

УДК 575.133

ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ

© 2014 г. И.А. Захаров-Гезехус

Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия;
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия
e-mail: iaz34@mail.ru

Поступила в редакцию 29 апреля 2013 г. Принята к публикации 1 февраля 2014 г.

ВВЕДЕНИЕ

С момента переоткрытия менделевских законов, т. е. законов наследования ядерных, хромосомных наследственных факторов, прошло 9 лет до того, как было открыто другое явление – детерминация признаков организма факторами, локализованными не в ядре, а в цитоплазме. Честь этого открытия принадлежит Карлу Корренсу (1864–1933) (одному из первооткрывателей законов Менделя) и Эрвину Бауру (1875–1933). Эти исследователи, работая с пестролистными растениями, одновременно, в 1909 г., опубликовали статьи с описанием необычного, неменделевского, наследования изучаемых признаков.

К. Корренс в своей работе описал однополодную передачу признака, которая впоследствии оказалась очень распространенным явлением, характерным для цитоплазматической наследственности. Корренс, однако, неправильно с современной точки зрения интерпретировал наблюдаемое им явление и честь открытия собственно пластидной наследственности принадлежит Э. Бауру.

Цитоплазматическое (или нехромосомное) наследование было открыто в 1909 г. немецкими генетиками Карлом Корренсом (1864–1933) и Эрвином Бауром (1875–1933). Э. Баур первым указал на хлоропласты как на генетические детерминанты изучавшегося им признака пестролистности растений. Генетическая роль митохондрий была открыта в 1949 г. французским генетиком Борисом Эфрусси (1901–1979).

Митохондриальная наследственность была открыта еще через 40 лет. Французский генетик российского происхождения Борис Эфрусси (1901–1979), работая с дрожжами, описал в 1949 г. неменделевское наследование признака «мелкая колония», являющегося результатом неспособности мутантных клеток к дыханию. Поскольку клеточное дыхание есть функция, обеспечиваемая митохондриями, именно эти клеточные органеллы были признаны генетическим детерминантом изученного Б. Эфрусси признака.

Дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* и одноклеточная зеленая водоросль *Chlamydomonas reinhardtii* явились главными объектами для изучения цитоплазматической наследственности. Позднее к ним добавились млекопитающие – человек и мышь – и некоторые высшие растения.

ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Исследования на разных экспериментальных объектах позволили установить три закономерности наследственной передачи, которые отличают цитоплазматические наследственные факторы от хромосомных:

- 1) соматическое (митотическое) расщепление, именно оно приводит к пестролистности у многих растений (рис. 1);
- 2) отсутствие расщепления (или нерегулярное расщепление) в мейозе (рис. 2);
- 3) однополодная передача признака, определяемого цитоплазматическими генами (рис. 3); эта особенность проявляется у самых

Три закономерности характеризуют цитоплазматическое наследование и отличают его от хромосомного: 1) частое соматическое (митотическое) расщепление; 2) отсутствие или нерегулярное расщепление в мейозе; 3) у многих видов животных и растений имеет место однородительская передача признаков, определяемых структурами цитоплазмы.



Рис. 1. Лист пестролистного клевера.

разных, хотя и не у всех, организмов (будет подробно рассмотрено ниже).

Первые две закономерности обусловлены тем, что в отличие от хромосом цитоплазматические структуры при делении клетки распределяются по дочерним более или менее случайно, во всяком случае нет специального аппарата, который закономерно распределял бы органеллы при клеточном делении.

Третья закономерность – однородительская передача – нередко связывается с тем очевидным обстоятельством, что яйцеклетки гораздо больше по объему своей цитоплазмы, чем спермии, и, соответственно, вносят гораздо больший вклад в образующуюся при слиянии гамет зиготу. Это простое объяснение в большинстве случаев оказывается несостоятельным, его опровергают однородительская передача цитоплазматических генов у изогамной водоросли *Ch. reinhardtii* (рис. 3) и отцовская передача хлоропластной или митохондриальной ДНК у некоторых организмов (см. ниже). Механизмы однородительской передачи будут рассмотрены в одном из последующих разделов.

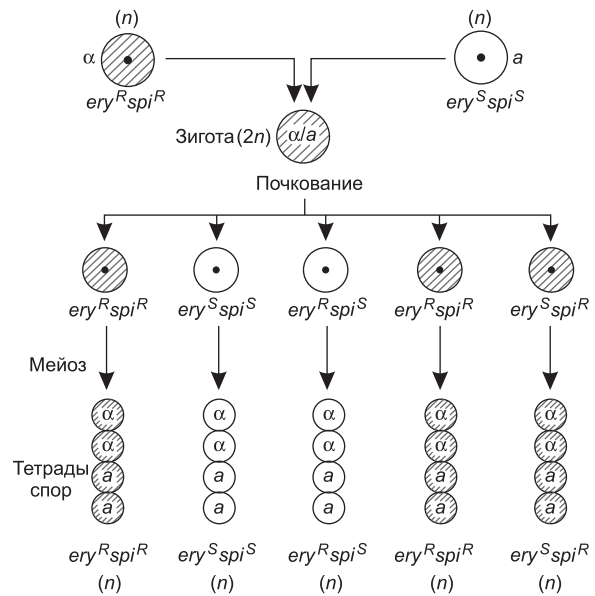


Рис. 2. Двуродительское наследование детерминированных митохондриальными генами признаков антибиотикоустойчивости у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*.

