

ГОРИЗОНТАЛЬНЫЙ ПЕРЕНОС ГЕНОВ У ЭУКАРИОТ

С.В. Шестаков

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Биологический факультет,
Москва, Россия, e-mail: shestakovgen@mail.ru

Горизонтальный перенос генов (ГПГ) играет важную роль в эволюции прокариот. Накапливаемая в последние годы информация свидетельствует о том, что ГПГ между филогенетически отдаленными таксонами происходили и у эукариот. Исследования в области сравнительной геномики показали, что перенос бактериальных генов в эукариотические организмы осуществлялся в процессе эндосимбиоза и через системы фаготрофии, осмотрофии и паразитизма. Приобретение чужеродных генов протистами происходило с высокой частотой (сравнимой с ГПГ у прокариот) и имело адаптивное значение. У растений широкое распространение получил горизонтальный перенос митохондриальных генов. Лишь небольшое число ГПГ обнаружено у животных; рассмотрены системы переноса генов от эндосимбиотических бактерий в геномы нематод и насекомых.

В обзоре суммированы сведения о ГПГ у одноклеточных протистов, беспозвоночных, водорослей, грибов, растений. Обсуждается возможная связь ГПГ с функциями мобильных элементов. Изучение событий ГПГ между филогенетически отдаленными организмами вносит существенный вклад в разработку проблем эволюции и экологической диверсификации видов.

Ключевые слова: эукариоты, эволюция, геномика, горизонтальный перенос генов, эндосимбиоз, фаготрофия, паразитизм.

Горизонтальный перенос генов (ГПГ) между филогенетически отдаленными таксонами является одним из ключевых движущих факторов эволюции у прокариот (Ochman *et al.*, 2000; Koonin *et al.*, 2001; Шестаков, 2007). Благодаря исследованиям в области геномики стало очевидным, что ГПГ играл важную роль и в эволюции эукариот (Andersson, 2005; Keeling, Palmer, 2008). События ГПГ документированы у различных групп протистов, водорослей, беспозвоночных животных, грибов, растений. Переносы генов от прокариот к эукариотам могут происходить при прямых физических контактах между организмами, в системах эндосимбиоза, паразитизма, фаготрофии, при поглощении ДНК из среды, через различные каналы генетической коммуникации, в том числе с участием плазмид, вирусов, транспозонов, ретровирус-подобных элементов. Идентификация ГПГ требует масштабного филогенетического анализа каждого из генов у большого числа родственных видов и отдаленных таксонов с целью исключения результатов вертикального наследования, дубликаций и утрат.

Следует подчеркнуть, что горизонтальный перенос может быть связан с перемещением предковых бактериальных генов из субгеномов органелл в ядро (Timmis *et al.*, 2004; Keeling, Palmer, 2008). Такого рода внутриклеточные ГПГ относятся к ранним этапам эволюции, но их результаты могут сохраняться по вертикали в геномах современных видов. К другой категории ГПГ относится непосредственное приобретение генов из филогенетически отдаленных организмов. Это сравнительно недавние события, которые могли происходить уже после дивергенции крупных таксонов. Именно таким ГПГ будет уделено основное внимание в данном обзоре. В настоящее время в отношении высших эукариот нет убедительных сведений о фактах ГПГ, имевших место в пределах сотен лет, что важно понимать в свете обсуждения вопросов безопасности использования генетически модифицированных организмов.

Одним из основных доводов в пользу ГПГ является выявление гена (его домена, геномного сегмента) в геноме реципиента и предполагае-

мого донора при отсутствии этого гена у близкородственных организмов. Эффективность реализации ГПГ зависит от многих параметров: особенностей клеточной организации и процессов размножения; систем поглощения и транспортировки чужеродной ДНК; рекомбинационного потенциала, обеспечивающего интеграцию генов; от возможностей экспрессии генов и их встроенности в генные и метаболические сети. Важным условием является фиксация генетически измененных линий в популяции, что возможно при позитивном отборе по признакам, дающим экофизиологические преимущества и повышающим приспособленность организмов в сообществе.

Массивный горизонтальный перенос генов выявлен у представителей пресноводных беспозвоночных. В геноме бделлоидной коловратки *Adineta vaga* идентифицировано 35 генов, гомологичных генам бактерий, грибов, метазоа (Gladyshev *et al.*, 2008). Почти все эти гены локализованы в участках, ассоциированных с теломерами, где сконцентрировано большое число мобильных элементов, составляющих более 5 % всего генома. Среди них выявлены ретротранспозоны типа *Juno* и *Vesta*. Перенесены гены, кодирующие различные дегидрогеназы, гидролазы, пептидазы и др. С помощью метода RT-PCR анализа показана экспрессия генов бактериального происхождения, ответственных за синтез ферментов образования пептидогликанов клеточных стенок. Филогенетический анализ показывает, что большинство этих генов перенесено еще на ранних стадиях эволюции коловраток. Предполагается, что ГПГ у коловраток может заменять им половое размножение.

