

ЯДЕРНЫЙ И МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ ГЕНОМЫ ПТИЦ: МЕХАНИЗМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ – ГОМОЛОГИЧНАЯ РЕКОМБИНАЦИЯ

Л.Н. Спиридонова

ФНЦ Биоразнообразия ДВО РАН, Владивосток, e-mail: spiridonova@biosoil.ru

Обмен генетической информацией между клеточными органеллами и ядром считается общим феноменом для всех эукариот (Сингер и др., 1998). Факты переноса митохондриальной (мт)ДНК в ядерный геном известны (Lopez et al., 1994; Podnar et al., 2007; и др.), однако механизм переноса оставался не описанным. В настоящее время способы перемещения и интеграции ДНК между митохондриями и ядром широко изучаются *in vitro* (Weber-Lotfi, 2015; Константинов, 2016; и др.). Ядерные копии мт-генов (NUMT) выявлены у разных групп организмов, но факты обратной симметрии, то есть внедрения последовательностей ядерной (я)ДНК в митохондриальный геном ранее до наших исследований не были известны. В природных популяциях детектировать сам процесс взаимодействия и обмен генетическим материалом между двумя органеллами клетки – ядром и митохондриями – практически невозможно как иногда по причине высокого сходства ДНК этих органелл, так и, наоборот, по глубокой дивергенции паралогов мтДНК до неузнаваемости, связанной с рекомбинационными и другими (мутационными и пр.) процессами в ядерном геноме. Однако последствий гомологичных межгеномных взаимодействий (гомологичной рекомбинации) в природе оказывается не так уж мало (Спиридонова и др., 2016; Спиридонова и др., 2017; неопубл. данные).

Анализ филогеографии гена *cut b* мтДНК соловья-красношейки *Calliope calliope* (Pallas, 1776) выявил глубокую дивергенцию подвидоспецифичных мт-гаплотипов ($D = 0,16$) (Спиридонова и др., 2013), в несколько раз превышающую среднее внутривидовое значение по этому маркеру для других представителей отр. Passeriformes ($D = 0,04$) (Guo et al., 2004). Наши дальнейшие исследования мтДНК и ее ядерных копий позволили рассмотреть гипотезу взаимодействия между я- и мтДНК путем обычной гомологичной рекомбинации и установить источник новых вариантов мт-гаплотипов – ядерные копии мтДНК (Спиридонова и др., 2016). Присутствие ядерных копий мтДНК у каждого из подвидов соловья-красношейки, сходных с мт-гаплотипом другого подвида, косвенно указывает на прошедший генетический обмен между ядерным и митохондриальным геномами. Еще более удивительным оказалось присутствие у некоторых особей *C. calliope* варианта NUMT, гомологичного мтДНК близкородственного вида *C. pectoralis* Gould, 1837 (рис. 1, а). Это позволило не только установить новый случай межгеномного кроссинговера, но и предложить гипотезу возникновения *C. pectoralis* путем межвидовой гибридизации *C. calliope* × *C. obscura*. Еще один факт предполагаемой гомологичной рекомбинации обнаружен для *Phylloscopus borealis* (J.H. Blasius, 1858). В результате полногеномного секвенирования мтДНК двух особей подвида *Ph. b. examinandus*, у одной из них выявлен фрагмент NUMT, гомологичный мтДНК подвида *Ph. b. xanthodryas* (рис. 1, б).

В приведенных выше случаях мт-гаплотипы значительно дифференцированы, что позволило отличить по известным признакам мтДНК от ее ядерной копии. Нужно отметить, что в этих примерах различия в степени гомологии ядерных паралогов и соответствующих мт-гаплотипов могут являться следствием длительного пребывания первых в ядерном геноме. Как можно объяснить такую гомологию последовательностей из разных геномов и у разных таксонов? Теоретически существует два пути формирования дивергированных гаплотипов мтДНК: первый – постепенное накопление замен в результате длительного пребывания популяций в изоляции и второй – межвидовая гибридизация, в результате которой появляется новый вариант гаплотипа, не свойствен-

ный данному таксону. Однако сходство распределения полиморфных сайтов для мтДНК одних таксонов и ядерных копий мтДНК других, невозможно объяснить ни одним из этих путей. Третий путь, который здесь рассматривается и логично поясняет такое распределение, – обычная гомологичная рекомбинация между ядерным и митохондриальным геномами, которая внезапно приводит к смене мт-гаплотипа на новый, уже имеющийся в ядерном геноме паралог мтДНК.

