Двойники или братья? Генетические основы эволюции клеточных типов врожденной иммунной системы

Симоненкова Света, Уразбаев Димаш, Волченкова Уля, Екатериночкин Пётр, Сильванович Лиза, Дерюженко Макс, Алексей Дорошков

Методы:

Наряду с другими клеточными типами большинство Bilateria имеют клетки врожденной иммунной системы. С помощью построения генных сетей можно проследить эволюцию ключевых драйверов дифференцировки и определить, являются ли морфологически похожие клетки гомологами.

Типы миелоидных клеток крови и реконструированные генные сети их дифференцировки

Homo sapiens

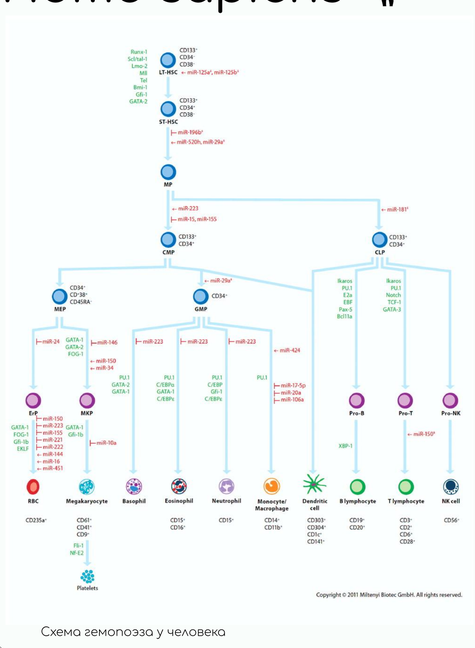
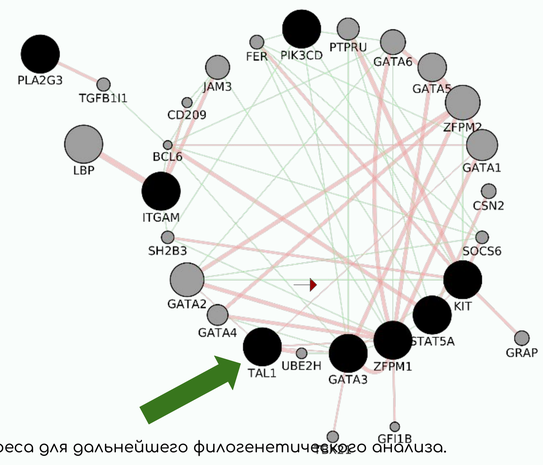


Схема гемопоэза у человека

Генная сеть, реконструированная на основе списка генов, участвующие в дифференциации клеток миелоидного ряда

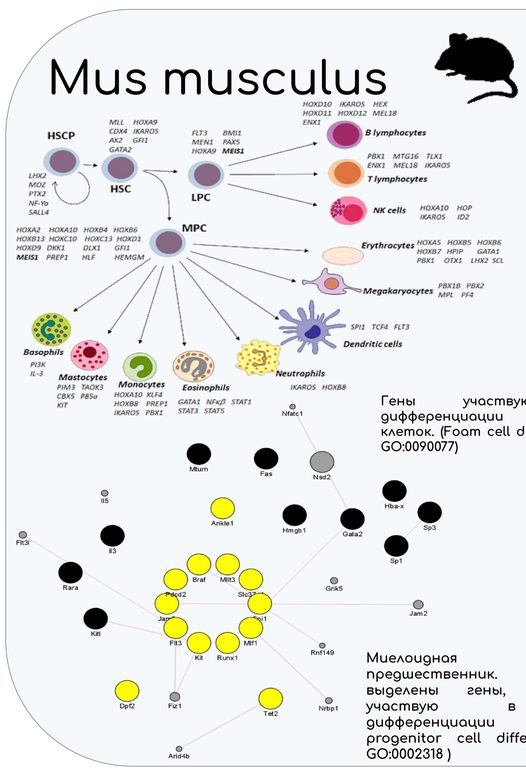


TAL1- ген интереса для дальнейшего филогенетического анализа.