Анализ полностью секвенированных геномов двух видов свободноживущих диатомовых водорослей – центрического типа *Thalassiosira* (11700 генов) и билатеральной формы *Phaeodactylum tricorutum* (10402 генов) – показал существенные различия между ними по набору генов и физиологическим характеристикам (Bowler *et al.*, 2008). Только 57 % генов являются у них общими. В геноме филогенетически более молодого вида *P. tricorutum*, обитающего в бентосных экосистемах, обнаружено большое число генов прокариотического происхождения (5,6 % генома, что сопоставимо с уровнями ГПГ у многих бактерий). Через

пути ГПГ получены гены, ответственные за С-метаболизм (глюконазы, гидролазы), цикл мочевины, синтез и транспорт полиаминов, участвующих в образовании кремнийсодержащих клеточных стенок. Многие гены получены из протеобактерий, цианобактерий, архей, с которыми диатомеи живут в тесных взаимодействиях. Некоторые гены приобретены в результате вторичного симбиогенеза от красных водорослей. В дизайне геномов диатомей первостепенную роль играли геномные перестройки, связанные с мобильными элементами, в том числе ретротранспозонами *coria*-типа, вовлеченными в ГПГ. Констатация высокой степени экологической диверсификации диатомей позволяет понять, почему эта группа фотосинтезирующих эукариот стала доминировать в современных морских экосистемах.

В таблице приведены сведения о ГПГ у некоторых протистов, различающихся по таксономическому положению и образу жизни.

В наиболее выраженной форме ГПГ свойственны протистам, ведущим фаготрофный образ жизни. К ним относятся амитохондриальные жгутиковые диплонады (*Giardia lamblia*), патогенные паразиты *Entamoeba histolytica* и *Trichomonas vaginalis* (Richards *et al.*, 2003), которые захватывают чужеродную ДНК, «переваривая» клетки прокариот или других эукариот. Некоторые протисты заимствовали у разных бактерий гены патогенности, анаэробного метаболизма, систем защиты от окислительного стресса. Очевидно, что большинство приобретаемых генов имеют адаптивное значение, связанное с анаэробной/микроаэрофильной средой обитания. Это касается *Giardia lamblia* (Andersson, 2005; Morrison *et al.*, 2007) и *Entamoeba histolytica* (Loftus *et al.*, 2005), у которых обнаружены гены, кодирующие ферменты брожения. Показано, что *G. lamblia* в отличие от *E. histolytica* содержит приобретенные через ГПГ бактериальные гены НАДН-оксидазы и специфической алкогольдегидрогеназы (*Adh3*), полученной от анаэробного термофила (Nixon *et al.*, 2002). От архей в *G. lamblia* перенесен также ген, определяющий синтез богатого цистеином белка (Morrison *et al.*, 2007), а от *Pasteurellaceae* – ген ацетилнеураминатлиазы, участвующей у бактерий в метаболизме сиаловой кислоты у патогенных бактерий (Koning *et al.*, 2002).

Таблица

Горизонтальный перенос генов у некоторых одноклеточных эукариот

Организм	Образ жизни	Размер	Кол-во чужеродных генов	Функции некоторых приобретенных генов ¹
		гена Мб кол-во генов		
Амитохондриальный протист <i>Entamoeba histolytica</i>	кишечный патогенный паразит, фаготроф	$\frac{24}{9938}$	> 90	вирулентность, гликозилаза, триозо-6-фосфат-изомеразы, НАДН-оксидаза
Дипломонада <i>Giardia lamblia</i>	кишечный паразит, микроаэрофил	$\frac{11,7}{6470}$	> 80	НАДН-оксидаза, цистеин-сульфат-трансфераза, глюкозамин-6-фосфат-изомеразы
Парабасалида <i>Trichomonas vaginalis</i>	патогенный паразит, фаготроф	$\frac{160}{25950}$	>150	алкогольдегидрогеназа, аспартаза, белки клеточной стенки
Протист <i>Plasmodium falciparum</i>	паразит, возбудитель малярии	$\frac{23}{> 6000}$	> 60	ферменты синтеза жирных кислот, РНК-метилаза, псевдоуридин-синтетаза
Протист <i>Cryptosporidium parvum</i>	кишечный патогенный паразит	$\frac{9,1}{3807}$	30	оксидоредуктазы, лейцин-аминопептидаза, пептидил-гидролаза
Жгутиковый протист <i>Trypanosoma brucei</i>	патогенный, возбудитель сонной болезни	$\frac{26,1}{9068}$	>50	поверхностный гликопротеин, НАДН-зависимая фумарат-редуктаза, аргинин-киназа
Инфузория <i>Tetrahymena thermophila</i>	свободноживущая, фаготроф	$\frac{104}{27424}$	>20	глутамат дегидрогеназа, аланил-ТРНК-синтетаза
Слизевик <i>Dictyostelium discoideum</i>	свободноживущий, почвенные экосистемы	$\frac{34}{13800}$	18	альтернативная тимидилат-синтетаза, дипептидазы
Жгутиковый протист <i>Monosiga brevicollis</i>	свободноживущий, водные экосистемы	$\frac{41,6}{9200}$	(4)	аскорбат-пероксидаза, метакспаза I