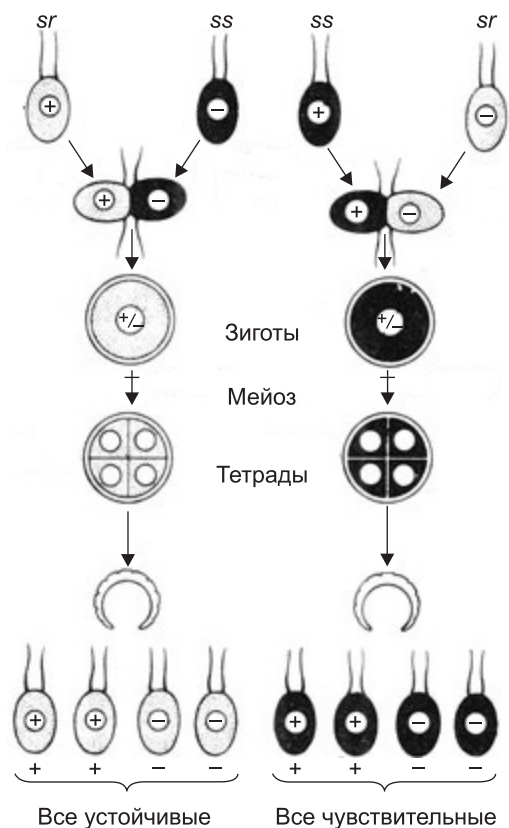


Рис. 3. Однородительское наследование признака устойчивости к стрептомицину (хлДНК) у водоросли *Chlamidomonas reinhardtii*.

ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ ДНК

Кроме особых случаев, которые здесь рассматриваться не будут, – передачи через цитоплазму плазмид, белков-прионов и внутриклеточных симбионтов – большинство случаев цитоплазматической наследственности связано с двумя клеточными структурами – хлоропластами (у растений) и митохондриями (присутствующими в цитоплазме у подавляющего большинства эукариот).

Давно предполагалось, что эти органеллы являются носителями наследственных свойств. Открытие в них ДНК окончательно подтвердило, что хлоропласты и митохондрии, наряду с хромосомами, являются генетическими элементами клетки.

Цитологическими и биохимическими методами в первой половине 1960-х годов было показано, что в хлоропластах и митохондриях самых разных организмов находится ДНК. По многим своим свойствам ДНК органелл оказалась отличной от ядерной.

Хлоропластная ДНК (хлДНК) представлена двуцепочечными кольцевыми молекулами. Их размер у высших растений варьирует от 120 до 200 т.п.н. (тысяч пар нуклеотидов, т.п.н.). В подавляющем большинстве случаев в этих молекулах обнаруживаются повторы противоположной ориентации длиной 20–30 т.п.н., разделенные уникальными последовательностями. В молекулах хлДНК насчитывается около 140 генов, в число которых входят гены, обеспечивающие синтез белка в органеллах (аппарат транскрипции и трансляции), и гены белков, участвующих в процессе фотосинтеза. Репликация цепей ДНК начинается с двух разных, несовпадающих по положению, точек и распространяется в противоположных направлениях.

Митохондриальная ДНК в большинстве случаев также представлена кольцевыми молекулами, лишь у немногих видов, в частности некоторых кишечнорастных животных, эти молекулы линейные. У животных размеры молекул мтДНК варьируют незначительно, обычная величина – около 16 т.п.н. Молекулы мтДНК грибов больше (у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* около 85 780 п.н.).

В мтДНК млекопитающих и других животных 37 генов: 13 генов кодируют субъединицы

Материальным носителем генетической информации в цитоплазме является ДНК хлоропластов и митохондрий. ДНК, содержащаяся в этих органеллах, представлена небольшими молекулами, часто замкнутыми в кольцо, несущими гены аппарата белкового синтеза в органеллах, гены белков, принимающих участие в процессах дыхания (митохондриальная ДНК) и фотосинтеза (хлоропластная ДНК).

белков – ферментов окислительного фосфорилирования, 2 гена кодируют рибосомные РНК и 22 небольших гена – транспортные РНК.