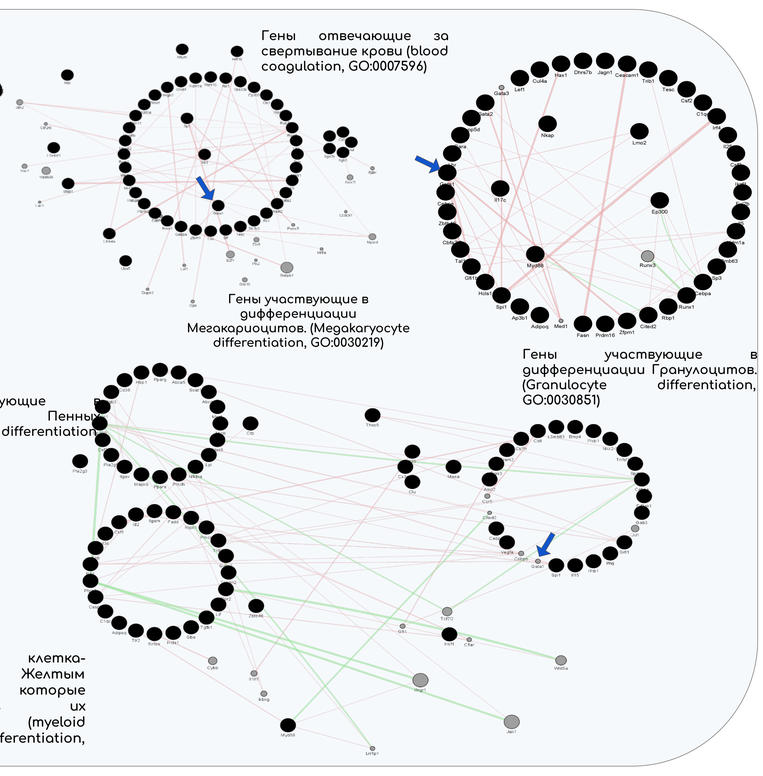
Участвует в генезе злокачественных новообразований кроветворной системы. Он может играть важную роль в дифференцировке кроветворения. Служит положительным регулятором дифференцировки эритроидов (по сходству).

Исходя из реконструкции генных сетей можно сделать вывод, что данный белок широкомасштабно участвует в миелопоэзе и имеет много приоритетных генетических взаимодействий с другими узлами.

Mus musculus



Гены отвечающие за свертывание крови (blood coagulation, GO:0007596)



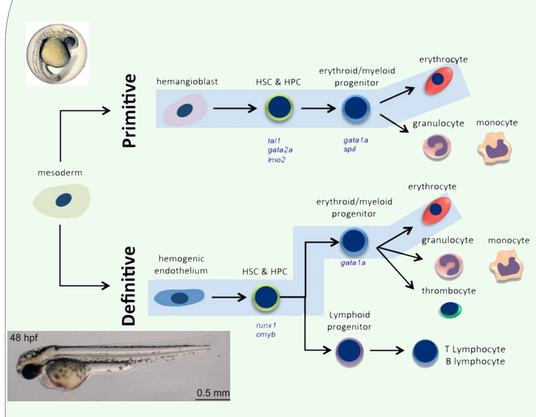
Гены участвующие в дифференциации Мегакариоцитов. (Megakaryocyte differentiation, GO:0030219)

Гены участвующие в дифференциации Гранулоцитов. (Granulocyte differentiation, GO:0030851)

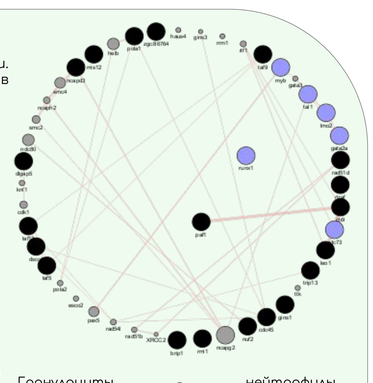
Гены участвующие в дифференциации Пенных клеток. (Foam cell differentiation, GO:0090077)