Примечание. 1 – функциональная гомология с генами из прокариотических организмов, из них более 900 являются псевдогенами.

У патогенной дипломонады *Spironucleus salmonicida*, паразита лососевых рыб, выявлено более 80 генов, предположительно полученных путем ГПГ (Andersson *et al.*, 2007). Большинство генов, контролирующих различные процессы катаболизма, привнесено из бактерий и архей, но часть генов заимствована от других одноклеточных эукариот. Существенная доля ГПГ связана с приобретением активно экспрессируемых генов вирулентности. Возможность экспрессии бактериальных генов у *G. lamblia* и *S. salmonicida*, по-видимому, обусловлена особенностями аппарата транскрипции, который отличается от канонической схемы у эукариот (Andersson *et al.*, 2007).

Патогенный микроаэрофильный протист *Trichomonas vaginalis*, филогенетически далекий

от *G. lamblia*, также имеет много бактериальных генов, ответственных за процесс брожения, что связано с адаптацией к микроаэрофильным условиям, как и в случае с *G. lamblia* и *E. histolytica*. Характерной особенностью генома трихомонады является наличие в геноме большого массива повторов и транспозируемых элементов, которые занимают более 60 % всей геномной последовательности. Среди них выявлено более тысячи копий транспозона *mariner*-типа, характерного для животных (Carlton *et al.*, 2007).

Многообразны пути ГПГ у возбудителя малярии *Plasmodium falciparum* (Richards *et al.*, 2003). Более 20 ядерных генов приобретены из апикопласта, возникшего в процессе вторичного эндосимбиоза. Ряд генов, кодирующих ферменты синтеза жирных кислот, имеют гомологию с

генами цианобактерий, источником гена псевдоуридин-синтетазы были протеобактерии. Предполагается, что некоторые экспрессирующиеся гены получены в результате поглощения ДНК из лизированных эритроцитов человека (Deitsch *et al.*, 2001). В группу патогенных протистов, способных вызывать кишечные заболевания у человека, входит также *Cryptosporidium parvum*. Через ГПГ этот протист приобрел более 30 генов, имеющих гомологию с бактериальными генами, кодирующими белки клеточной поверхности, связанные с патогенностью (Huang *et al.*, 2004). В процессе эволюции *C. parvum* получил гены от разных доноров: оксидоредуктазы и тимидин-киназы от протеобактерий, от других таксонов заимствованы гены РНК-метилазы, пептидил-гидролазы и др. Большинство этих генов интактно, экспрессируются (по данным RT-PCR-анализа) и их активность регулируется в ходе клеточного цикла.

Секвенированы геномы двух видов жгутиковой трипаномы, включая линию, которая является возбудителем сонной болезни. В их геномах суммарно содержится около 50 генов бактериального происхождения, из них 20 уникальны для каждого из видов. Особенностью генома *Trypanosoma brucei* является наличие гена, контролирующего РНК-редактирование, свойственное митохондриям/хлоропластам растений (Berriman *et al.*, 2005). В геноме вида *Trypanosoma cruzi* (12570 генов) более 50 % генома занимают повторяющиеся последовательности, в число которых входят ретротранспозоны и гены поверхностных белков, участвующих в процессе патогенеза (El-Sayed *et al.*, 2005).

Явления междоменного и внутридоменного переноса генов описаны также у свободноживущих протистов—«хищников», к которым относятся динофлагелляты и инфузории, в частности *Tetrahymena thermophila* (Eisen *et al.*, 2006), имеющая множественные жгутики, участвующие в захвате жертвы. Высокая частота событий ГПГ выявлена у анаэробных инфузорий, живущих в экосистеме рубца жвачных животных (Ricard *et al.*, 2006). В их геномах обнаружено более 4 % генов, полученных путем ГПГ. Большинство генов кодируют ферменты и белки, контролируемые метаболизм, связанный с ассимиляцией различных углеводов. Это экспрессируемые гены целлюлаз, пектин-лиаз, гликозидаз, лизо-

цима, хитиназы и др. Через ГПГ получены также гены азотного метаболизма (нитроредуктазы, специфической НАД-глутаматдегидрогеназы) и гены, обеспечивающие колонизацию эпителия ткани. Как и в случае многих других обитателей рубца, эволюционные преобразования геномов этих инфузорий направлены на оптимизацию жизни в анаэробных условиях, что определяет возможность конвергенции экофизиологических характеристик у филогенетически далеких таксонов.