Такой же набор генов присутствует в мтДНК высших растений, к нему добавляется еще ген 5S РНК. По размеру молекул мтДНК растений значительно больше, чем мтДНК животных: от 200 т.п.н. у видов рода *Brassica* до 2500 т.п.н. у арбуза. Увеличение размера молекул мтДНК происходит за счет некодирующих последовательностей, кроме них в мтДНК растений включены фрагменты хлоропластной ДНК.

Структурная организация цитоплазматического генетического аппарата, «плазмона», сложнее, чем организация ядерного генома, и не такая регулярная. В цитоплазме находится разное число хлоропластов и митохондрий. В каждой из выявляемых при микроскопировании структур содержатся нуклеоиды – компактные группы молекул ДНК. В клетках *Ch. reinhardtii*, в отличие от высших растений, лишь один хлоропласт, а в нем 5–15 нуклеоидов, в каждом нуклеоиде 10 или более хлоропластных геномов – молекул мтДНК.

В дрожжевой клетке в зависимости от ее физиологического состояния содержится либо одна сетевидная митохондрия, либо много мелких митохондрий, либо и сеть, и отдельные митохондрии. В них находится около 100 молекул ДНК.

В соматических клетках млекопитающих – более 1000 молекул мтДНК, в ооцитах – 10^4 – 10^5 митохондрий, в каждой – 2–10 молекул мтДНК.

Наблюдаемая картина соматического расщепления цитоплазматических генов (пример был приведен на рис. 1) есть отражение многих параметров, которые трудно или невозможно точно определить. Это число органелл в клетке

и число цитоплазматических геномов в них, скорость репликации генетически различных геномов, случайное или неслучайное их распределение по дочерним клеткам и т. п.

ОДНОРОДИТЕЛЬСКАЯ И ДВУРОДИТЕЛЬСКАЯ ПЕРЕДАЧА

Цитоплазматические гены, находящиеся в мтДНК или хлДНК, у разных организмов наследуются по-разному. Еще Э. Баур, изучавший наследование пестролистности у *Pelargonium zonale*, обнаружил, что некоторые потомки от скрещиваний пестролистных и нормальных растений наследуют признак материнского растения, другие – отцовского, третьи, очевидно, – и того и другого. Подобная картина наблюдалась в обоих реципрокных скрещиваниях. В скрещиваниях *Oenothera* большинство потомков получает хлоропластные гены от материнского родителя, меньшая часть – от обоих.

Последний пример показывает, что нужно изучить достаточно большую выборку потомства, чтобы можно было сделать заключение о строго одnorodительском наследовании цитоплазматических генов. Помимо изучения фенотипов гибридов в настоящее время используются чувствительные методы ДНК-анализа для выявления редкой отцовской передачи мтДНК в скрещиваниях животных.

Различные механизмы, реализуемые при размножении разных организмов, приводят к одnorodительскому наследованию. Следует различать презиготические и постзиготические механизмы устранения цитоплазматического генома одного из родителей.

К первой категории механизмов может быть отнесено различие в объеме мужских и женских гамет, что увеличивает вероятность потери или необнаружения цитоплазматического генома мужского родителя. У некоторых организмов органелла вообще не включается в мужскую гамету или разрушается в ней.

Другие механизмы элиминируют цитоплазматическую ДНК во время или после оплодотворения. Так, у нитчатых водорослей *Spirogyra* и *Zigmetta* хлоропласт одного из родителей разрушается после оплодотворения. У хламидомонады хлДНК, пришедшая в зиготу от mt^- родителя, деградирует.

Механизмы, обеспечивающие одnorodительскую передачу митохондрий, могут давать «сбои»: специальные эксперименты показали, что у мышей и дрозофилы передача отцовских митохондрий потомству имеет место с вероятностью 10^{-3} – 10^{-4} .

Одnorodительская передача цитоплазматических геномов наблюдается в разных эволюционных ветвях и растений и животных и, по-видимому, в истории жизни возникала неоднократно и независимо. Не существует общепринятого объяснения этого феномена.

Некоторые из высказанных гипотез связывают одnorodительскую передачу органелл с присутствием в цитоплазме паразитов, распространение которых хозяин стремится минимизировать. Однако у изогамной водоросли *Chlamydomonas reinhardtii* хлДНК передается от гаметы mt^+ родителя, а мтДНК – от mt^- . Двойная одnorodительская передача свойственна хвойным: у сосны рода *Pinus* хлДНК передается потомству гаметой мужского родителя, а мтДНК – женского. Эти факты показывают, что объяснение происхождения одnorodительской передачи, по крайней мере, как барьера против распространения паразитов, не может быть общим.

РЕКОМБИНАЦИЯ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ ДНК

Способность к рекомбинации гомологичных молекул есть общее свойство ДНК. Рекомбинация была обнаружена и при изучении поведения геномов органелл у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и водоросли *Chlamydomonas reinhardtii*.