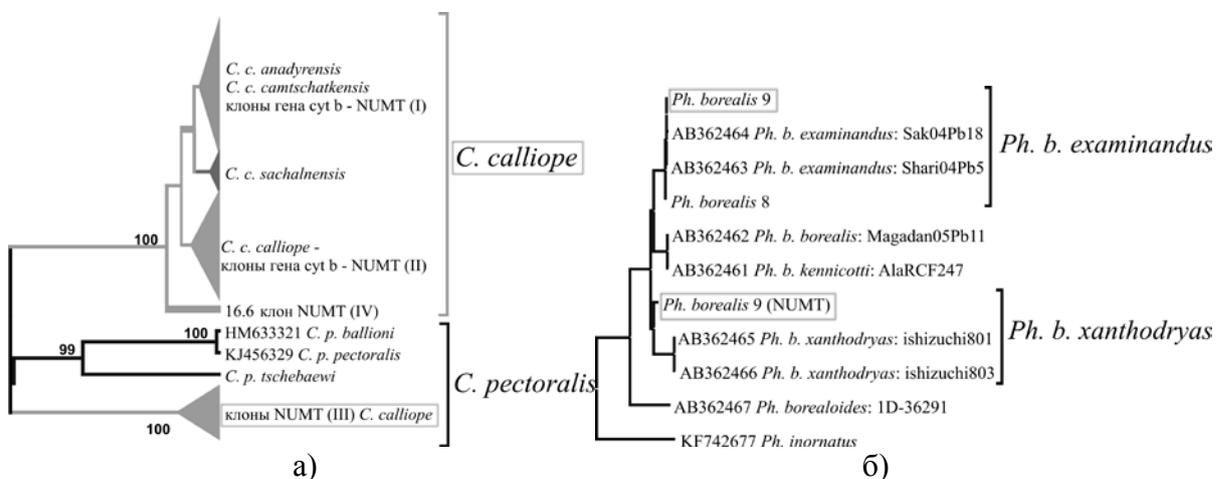


Рис. 1. Примеры обнаружения ядерных копий мтДНК (NUMT) одних таксонов птиц, сходных смтДНК других близкородственных таксонов (неопubl. данные).

Межгеномная рекомбинация я- и мтДНК обуславливается, прежде всего, наличием копий мтДНК в ядерном геноме. Причем, их размер может достигать 99% мтДНК, как например, у мыши или человека (Richly et al., 2004). Кодирование яДНК большей части белков, необходимых для жизнедеятельности и функционирования митохондрий, а также контроль размножения митохондрий ядром косвенно указывают на их тесное взаимодействие, как единой сопряженной системы. Таким образом, митохондрии являются результатом сотрудничества двух геномов и двух аппаратов транскрипции и трансляции.

Особо следует указать на роль триплета TGA, выполняющего разные функции в ядерном и митохондриальном геномах (Спиридонова и др., 2016). В зависимости от того, в каком геноме находится TGA-триплет, он может либо кодировать аминокислоту триптофан (мтДНК), либо играть роль терминирующего фактора (ядДНК). После предполагаемого обмена гомологичными участками, активный в митохондриальном геноме рекомбинантный фрагмент автоматически становится в ядерном геноме неактивным, т. е. псевдогеном. Также не требуется каких-либо случайных мутаций и длительного времени, чтобы молчащий ядерный псевдоген стал активным в мтДНК.

Гомологичная рекомбинация между я- и мтДНК вероятно проходит в цитоплазме, что объясняется известными фактами и вытекающими из них предположениями. На стадии профазы I мейоза ядерная ДНК после разрушения ядерной оболочки свободно проникает в цитоплазму. Выход мтДНК в клеточное пространство, по общепринятому мнению, маловероятен. Тем не менее, в литературе обсуждается огромное количество причин и механизмов для перемещения мтДНК в цитоплазму, которое, по-видимому, может случаться под влиянием как генетических, так и экологических факторов (Colluga et al., 1996). Причины, влияющие на утечку мтДНК из митохондрий, включают действие мутагенных агентов и других форм клеточного стресса, которые могут привести к повреждению митохондрий или их мембран (Blanchard et al., 1996).