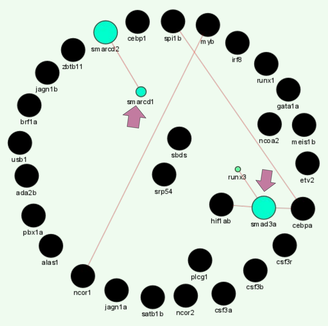
Миелоидная клетка-предшественник. Желтым выделены гены, которые участвую в их дифференциации (myeloid progenitor cell differentiation, GO:0002318)

Danio Rerio



Гемопоэтические (стволовые) клетки. Цветом выделены гены, участвующие в их дифференцировке (myeloid cell differentiation, GO:0002262)

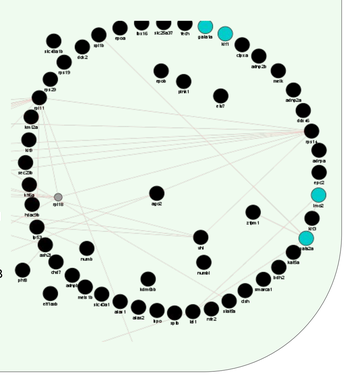




Гранулоциты - нейтрофилы, базофилы/эозинофилы. Цветом выделены гены -дифференциаторы (granulocyte differentiation (GO:0030099)

Две волны кроветворения у рыб: примитивная, или зародышевая, и дефинитивная. Данный организм используют в качестве модели для изучения заболеваний крови, а также поиска лечения от них. Эмбрионы прозрачны, быстро развиваются, многие функции генов сохраняются у мышей и людей, что позволяет исследователям переводить результаты, полученные в исследованиях, в контекст млекопитающих.

Гены-дифференциаторы эритроцитов (erythrocytes differentiation GO:0034101)



На генных сетях отмечены физические взаимодействия генов. Стрелками показаны гены интереса - участвующие в гемопоэзе - по которым проводился анализ на гомологи.

- *runx3* - транскрипционный фактор дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток в зрелые клетки крови
- *smad3a* - транскрипционный модулятор, связан с ростом опухоли
- *smarcd1* и *smarcd2* - кодируют белки семейства SWI/SNF, предположительно регулирующие транскрипцию определенных генов, изменяя структуру хроматина вокруг них

Drosophila melanogaster

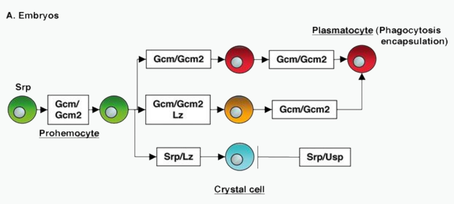
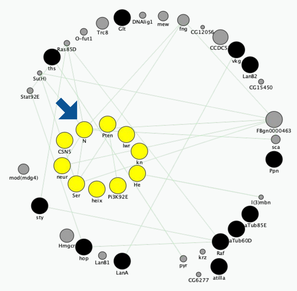


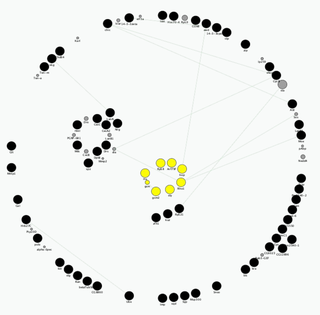
Схема дифференцировки клеточных типов крови в зародыше и личинке Drosophila melanogaster в

Notch (N) - ген интереса для дальнейшего филогенетического анализа.