Противобактериальные антибиотики (стрептомицин, эритромицин, хлорамфеникол и др.), не действующие на цитоплазматические рибосомы эукариот, подавляют синтез белков на рибосомах митохондрий и хлоропластов. На средах с антибиотиками удается отобрать мутанты дрожжей и хламидомонады, устойчивые благодаря изменению свойств рибосом органелл. Такие мутации позволили генетически маркировать геномы митохондрий и хлоропластов и при наличии нескольких маркеров выявить и изучить их рекомбинацию.

Устойчивость к антибиотикам (эритромицину, *ER*, и неомицину, *NR*), подавляющим

функции рибосом в митохондриях, у дрожжей наследуется по цитоплазматическому типу. Штамм с двумя этими маркерами [ER NR] при скрещивании его с диким типом [ES NS] дал 4 типа клонов потомков [ER NR], [ES NS] (родительские) и [ER NS], [ES NR] (рекомбинантные), причем родительских было существенно больше, чем рекомбинантных. По частотам рекомбинации удается построить карту сцепления маркеров генома митохондрий.

Внешне описанная картина расщепления по митохондриальным генам подобна картине расщепления по сцепленным ядерным генам в случайной выборке гаплоидных спор, образовавшихся в ходе мейоза. Однако эти процессы имеют по меньшей мере два принципиальных различия. Во-первых, рекомбинация митохондриальных генов осуществляется в ходе митотических делений диплоидных клеток, а не в мейозе. Во-вторых, если в профазе мейоза в каждом ядре взаимодействуют две гомологичные хромосомы, между которыми и происходит акт рекомбинации, то митохондриальная рекомбинация представляет собой результат взаимодействия нескольких десятков молекул мтДНК, содержащихся в одной гибридной зиготе.

Картина расщепления и рекомбинации митохондриальных маркеров отражает процессы, протекающие во внутриклеточной популяции генетически различных молекул. В этом отношении генетика митохондрий сходна с генетикой бактериофагов.

Подобным образом была открыта и изучена рекомбинация хлоропластных генов у водоросли хламидомонады. Еще до того как структура геномов органелл была изучена молекулярными методами, были построены генетические карты, отражающие организацию генов в ДНК митохондрий дрожжей и хлоропластов водоросли.

В тех случаях, когда имеет место строго однородительская передача геномов органелл, выявить рекомбинацию оказывается невозможно. У хламидомонады эту трудность удалось обойти благодаря тому обстоятельству, что в скрещиваниях 1–2 % зигот получают хлДНК от обоих родителей; именно в потомстве этих так называемых двуродительских зигот и была изучена рекомбинация генов хлДНК.

Для выявления рекомбинации мтДНК в клетках млекопитающих, в частности человека,

проводили слияние соматических клеток и изучали потомство полученных гибридных клеток. В таких экспериментах рекомбинация мтДНК была убедительно продемонстрирована.

У двустворчатых моллюсков мидий (род *Mytilus*) наблюдается уникальная картина передачи родительских митохондриальных геномов – двойная однородительская передача. Материнские митохондрии передаются всему потомству, независимо от пола, отцовские – только мужскому потомству; в клетках самцов наблюдается гетероплазмия – присутствие двух типов заметно различающихся молекул мтДНК. Гетероплазмия обеспечивает прохождение рекомбинации и возможность ее выявления. Действительно, у самцов мидий рекомбинантные молекулы мтДНК были обнаружены в клетках гонад самцов, а также и при популяционных исследованиях.

ИЗМЕНЧИВОСТЬ И ЭВОЛЮЦИЯ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ ДНК

Наиболее систематически были изучены мутации, происходящие в митохондриальной ДНК. В экспериментах, главными объектами которых были мтДНК дрожжей и человека, было описано возникновение точковых мутаций (замен нуклеотидов) и делеций. Сравнение мтДНК представителей разных таксонов животных показало, что возникают также инверсии, внутримолекулярные транслокации, дубликации; последние сопровождаются утратой дублицированных генов.

Частота точковых мутаций в мтДНК превосходит частоту ядерных мутаций примерно в 10 раз. Два обстоятельства приводят к повышенной частоте мутирования: меньшая эффективность работы систем репарации ДНК в митохондриях по сравнению с ядром и генерация в процессе дыхания активных радикалов, атакующих ДНК.

Сравнение нуклеотидных последовательностей линий дрозофилы, для которых известно время их эволюционного расхождения, позволило получить одну из оценок частоты мутирования: $6,23 \times 10^{-8}$ на нуклеотид на поколение.

Частым типом мутаций, возникающих в мтДНК, являются делеции. Именно с делециями связано возникновение мутантов дрожжей-сахаромицетов, образующих мелкие колонии.