Сложность выявления внутридоменного ГПГ у протистов (Keeling, Palmer, 2008), по-видимому, обусловлена методическими трудностями, поскольку переносы от эукариот к эукариотам в основном связаны с замещением ортологов функционально паралогичными генами донора. На уровне филогенетического анализа, как правило, трудно определить «древность» перенесенного гена из-за неоднозначности оценок результатов вторичного эндосимбиоза с утратами генов в предковых линиях после дивергенции, образования и/или элиминации паралогичных генов. Необходимо также учитывать характер взаимодействия субгеномов органелл и ядерных геномов, высокую вероятность существования промежуточных этапов в процессах переноса.

Особым объектом является свободноживущий «хищный» протист *Dictyostelium discoideum*, обитающий в почвенных экосистемах и конкурирующий с нематодами за «живую» пищу. В неблагоприятных условиях существования *D. discoideum* переходит из одноклеточного состояния в многоклеточный ансамбль с дифференциацией функций, что рассматривается в качестве одного из возможных путей возникновения первичных многоклеточных организмов. В геноме этого объекта (Eichinger *et al.*, 2005) обнаружено большое число генов (см. табл.), но в плане ГПГ зарегистрировано только 18 чужеродных генов (или их доменов), ответственных и за синтез альтернативной тимидилат-синтетазы, дипептидазы, сидерофоров и ряда других белков.

При изучении свободноживущей фотоавтотрофной динофлагелляты рода *Karenia* (токсичный протист, вызывающий цветение водоемов и гибель рыб) выявлено 7 независимых ГПГ от разных доноров (Nosenko, Bhattacharia, 2007). В числе продуктов этих генов аминотрансфераза,

НАДН-эпимераза-дегидратаза, участвующая в биогенезе клеточных стенок арилсульфотаза А и выполняющая транспортную функцию и др. В работе Waller с соавт. (2006) показано, что в динофлагелляту *Karlodinium* от цианобактерий перенесено два ядерных гена, кодирующих фермент биосинтеза шикимовой кислоты (АgoВ) и О-метилтрансферазу. Эти гены определяют образование нового слитного белка, транспортируемого в пластиду, где он расщепляется с высвобождением активной трансферазы, функция которой в пластиде остается неясной. Этот пример демонстрирует разнообразие событий ГПГ с включением в эукариотический геном бактериальных генов, продукты которых доставляются в органеллу.

Свободноживущие жгутиковые хоанофлагелляты группы *Monosiga* ведут хищный образ жизни в морских/пресноводных экосистемах и близки к предшественникам многоклеточных животных. В секвенированном геноме *Monosiga brevicollis* обнаружены функциональные аналоги генов (аскорбатпероксидаза, метокаспаза I), которые имеют высокое сходство с генами растительного происхождения (Nedelcu *et al.*, 2008). Предполагается, что эти гены, повышающие устойчивость к стрессовым воздействиям, заимствованы путем ГПГ от зеленых водорослей.

У амeboидной жгутиковой водоросли *Bigelowiella natans* способность к фотосинтезу получена в результате вторичного симбиоза от зеленых водорослей. Выявлено более 80 ядерных генов, кодирующих белки, транспортируемые в пластиду; из них 20 % приобретено путем ГПГ от разных доноров (Archibald *et al.*, 2003). В мозаичном геноме этой водоросли обнаружены не только бактериальный ген рибулозо-5-фосфат-3-изомеразы, но и гены от красных водорослей, кодирующие дегидрогеназу аминоклевулиновой кислоты, β -субъединицу АТФ-синтетазы и др. Вместе с тем у зеленой автотрофной водоросли *Chlamydomonas* следов ГПГ не обнаружено. Высказано предположение, что ГПГ у *Bigelowiella* обусловлены ее способностью к фаготрофии. Уникально наличие у самой маленькой свободноживущей зеленой водоросли *Ostreococcus tauri* (размер генома 11,6 Мб) хромосомы 19, которая существенно отличается от других по ГЦ-составу, высокой плотности упаковки генов, не имеющих гомологии с генами других зеленых

водорослей, что указывает на возможность приобретения через ГПГ целой хромосомы (Derelle *et al.*, 2006).