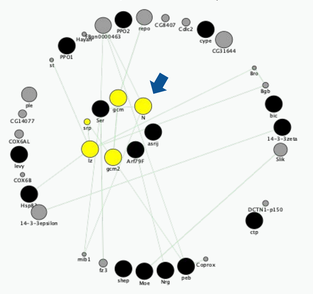
Необходим для нормального развития всей кардиогенной мезодермы (в т.ч. лимф.железы). Участвуя в сигнальных каскадах, направляет дифференциацию кристаллических клеток и ламеллоцитов.



Ламеллоциты, желтым выделены гены, участвующие в их дифференцировке (lamellocyte differentiation, GO:0035171)

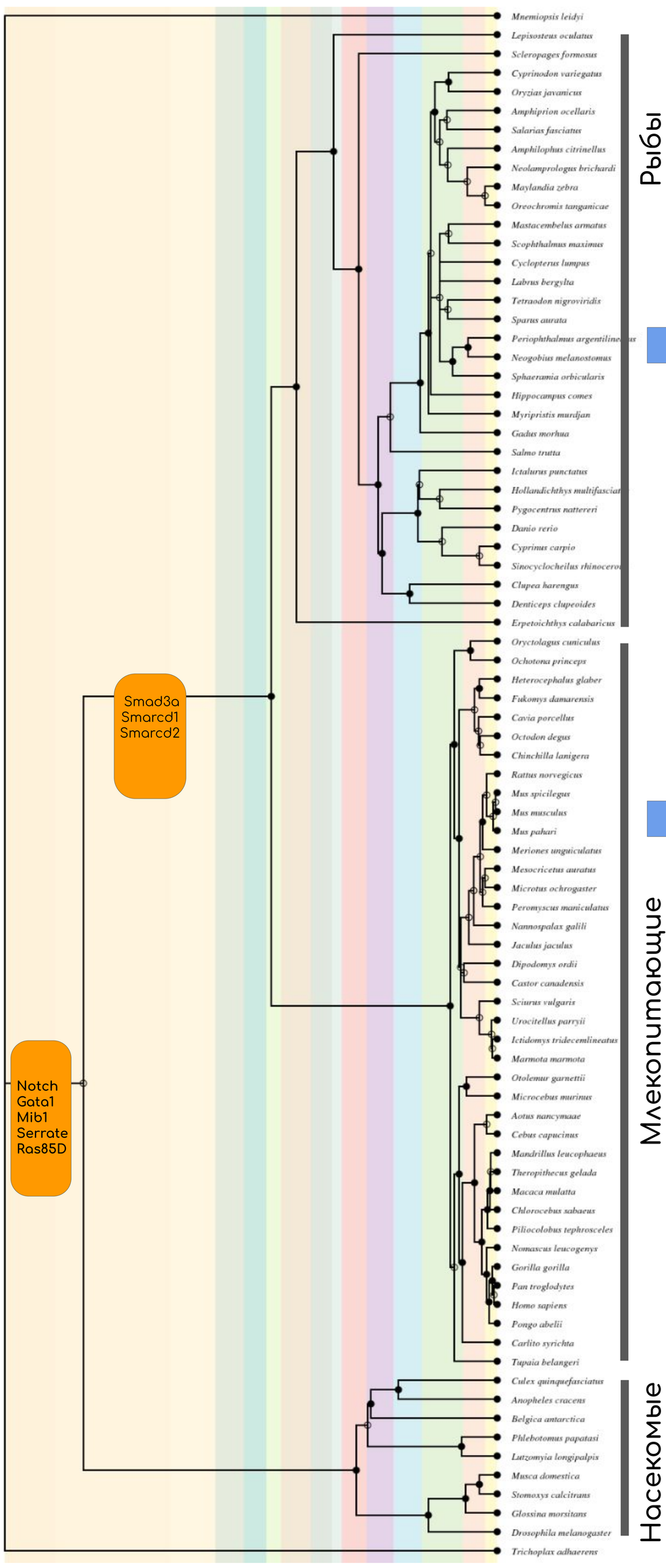


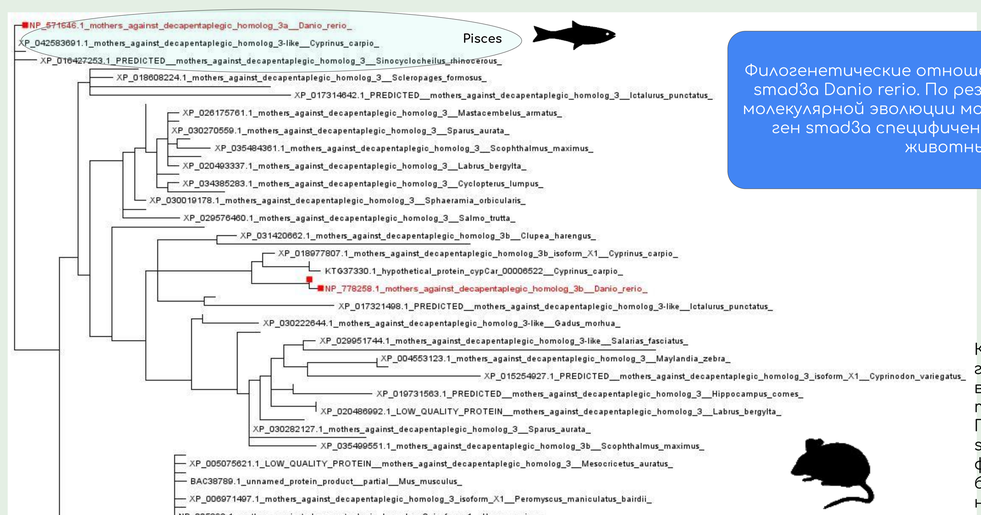
Плазматоциты, желтым выделены гены, участвующие во врожденном иммунном ответе (innate immune response, GO:045087)



Кристаллические клетки, желтым выделены гены, ответственные за их дифференцировку (regulation of crystal cells differentiation, GO:0042688)