Как выше было сказано, изучение именно таких мутантов позволило впервые описать явление митохондриальной наследственности.

Делеции мтДНК накапливаются с возрастом в клетках человека; они могут быть одним из факторов старения организма.

Несмотря на частое возникновение мутаций в мтДНК, в эволюционном отношении порядки генов мтДНК высококонсервативны. При изучении мтДНК позвоночных животных оказалось, что один и тот же порядок генов свойственен «живому ископаемому» – рыбе целаканту (род *Latimeria*) и человеку. В некоторых группах позвоночных животных этот порядок частично изменен, в частности у птиц (рис. 4). Сравнение порядков генов в мтДНК позвоночных и ряда беспозвоночных показывает, что некоторые группы генов сохраняют один и тот же порядок у позвоночных, членистоногих, иглокожих (рис. 4).

ПРОИСХОЖДЕНИЕ ОРГАНЕЛЛ И ПЕРЕНОС ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ ДНК В ЯДРО

Гипотеза о симбиогенном происхождении эукариотической клетки была выдвинута русским ученым К.С. Мережковским, им же был предложен термин «симбиогенез» (Mereschkowsky, 1905; Мережковский, 1909). К.С. Мережковский предположил, что хлоропласты происходят от фотосинтезирующих бактерий (цианобактерий по современной номенклатуре) и обосновал это предположение имевшимися в начале XX в. наблюдениями. Несколько позже, в 1920-е годы, американский биолог И. Уолин (I. Wallin) утверждал, что и митохондрии являются потомками симбиотических бактерий.

Симбиогенное происхождение органелл сейчас общепризнано. Предками хлоропластов, как и считал К.С. Мережковский, признаются цианобактерии, предками митохондрий, вероятнее всего, были бактерии, близкие к риккетсиям.

Современные геномы органелл содержат на 1–2 порядка меньше генов, чем геномы бактерий. Многие гены, необходимые для осуществления процессов дыхания и фотосинтеза, находятся в ядре, хотя при этом они сохранили определенное сходство с соответствующими генами бактерий.

Очевидно, что в процессе эволюции гены бактериальных предков органелл перемещались в ядро. Остается, однако, непонятным, почему в ядро перешли не все гены, необходимые для осуществления процессов дыхания и фотосинтеза, и некоторые из них остались в автономных геномах органелл. Процесс переноса фрагментов ДНК из органелл в ядро продолжается и сейчас.

Сопоставление генов *Arabidopsis* и цианобактерий показало, что до 18 % генов растения происходят от бактериальных симбионтов.

В хромосомах животных обнаруженные последовательности, подобные мтДНК, обычно не содержат функционально активные гены. В ядерном геноме морского ежа *Strongylocentrotus purpuratus* были найдены две последовательности, гомологичные митохондриальным генам *cox1* и *LrRNA*. Анализ этих последовательностей показал, что они представляют собой псевдогены: в них было обнаружено большое количество однонуклеотидных замен, приводящих к аминокислотным заменам, а также множество небольших инсерций и делеций, приводящих к сдвигу рамки считывания. Было показано присутствие в ядерном геноме саранчи *Locusta migratoria* множества (предположительно, несколько сотен) последовательностей, которые гомологичны митохондриальным генам *tRNA-Leu*, *SrRNA*, *LrRNA*. В геноме крысы *Rattus norvegicus* была описана ядерная последовательность, сходная с митохондриальной. Эта последовательность оказалась гомологична региону мтДНК, содержащему гены *SrRNA*, *LrRNA* и область так называемой Д-петли. В ядерном геноме человека *Homo sapiens* было показано присутствие последовательностей, гомологичных митохондриальным генам *SrRNA*, *LrRNA* и *nd2*, *nd4*, *nd5*. Одна из самых больших транспозиций мтДНК в ядерный геном позвоночных была описана у домашней кошки *Felis catus*. Выявленная последовательность имеет размер 7946 п.н., гомологична примерно половине митохондриального генома и включает в себя фрагмент области Д-петли, гены *SrRNA*, *LrRNA*, *nd1*, *nd2*, *cox1* и фрагмент гена *cox2*. Эта последовательность амплифицирована 38–76 раз и образует в геноме современных кошек сегмент размером 300–600 т.п.н. в хромосоме D2. Степень отли-

Человек *Homo sapiens*, большинство позвоночных

COI	S2	D	COII	K	A8	A6	COIII	G	ND3	R	ND4L	ND4	H	SI	LI	ND5	E	Cytb	T	P	F	SrRNA	V	LrRNA	L2	ND1	I	Q	M	ND2	W	A	N	C	Y
-----	----	---	------	---	----	----	-------	---	-----	---	------	-----	---	----	----	-----	---	------	---	---	---	-------	---	-------	----	-----	---	---	---	-----	---	---	---	---	---