Появление в геномах различных таксономических групп эукариот сходных (почти идентичных) бактериальных генов может быть результатом сложного эволюционного пути, при котором ген получен не от первичного бактериального донора, а прошел через серию промежуточных хозяев, в том числе и филогенетически далеких эукариот. Такая ситуация «замаскированных» связей рассмотрена на примере трех разных генов – транскетолазы, глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы и рибулозо-5-фосфат-эпимеразы (Rogers *et al.*, 2007). По мнению авторов, распределение и «генеалогия» этих генов у разных прокариот обусловлены независимыми событиями ГПГ при участии разных доноров. Подобный вывод сделан и в другой работе (Andersson *et al.*, 2006), в которой анализировали распределение в геномах различных протистов ряда полученных через горизонтальный перенос генов, кодирующих глюкозамин-6-фосфат-изомеразу, алкогольдегидрогеназу Е, флавопротеин А-типа. Результаты исследования свидетельствуют о том, что *Entamoeba*, *Trichomonas*, *Dictyostelium* и другие протисты различаются между собой по способности к независимому горизонтальному переносу каждого из этих генов, приобретенных из разных источников в различные периоды длительной сетчатой эволюции.

О возможности функционирования приобретенных протистами генов во многих случаях (Ricard *et al.*, 2006) судили на основе определения экспрессирующихся последовательностей (EST) и полуколичественного метода оценки уровней обратной транскрипции. Об активности «чужеродных» генов, ответственных за метаболические пути, свидетельствует проявление фенотипических признаков: наличие специфической ферментативной активности, способности утилизировать определенные субстраты, утрата функции при инактивации полученного через горизонтальный перенос гена. Прямым доказательством экспрессии генов могут служить также данные протеомного анализа. Вместе с тем не все приобретаемые гены функционально полноценны, так как в отличие от бактериальных гомологов могут содержать инсерции. Например, у *G. lamblia* из 54 генов,

предположительно полученных через ГПГ, в 11 обнаружены протяженные инсерции (Morrison *et al.*, 2007).

Ограниченное число публикаций посвящено ГПГ у грибов, что, вероятно, связано с особенностями структурно-функциональной организации геномов и систем размножения. Известен пример с грибом *Oprinomycetes joyonii*, обитающим в анаэробных условиях в рубце желудка коров и овец. В геноме этого гриба обнаружен набор генов, свойственных бактериям (в частности *Fibrobacter succinogenes*), занимающим ту же экологическую нишу. В состав этого набора входят гены гликозил-гидролаз, эндоглюконаз, лихеназ и других ферментов, расщепляющих растительные клеточные стенки (Garcia-Vallve *et al.*, 2000). Этот гриб входит в сообщество, в котором взаимодействуют и обмениваются генами бактерии, протисты и грибы, обеспечивающие совместными усилиями условия для усвоения растительной пищи.

Выявлены множественные ГПГ между филamentозными патогенными грибами и оомицетами, которые относятся к филогенетически далекой группе организмов, живущих в той же экологической нише и также использующих осмотрофию, а не фаготрофию. Идентифицированы переносы генов, кодирующих белки-транспортеры сахаров, пермеазы пуринов, альдозо-эпимеразы (Richards *et al.*, 2006). Предполагается, что такого рода ГПГ реализовывались через образование мицеллиальных анастомозов или/и систем трансдукции. Известны примеры того, как непатогенные виды грибов превращались в патогенные в результате горизонтального переноса генов, кодирующих синтез токсинов (Friesen *et al.*, 2006). Один из штаммов аскомицета *Trichoderma reesei* приобрел через ГПГ кластер транскрибируемых генов, ответственных за ассимиляцию нитратов, что способствовало приспособленности гриба к обитанию в аэробных почвенных экосистемах (Slot, Hibett, 2007).

О потенциальном участии систем ГПГ в эволюции дрожжей свидетельствуют данные о включении некоторых бактериальных генов в геном *Saccharomyces cerevisiae* (Hall *et al.*, 2005). Предположительно от лактобактерий получен ген, кодирующий дигидрооротат-дегидрогеназу, от протеобактерий заимствован

ген BDS1, ответственный за арил-сульфатазную активность, которая блокируется у мутанта с инактивированным геном. Приобретение этих генов имеет адаптивный характер, связанный с переходом к анаэробному образу жизни. Однако сравнительный анализ геномов разных видов дрожжей показал, что ГПГ у них является редким явлением и не превышает 0,2 % от общего числа генов (Hall *et al.*, 2005).

Поскольку у высших эукариот (по сравнению с одноклеточными) увеличивается число барьеров для ГПГ, неожиданными оказались факты активного переноса генов у растений (Richardson, Palmer, 2007; Keeling, Palmer, 2008). Высокая частота ГПГ относится преимущественно к митохондриальным генам, тогда как событий горизонтального переноса ядерных генов установлено еще немного. Помимо хорошо известной системы переноса плазмиды из фитопатогенной бактерии *Agrobacterium rhizogenes* в геном табака, в ядерном геноме растений выявлены гены глицерол-аквапорина (Zardoya *et al.*, 2002) и ферментов синтеза глутатиона (Copley, Dhillon, 2002), установлена возможность переноса ядерных транспозонов MULE-типа (Diao *et al.*, 2006).