Для ряда широко распространенных в Палеарктике видов птиц установлено наличие нескольких значительно дивергированных групп мт-гаплотипов. Обычно это традиционно объясняют последствиями оледенений, приведших к обособлению популяций в условиях длительной изоляции в удаленных рефугиумах, где накапливались

мутации. В свете полученных нами данных, дивергенция гаплотипов может получить новое объяснение. В условиях непрерывных ареалов случайные межгеномные рекомбинации гораздо быстрее приводят к появлению иных вариантов мт-гаплотипов, по сравнению с процессами спонтанных мутаций в митохондриальном геноме, и могут представлять собой альтернативную причину таких различий. Процесс дивергенции NUMT сопровождается не только случайными нуклеотидными заменами в ядерном геноме, но и рекомбинационными перестройками, которые происходят в нем чаще, чем в мтДНК. Это подтверждается высокой вариабельностью клонированных ядерных копий мтДНК у исследованных нами птиц и служит еще одной причиной появления новых последовательностей мт-генов в результате межгеномного обмена.

Таким образом, обычная гомологичная рекомбинация, случающаяся между мтДНК и ее ядерными копиями, является механизмом, с помощью которого может использоваться грандиозный резерв молекулярной изменчивости копий мтДНК ядерного генома, что указывает на их значение в микроэволюционных процессах и формообразовании.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-04-01304.

Литература

Константинов Ю.М., Дмитриш А., Вебер-Лотфи Ф., Ибрагим Н., Клименко Е.С., Тарасенко В.И., Болотова Т.А., Кулинченко М.В. Импорт ДНК в митохондрии // Биохимия. – 2016. – Т. 81, № 10. – С. 1307–1321.

Сингер М., Берг П. Гены и геномы. – М.: Мир. – 1998. – Т. 2. – 373 с.

Спиридонова Л.Н., Вальчук О.П., Белов П.С., Масловский К.С. Внутривидовая генетическая дифференциация соловья-красношейки (*Luscinia calliope*): данные секвенирования гена цитохрома b мтДНК // Генетика. – 2013. – Т. 49, № 6. – С. 735–742.

Спиридонова Л.Н., Вальчук О.П., Редькин Я.А. и др. Филогеография и демографическая история соловья-красношейки *Luscinia calliope* // Генетика. – 2017. – Т. 49, № 6. – С. 735–742.

Спиридонова Л.Н., Редькин Я.А., Вальчук О.П., Крюков А.П. Ядерные копии митохондриальных генов – источник новых вариантов гаплотипов гена цитохрома b *Luscinia calliope* (Muscicapidae, Aves) // Генетика. – 2016. – Т. 52, № 9. – С. 1069–1080.

Blanchard J.L., Schmidt G.W. Pervasive migration of organellar DNA to the nucleus in plants. // J. Mol. Evol. – 1996. – V. 13, N 6. – P. 537–548.

Collura R.V., Auerbach M.R. A quick, direct method that can differentiate expressed mitochondrial genes from their nuclear pseudogenes // Cure Biol. – 1996. – V. 6, N 10. – P. 1337–1339.

Guo H., Niu L., Ma Y., Bai S. Phylogenetic relationships of 34 passerines based on mitochondrial cytochrome b sequences // Acta Ecol. Sinica. – 2010. – V. 30. – P. 304–309.

Lopez J.V., Yuhki N., Masuda R. et al. Numt, a recent transfer and tandem amplification of mitochondrial DNA to the nuclear genome of the domestic cat // J. Mol. Evol. – 1994. – V. 39. – P. 174–190.

Podnar M., Haring E., Pinsker W., Mayer W. Unusual origin of a nuclear pseudogene in the Italian wall lizard: intergenomic and interspecific transfer of a large section of the mitochondrial genome in the genus *Podarcis* (Lacertidae) // Journal of Molecular Evolution. – 2007. – V. 64, N 3. – P. 308–320.

Richly E., Leister D. NUMTs in Sequenced Eukaryotic Genomes // Mol. Biol. Evol. – 2004. – V. 21, N 6. – P. 1081–1084.

Weber-Lotfi F., Koulintchenko M.V., Ibrahim N., Hammann P., Mileschina D.V., Konstantinov Y.M., Dietrich A. Nucleic acid import into mitochondria: New insights into the translocation pathways // Biochim. Biophys. Acta. – 2015. – V. 1853 (12). – P. 3165–3181.