Птицы

COI	S2	D	COII	K	A8	A6	COIII	G	ND3	R	ND4L	ND4	H	SI	LI	ND5	E	Cytb	T	P	F	SrRNA	V	LrRNA	L2	ND1	I	Q	M	ND2	W	A	N	C	Y
-----	----	---	------	---	----	----	-------	---	-----	---	------	-----	---	----	----	-----	---	------	---	---	---	-------	---	-------	----	-----	---	---	---	-----	---	---	---	---	---

Дрозofiла *Drosophila melanogaster*

COI	L2	COII	K	D	A8	A6	COIII	G	ND3	A	R	N	SI	E	F	ND5	H	ND4	ND4L	T	P	Cytb	S2	ND1	LI	LrRNA	V	SrRNA	I	Q	M	ND2	W	C	Y
-----	----	------	---	---	----	----	-------	---	-----	---	---	---	----	---	---	-----	---	-----	------	---	---	------	----	-----	----	-------	---	-------	---	---	---	-----	---	---	---

Морская звезда *Asterina pectinifera*

COII	K	A8	A6	COIII	S2	ND3	ND4	H	SI	ND5	Cytb	F	SrRNA	E	T	LrRNA	ND2	I	ND1	L2	G	Y	D	M	V	C	W	A	LI	N	Q	P	COI	R	ND4L
------	---	----	----	-------	----	-----	-----	---	----	-----	------	---	-------	---	---	-------	-----	---	-----	----	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---	---	---	-----	---	------

Мидия *Mytilus edulis*

COI	A6	T	ND4L	ND5	ND6	F	SrRNA	G	N	E	C	I	Q	D	LrRNA	Y	Cytb	COII	K	M2	LI	L2	ND1	V	ND4	COIII	S2	M1	ND2	R	W	A	SI	H	P	ND3
-----	----	---	------	-----	-----	---	-------	---	---	---	---	---	---	---	-------	---	------	------	---	----	----	----	-----	---	-----	-------	----	----	-----	---	---	---	----	---	---	-----

Рис. 4. Порядки генов в мтДНК животных.

Гомологичные последовательности генов в разных геномах выделены одинаковым цветом. *LrRNA*, *SrRNA* – большой и малой субъединиц рибосомной РНК; *COI*, *COII*, *COIII* – субъединиц цитохромоксидазы; *Cyt b* – апоэнзима цитохрома b; *NDI-6*, *4L* – субъединиц NADH-дегидрогеназы; *A6*, *A8* – субъединиц АТР-синтазы, остальные буквы обозначены гены транспортных РНК.

чия этой последовательности от соответствующего фрагмента митохондриального генома составляет 5,3 %, что указывает на сравнительно недавнюю транспозицию мтДНК в ядерный геном, согласно данным филогенетического анализа, приблизительно 1,8–2 млн лет назад у общего предка 4 современных видов кошек рода *Felis*: *F. catus*, *F. silvestris*, *F. margarita* и *F. libyca*. Гены этого фрагмента генома не функциональны.

В геноме человека была описана последовательность, гомологичная области Д-петли митохондриального генома, имеющей размер 302 п.н. Интеграция этого фрагмента мтДНК в хромосому 11 произошла после дивергенции шимпанзе и человека. Еще одна подобная последовательность, гомологичная области Д-петли мтДНК, была найдена в хромосоме 9 человека, а также в геномах человекообразных обезьян (шимпанзе, гориллы, орангутана и гиббона); у обезьян Старого Света она отсутствует. Очевидно, что интеграция этого фрагмента ДНК произошла после дивергенции человекообразных обезьян и обезьян Старого Света.

Инсерции фрагментов мтДНК в хромосомы могут приводить к инактивации отдельных генов и у человека являться причиной некоторых наследственных болезней и пороков развития. У человека известен наследственный синдром Pallister-Hall, наследующийся по аутосомно-доминантному типу. Синдром характеризуется появлением дополнительных фаланг пальцев. Молекулярная причина этого синдрома была определена для одного из пациентов; была обнаружена инсерция длиной 74 п.н. в 14 экзон гена *GLI3*, приведшая к образованию стоп-кодона и формированию укороченного полипептида – продукта гена *GLI3*. Другой доказанный случай наследственного заболевания у человека, вызванного инсерцией митохондриальной последовательности в ген *MCOLN1*, привел к развитию муколипидоза.

Приведенные примеры показывают широкое распространение случаев переноса митохондриальной ДНК в геном различных животных. Механизмы такого переноса недостаточно изучены. Во всяком случае, это явление представляет значительный интерес как для теории эволюции, так и для медицинской генетики и геронтологии.

ЗНАЧЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ ЯВЛЕНИЙ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Филогеография и штрихкодирование.