Перенос митохондриальных генов между растениями был обнаружен при изучении гена *nad1*, кодирующего субъединицу НАДН-дегидрогеназы. Сегмент этого гена, содержащий интрон 1 и часть экзонов, перенесен из покрытосеменного растения в митохондриальный субгеном одной из линий азиатской лианы (*Gnetum*). В митохондриях близкородственных линий этого голосеменного растения сегмент отсутствует (Won, Renner, 2003). В другой работе (Bergthorsson *et al.*, 2003) показан горизонтальный перенос генов двух рибосомальных белков *rsp2* и *rsp11*. Аллели этих генов, обнаруженные в митохондриальной ДНК киви (*Actinidia*) и жимолости (*Lonicera*), получены от филогенетически далеких видов цветковых растений. У представителя маковых *Sanguinaria canadensis* функционирование химерного митохондриального гена *rsp11* (половина от однодольного, другая часть от двудольного растения) свидетельствовало о полноценности ГПГ. Из филогенетического анализа геномов следовало, что обнаруженные события ГПГ, по-видимому, происходили в эволюции сравнительно недавно (от 80 до 100

млн лет назад). Следует отметить, что в отличие от митохондриальных генов переносов между растениями пластидных генов не выявлено (Richardson, Palmer, 2007).

Множественный перенос генов митохондрий обнаружен у растения *Amborella trichopoda* (Bergthorsson *et al.*, 2004), в митохондриальной ДНК которого наряду с 31 резидентным геном содержится 20 чужеродных генов, каждый из которых имеет интактный гомолог в митохондриальном субгеноме амбореллы. Чужеродные гены получены от разных доноров: 7 от лишайников и 19 (включая гены *nad5* и *atp1*) от различных групп двудольных. Транскрипт приобретенного гена *atp1* редактируется, что свидетельствует о его функционировании, тогда как половина перенесенных горизонтальным путем митохондриальных генов являются псевдогенами. Экологическая особенность этого объекта заключается в том, что эндемический вид *A. trichopoda* растет в уникальных условиях влажного тропического леса в тесном сообществе с различными эпифитами, покрывающими листья и стебель растения. Предполагается, что перенос митохондрий (или их ДНК) обусловлен прямыми физическими контактами в местах поражений или в результате проникновения клеточных экссудатов.

Приобретение митохондриальных генов может происходить различными путями: при слиянии и рекомбинации митохондрий донора и реципиента (что наблюдается при соматической гибридизации с протопластами), через «незаконное» опыление, при участии различного рода векторных систем – бактериального, грибного или вирусного типа, через активное поглощение ДНК, попадающей в организм из почвы и т. д. К числу наиболее эффективных способов ГПГ относится паразитизм. Цветковые растения могут служить как донорами, так и реципиентами. Показан перенос митохондриального гена из паразитических растений (предположительно *Cuscuta*) в неродственную группу видов сорняка *Plantago* (Mower *et al.*, 2004), в субгеноме линий которого обнаружен чужеродный псевдоген при наличии интактного гомолога в реципиенте. В работе Davis и Wurdack (2004) сообщается о паразитическом растении раффлезия, которое получило митохондриальные гены от своего хозяина-лианы. К числу таких генов относится ген

atp1, который, как и у *Amborella*, функционирует, и его транскрипт подвергается правильному редактированию (Barkman *et al.*, 2007). Поскольку известно более 4 тыс. видов паразитических растений, то можно полагать, что системы ГПГ «паразит↔хозяин» широко распространены в природе и, очевидно, влияют на эволюцию (коэволюцию) партнеров.

У животных в отличие от протистов и растений достоверных фактов ГПГ выявлено мало (Keeling, Palmer, 2008). При изучении эндосимбиотической системы с участием бактерии *Wolbachia* было показано, что результаты ГПГ зафиксированы у ряда насекомых, клещей, нематод (Kondo *et al.*, 2002; Fenn *et al.*, 2006). Убедительные доказательства приведены в работе Dunning-Hotopp с соавт. (2007), в которой доказано наличие почти полного генома вольбахии (> 1Мб) в геноме *Drosophila melanogaster* и других видов дрозофилы. Инсерционная последовательность у *D. ananassae*, идентичная бактериальной последовательности, остается в геноме хозяина после удаления эндосимбионта. В перенесенном фрагменте, содержащем ретроэлементы, лишь небольшая часть генов экспрессируется, причем значительно слабее, чем собственные тканеспецифичные гены дрозофилы. Одинаковые последовательности по 45 локусам вольбахии найдены в геномах 14 линий *D. ananassae*, взятых из различных географических регионов, что свидетельствует об общности происхождения единичной геномной инсерции. Другие типы инсерций (> 500 п.о.) обнаружены в геноме осы, комара *Culex pipiens*, а также внутри одного из генов (размером 8 кб) нематоды *Brugia malayi*. В этой статье сделано важное заключение о том, что практикуемое в биоинформатике вычитание прокариотических последовательностей из секвенированных геномов эукариот (из-за опасения бактериальных загрязнений) неправомерно. Возможно, именно из-за такого методического подхода из поля зрения исследователей исчезают события ГПГ у многих эукариот.