Филогенетический анализ

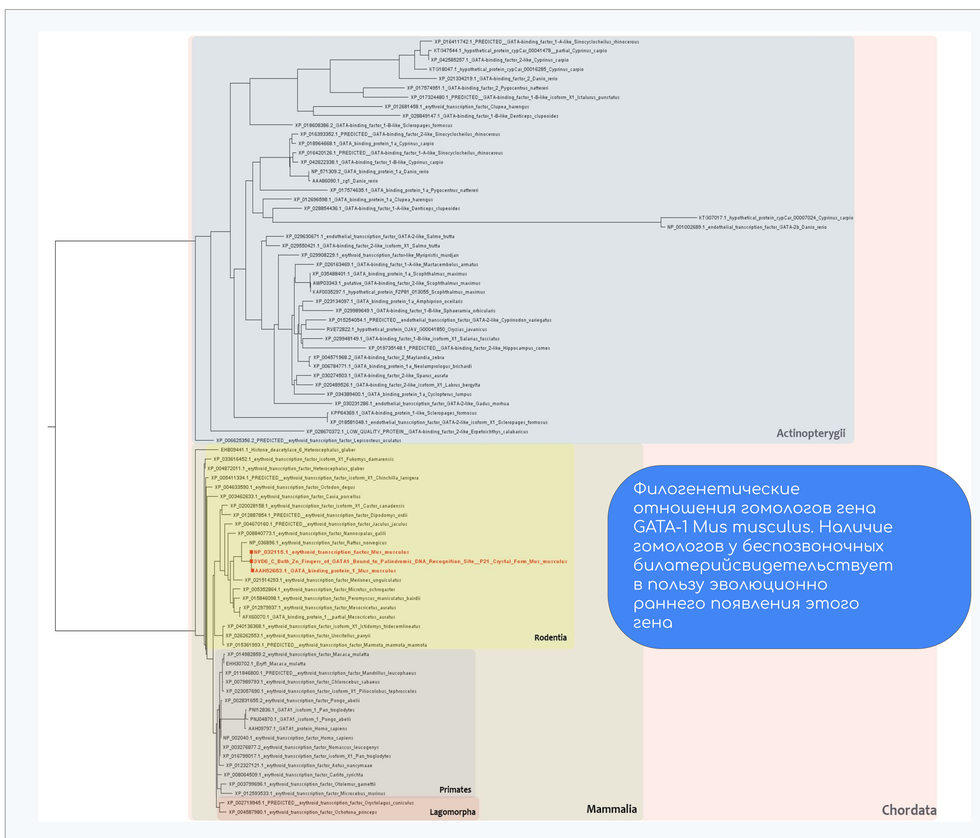




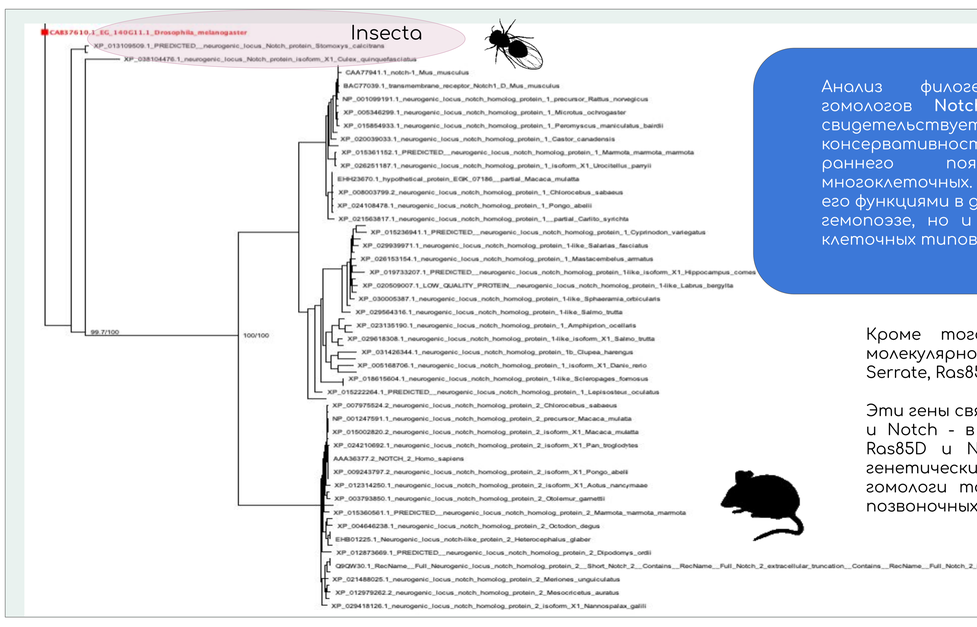
Филогенетические отношения гомологов гена smad3a Danio rerio. По результатам анализа молекулярной эволюции можно заключить, что ген smad3a специфичен для позвоночных животных.

Как видно по реконструкции генных сетей, ген runx3 взаимодействует с runx1 у Mus musculus и smad3a у Danio Rerio. Последний вместе с smarcd1 и smarcd2, объединенных физическим взаимодействием, были использованы для анализа на гомологи.

На всех деревьях отсутствовали представители беспозвоночных



Филогенетические отношения гомологов гена GATA-1 Mus musculus. Наличие гомологов у беспозвоночных билатерийсвидетельствует в пользу эволюционно раннего появления этого гена



Анализ филогенетического отношения гомологов Notch Drosophila melanogaster свидетельствует в пользу высокой консервативности данного гена и его раннего появления в эволюции многоклеточных. Это может быть связано с его функциями в дифференцировке не только в гемопоэзе, но и в дифференцировке других клеточных типов в процессе эмбриогенеза

Кроме того, был проведён анализ молекулярной эволюции генов Mib1, Serrate, Ras85D Drosophila melanogaster

Эти гены связаны между собой (Ser, Mib1 и Notch - в кристаллических клетках, Ras85D и Notch - в ламеллоцитах) генетическими взаимодействиями, а их гомологи также были обнаружены у позвоночных.