Особенности наследования цитоплазматических генов – как правило, их передача по женской линии и, как следствие этого, отсутствие заметной рекомбинации позволяют успешно использовать полиморфизм мтДНК и реже хлДНК в филогенетических построениях, а также и для идентификации видов. В 1990-е годы появилось новое направление в эволюционной генетике, названное филогеографией, которое ставит своей задачей изучение пространственного распределения генеалогических групп (групп организмов, родственных по женской линии). Филогеографическими исследованиями сейчас уже охвачены десятки видов и сотни популяций разных организмов.

Канадский биолог П. Хеберт (P. Hebert) в 2003 г. предложил использовать для характеристики видов одну и ту же последовательность ДНК, а именно последовательность нуклеотидов фрагмента гена субъединицы 1 цитохромоксидазы (*COI*). Эта последовательность достаточно консервативна, что позволило подобрать универсальные праймеры для ее амплификации в полимеразной цепной реакции. С помощью этих праймеров можно выделять выбранную последовательность, используя ДНК любых животных. Проведенные на большом материале исследования показали, что в подавляющем большинстве случаев различие последовательностей фрагмента гена *COI* соответствует таксономической удаленности сравниваемых организмов. Накопленные данные показывают, что различие ДНК организмов одного вида в среднем составляет 0,89, различие между подвидами и близнецовыми видами – 3,78, между видами одного рода – 11,06 (указан процент различающихся нуклеотидов в сравниваемом фрагменте гена).

Разрабатывается несколько проектов, направленных на то, чтобы каждому виду животных дать свой «штрихкод» – определенную последовательность нуклеотидов, которая бы позволила установить вид организма даже при изучении трудно идентифицируемых личиночных стадий, коллекционных образцов плохой сохранности или фрагментов тела.

Ген *COI* оказался неподходящим для осуществления идентификации видов при работе с растениями. В этих случаях предложено использовать ДНК хлоропластных генов; особенно подходящими для таких исследований являются хлоропластные гены *matK* и *rbcL*.

Мутации цитоплазматической мужской стерильности растений. У более чем 150 видов растений из 20 различных семейств обнаружено явление цитоплазматической мужской стерильности (ЦМС), которая проявляется в недоразвитости тычинок и пыльников или в образовании неполноценной, abortивной, пыльцы либо в ее полном отсутствии. Признак ЦМС наследуется по женской линии; при скрещивании с мужскими растениями определенных генотипов происходит восстановление фертильности потомства.

Характер наследования указывает на то, что признак ЦМС детерминирован структурами цитоплазмы; молекулярные исследования показали, что при ЦМС изменения локализуются в мтДНК.

Во многих случаях в мтДНК наблюдается появление химерных новых генов, образовавшихся в результате слияния части обычных генов мтДНК и несвойственных митохондриальному геному ДНК-последовательностей. В случае ЦМС кукурузы (техасский тип – *cmsT*) появляется новый ген *Turf13*, кодирующий полипептид размером в 13 кД, который встраивается в мембрану митохондрий, влияя на их функционирование. При стерильности другого типа (*cmsC*) изменения локализуются в генах *atp6*, *atp9*, *cox11*; в перестройки этих генов вовлечены фрагменты хлДНК.

Явление ЦМС обнаружено у таких экономически важных видов растений, как кукуруза, пшеница, рожь, сорго, сахарная свекла, подсолнечник, бобы, морковь, лук. Особенно впечатляющими были успехи использования ЦМС в семеноводстве гибридной кукурузы.

Митохондриальные болезни человека. С мутациями в мтДНК, и точковыми, и делециями, связан ряд заболеваний человека. Все они передаются по женской линии, хотя проявляются у лиц и женского и мужского пола (рис. 5).

Особенностью митохондриальных мутаций является их варьирующая в ряду поколений

Практическое значение явлений цитоплазматической наследственности состоит в том, что: 1) у многих растений наблюдается явление цитоплазматической мужской стерильности (ЦМС), возникающей при перестройке генов мтДНК; ЦМС может использоваться при получении гибридов сельскохозяйственных растений; 2) мутации генов или делеции частей молекулы мтДНК у человека являются причиной наследственных болезней мышечного и зрительного аппаратов, некоторых форм диабета и др., эти тяжелые болезни передаются в поколениях по женской линии.

экспрессивность. Клетки больных обычно являются гетероплазмонами, т. е. они содержат смесь митохондрий с нормальной и мутантной ДНК. При образовании яйцеклеток происходит случайное распределение нормальных и мутантных мтДНК и их соотношение может существенно изменяться. При увеличении дозы мутантных мтДНК симптомы заболевания усиливаются, при уменьшении – сглаживаются.