В геноме жука *Callosobruchus chinensis* обнаружен интегрированный сегмент, соответствующий почти 30 % генома вольбахии и локализованный в проксимальном районе короткого плеча X-хромосомы (Nikoh *et al.*, 2008). В перенесенном геномном участке, содержащем около

1200 открытых рамок считывания, большинство ОРС имеет дефектную структуру со стоп-кодонами и фреймшифт мутациями, но небольшая часть генов интактна и транскрибируются. Предполагается, что одноактное событие ГПГ произошло несколько миллионов лет назад, но его физиологическое и эволюционное значение остается неясным. Псевдогенизация бактериального геномного сегмента может быть этапом редуцированной эволюции или/и давать материал для возникновения новых генов, важных для функционирования организма хозяина.

С участием вольбахии не связана интеграция 12 генов бактериального происхождения в геном нематоды *Meloidogene*, паразитирующей на корнях растений. Эти способные к экспрессии гены, кодирующие треонин-альдолазу, целлюлазы, пектиназы, белки, подобные Nod-факторам ризобий, по-видимому, получены от предковых клубеньковых бактерий, образующих симбиотическую систему с растениями. Нематода использует приобретенные через ГПГ функции для опознавания хозяина и «нападения» на корни растения (Scholl *et al.*, 2003).

Небольшое количество примеров ГПГ у многоклеточных животных может быть обусловлено ограниченностью списка объектов с полностью секвенированными и аннотированными геномами. Нельзя игнорировать и методические сложности филогенетического анализа в контексте явлений эндосимбиоза и паразитизма, которые сопровождаются дифференциальной утратой и реорганизацией геномных сегментов. Появление функционально новых генов ксенологов определить сравнительно легко, но значительно труднее обнаружить случаи замещения генов их гомологами или переноса доменов генов (химеризация), так же, как и учесть последствия дубликаций с последующей избирательной редукцией «ненужных» копий у близкородственных организмов. Очевидно, что реализация ГПГ может лимитироваться особенностями структуры геномов (наличием ретроэлементов, интронов, рекомбиногенных сайтов и т. д.).

Вне данного обзора оставлены недавние публикации о возможной роли ГПГ в эволюции млекопитающих. Эти работы, в которых рассматривается участие мобильных элементов в возникновении регуляторных последовательностей, теломераз, белков, участвующих в

контроле ранних этапов эмбриогенеза, и т. п., требуют отдельного обсуждения.

Работа выполнена при поддержке грантов программы Президиума РАН «Происхождение и эволюция геобиосферных систем» и «Ведущие научные школы» НШ-140.2008.4. Приношу большую благодарность Е.А. Карбышевой за помощь в подготовке статьи.

Литература

- Шестаков С.В. Как происходит и чем лимитируется горизонтальный перенос генов у бактерий // Экол. генетика. 2007. Т. 5. Вып. 2. С. 12–24.
- Andersson J.O. Lateral gene transfer in eukaryotes // Cell. Mol. Life Sci. 2005. V. 62. P. 1182–1197.
- Andersson J.O., Hirt R.P., Foster P.G., Roger A.J. Evolution of four gene families with patchy phylogenetic distributions: influx of genes into protist genomes // BMC Evol. Biol. 2006. V. 6. P. 27.
- Andersson J.O., Sjogren A.M., Horner D.S. *et al.* A genomic survey of the fish parasite *Spirionucleus salmonicida* indicates genomic plasticity among diplomonads and significant lateral gene transfer in eukaryote genome evolution // BMC Genomics. 2007. V. 8. P. 51.
- Archibald J.M., Rogers M.B., Toop M. *et al.* Lateral gene transfer and evolution of plastid-targeted proteins in the secondary plastid-containing alga *Bigeloniella natans* // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2003. V. 100. P. 7678–7683.
- Barkman T.J., McNeal J.R., Lim S-H. *et al.* Mitochondrial DNA suggests at least 11 origins of parasitism in angiosperms and reveals genomic chimerism in parasitic plants // BMC Evol. Biol. 2007. V. 7. P. 248.
- Bergthorsson U., Adams K.L., Thomason B., Palmer J.D. Widespread horizontal transfer of mitochondrial genes in flowering plants // Nature. 2003. V. 424. P. 197–201.
- Bergthorsson U., Richardson A.O., Young G.J. *et al.* Massive horizontal transfer of mitochondrial genes from diverse land plant donors to the basal angiosperm *Amborella* // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2004. V. 101. P. 17747–17752.
- Berriman M., Ghedin E., Hertz-Fowler C. *et al.* The genome of the African trypanosome *Trypanosoma brucei* // Science. 2005. V. 309. P. 416–422.
- Bowler C., Allen A.E., Badger J.H. *et al.* The *Phaeodactylum* genome reveals the evolutionary history of diatom genomes // Nature. 2008. V. 456. P. 239–244.
- Carlton J.M., Hirt R.P., Silva J.C. *et al.* Draft genome sequence of the sexually transmitted patho-

