on the studied structural genes and their localization in the genomes of different species was obtained from the GenBank

database. To construct the network of known and predicted interactions, we used the GeneMANIA prediction server as well as STRING (version 12.0). Functional annotation analysis was performed with the DAVID resource system using GOA, InterPro, KEGG, SMART, and UniProt. Literature sources from the Web of Science, Scopus, and Pubmed were analyzed.

Results: The structural genes studied are part of the same network, the biological significance of which needs to be further investigated. It has been shown that their expression is not tissue-specific. These genes encode proteins that are involved in fundamental biological processes of cell life support, such as purine synthesis, protein synthesis, intercellular interactions, ionic excitability of cells (potassium channels), and inflammatory and antioxidant processes. The listed functions are polygenic, and the associated genomic elements are dispersed across different chromosomes. Increased or decreased individual expression of individual genes from the block of 12 syntenic genes is found in a number of tumors, e.g., breast and liver. However, changes in the expression of all 12 genes are observed in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Down syndrome [4]. The results obtained support existing data that the density of genes involved in anatomical and central nervous system development is increased in evolutionarily conserved genetic linkage blocks [5]. Functionally, these genes are classified into the following groups: inhibition of cell division and renewal, reduced cell excitability, increased risk of inflammation and oxidative stress, and impaired intercellular interactions. A close functional relationship has been found between impaired cell excitability and amyloid precursor protein (APP and potassium channel protein – KCNE2; APP and decreased glutamate utilization and increased oxidative stress – GRIK1; changes in purine synthesis pathway activity – GART; cytokine release – IFNAR2 and IL10RB), accelerated cell aging (USP16), defects in protein synthesis (ribosome quality control – LTN1 and defective ribosomes – URB1), intercellular interactions (APP; tight intercellular contacts – JAM2; transport and formation of endo- and exosomes – CYR1 and TMEM50B).

Conclusion: Apparently, it is the link between the disruption of intercellular interactions, aging, and cell degradation that can explain the evolutionary conservatism of the synteny of the genes studied and the presence in them of the same elements of the regulatory network – certain microRNAs that allow the synchronized correction of their expression.

Funding: The study is supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (No. 075-00503-24-01).

Список литературы/References

1. Ghiurcuta C.G., Moret B.M.E. Evaluating synteny for improved comparative studies. *Bioinformatics*. 2014;30(12):i9-i18. doi 10.1093/bioinformatics/btu259
2. Simakov O., Marlétaz F., Yue J.X. et al. Deeply conserved synteny resolves early events in vertebrate evolution. *Nat Ecol Evol*. 2020;4(6):820-830. doi 10.1038/s41559-020-1156-z
3. Скобель В.И., Глазко Г.Ю., Косовский Т.Т., Глазко О.И. Рекомбинации между мобильными генетическими элементами как источник микроРНК. *Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии*. 2017;4:70-98. doi 10.26897/0021-342X-2017-4-70-98 [Skobel O.I., Glazko V.I., Kosovsky G.Yu., Glazko T.T. Recombinations among mobile genetic elements as a source of microRNA. *Izv Timirázevsk s-h akad*. 2017;4:70-98 (in Russian)]
4. Vilardell M., Rasche A., Thormann A. et al. Meta-analysis of heterogeneous Down Syndrome data reveals consistent genome-wide dosage effects related to neurological processes. *BMC Genomics*. 2011;12(1):229. doi:10.1186/1471-2164-12-229
5. Damas J., Corbo M., Kim J. et al. Evolution of the ancestral mammalian karyotype and syntenic regions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119(40):e2209139119. doi 10.1073/pnas.2209139119