Те или иные мутации в мтДНК ослабляют главную функцию митохондрий – производство энергии. В результате страдают в первую очередь те органы и ткани организма, которые имеют наибольшую потребность в энергии: нейроны головного мозга, зрительный нерв, сердечная мышца и скелетная мускулатура.

Атрофия зрительных нервов Лебера вызывается мутациями в *ND* генах (*ND1*, *ND4*, *ND4L*, *ND6*). Нейросенсорная глухота является следствием мутации гена *SrRNA*. Мутации генов транспортных РНК вызывают миопатию, энцефалопатию, диабет с материнским

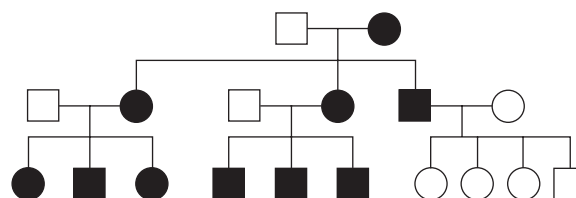


Рис. 5. Родословная, иллюстрирующая наследование по женской линии признака, определяемого мтДНК, у человека (кружки – женский пол, квадраты – мужской).

наследованием болезни. Достаточно часто встречающаяся большая делеция, захватывающая область от гена *ND5* до гена *A8*, приводит к нейромышечному заболеванию – синдрому Кернса–Сейра.

Наследственные заболевания, связанные с мутациями мтДНК, встречаются чаще, чем 1 на 10 000, т. е. оказываются достаточно распространенным явлением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Явление цитоплазматической (неядерной или нехромосомной) наследственности связано, прежде всего, с двумя структурами цитоплазмы – хлоропластами (у растений) и митохондриями (у всех эукариот). Эти органеллы содержат собственную ДНК, в молекулах которой расположены хотя и немногочисленные, но жизненно важные гены. В отличие от хромосомной, ДНК органелл не имеет специального аппарата распределения ее копий при клеточном делении. С этим связаны две закономерности, характеризующие передачу цитоплазматических генов: 1) частое расщепление в митозе и 2) отсутствие расщепления или нерегулярное расщепление в мейозе.

Для большинства организмов имеет место одnorodительская передача цитоплазматической ДНК, передающейся обычно с женскими гаметами, однако в ряде случаев – с мужскими.

Одnorodительская передача митохондриальной ДНК дает возможность изучать происхождение тех женских линий, из которых складываются популяции и виды.

ЛИТЕРАТУРА

- Джинкс Дж. Нехромосомная наследственность. СПб.: Изд-во СПб. гос. ун-та, 2012. Гл. 5, разд. 5.4. С. 174–183.
- Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. СПб.: Изд-во Н-Л., 2010. Гл. 11. С. 269–301.
- Квитко К.В., Захаров И.А. Генетика микроорганизмов. СПб.: Изд-во СПб. гос. ун-та, 2012. 268 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Абрамсон Н.И. Филогеография: итоги, проблемы, перспективы // Информ. вестн. ВОГиС. 2007. Т. 11. № 2. С. 307–331.
- Мережковский К.С. Теория двух плазм как основа симбиогенеза, нового учения о происхождении организмов. Казань: Изд-во Импер. ун-та, 1909. 102 с.
- Иванов М.К., Дымшиц Г.М. Цитоплазматическая мужская стерильность и восстановление фертильности пыльцы у высших растений // Генетика. 2007. Т. 43. № 4. С. 451–468.
- Романов Д.А., Андрианов Б.В. Митохондриальные последовательности в ядерном геноме животных // Усп. соврем. биологии. 2013. Т. 133. № 3. С. 254–268.
- Сукерник Р.И., Дербенева О.А., Стариковская Е.Б. и др. Митохондриальный геном и митохондриальные болезни человека // Генетика. 2002. Т. 38. № 2. С. 1–10.
- Birky C.W. Uniparental inheritance of mitochondrial and chloroplast genes: mechanisms and evolution // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1995. V. 82. P. 11331–11338.
- Birky C.W. The inheritance of genes in mitochondria and chloroplasts: laws, mechanisms, and models // Annu. Rev. Genet. 2001. V. 35. P. 125–148.
- Boore J.L. Animal mitochondrial genomes // Nucl. Acids Res. 1999. V. 27. P. 1767–1780.
- Hagemann R. The foundation of extranuclear inheritance: plastid and mitochondrial genetics // Mol. Genet. Genomics. 2010. V. 283. P. 199–209.
- Mereschkovsky C. Über Natur und Ursprung der Chromatophoren im Pflanzenreiche // Biol. Zentr.-Bl. 1905. Bd. 85. No. 18. S. 593–604.
- Rokas A., Ladoukakis E., Zouros E. Animal mitochondrial DNA recombination revisited // Trends Ecol. Evol. 2003. V. 18. P. 411–417.