- gen *Trichomonas vaginalis* // Science. 2007. V. 315. P. 207–212.
- Copley S.D., Dhillon J.K. Lateral gene transfer and parallel evolution in the history of glutathione biosynthesis genes // Genome Biol. 2002. V. 3. P. 25. 1-25.16.
- Davis C.C., Wurdack K.J. Host-to-parasite gene transfer in flowering plants: phylogenetic evidences from *Malpighiales* // Science. 2004. V. 305. P. 676–678.
- Deutsch K., Driskill C., Wellems T. Transformation of malaria parasites by a spontaneous uptake and expression of DNA from human erythrocytes // Nucl. Acid. Res. 2001. V. 29. P. 850–853.
- Derelle E., Ferraz C., Rombauts S. *et al.* Genome analysis of the smallest free-living eukaryote *Ostreococcus tauri* unveils many unique features // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2006. V. 103. № 31. P. 11647–11652.
- Diao X., Freeling M., Lisch D. Horizontal transfer of plant transposon // PLoS Biology. 2006. V. 4(1). P. e5.
- Dunning-Hotop J.C., Clark M.E., Oliveira D.C.S. *et al.* Widespread lateral gene transfer from intracellular bacteria to multicellular eukaryotes // Science. 2007. V. 317. P. 1753–1756.
- Eichinger L., Pachebat J.A., Glockner G. *et al.* The genome of the social amoeba *Dictyostelium discoideum* // Nature. 2005. V. 435. P. 43–57.
- Eisen J.A., Coyne R.S., Wu M. *et al.* Macronuclear genome sequence of the ciliate *Tetrahymena thermophila*, a model eukaryote // PLoS Biology. 2006. V. 4. P. e286.
- El-Sayed N.M., Myler P.J., Bartholomeu D.C. *et al.* The genome sequence of *Trypanosoma cruzi*, etiologic agent of Chagas disease // Science. 2005. V. 309. P. 409–415.
- Fenn K., Conlon C., Jones M. *et al.* Phylogenetic relationships of the *Wolbachia* of nematodes and arthropods // PLoS Pathol. 2006. V. 2. P. e94.
- Friesen T.L., Stukenbrock E.H., Liu Z. *et al.* Emergence of a new disease as a result of interspecific virulence gene transfer // Nature Genet. 2006. V. 38. P. 953–956.
- Garcia-Vallve S., Romeu A., Palau J. Horizontal gene transfer of glycosyl hydrolases of the rumen fungi // Mol. Biol. Ecol. 2000. V. 17. P. 352–361.
- Gladyshev E.A., Meselson M., Arkhipova I.R. Massive horizontal gene transfer in *Bdelloid rotifers* // Science. 2008. V. 320. P. 1210–1213.
- Hall C., Brachat S., Dietrich F.S. Contribution of horizontal gene transfer to the evolution of *Saccharomyces cerevisiae* // Eukar. Cell. 2005. V. 4. P. 1102–1115.
- Huang J., Mullapudi N., Lancto C.A. *et al.* Phylogenomic evidence supports past endosymbiosis intracellular and horizontal gene transfer in *Cryptosporidium parvum* // Genome Biol. 2004. V. 5. P. R88.
- Keeling P.J., Palmer J.D. Horizontal gene transfer in eukaryotic evolution // Nature Rev. Genet. 2008. V. 9. P. 605–618.
- Kondo N., Nikoh N., Ijichi N. *et al.* Genome fragment of *Wolbachia* endosymbiont transferred to X-chromosome of host insect // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2002. V. 99. P. 14280–14285.
- Koning A.P. de, Brinkman F.S.L., Jones S.J.M., Keeling P.J. Lateral gene transfer and metabolic adaptation in the human parasite *Trichomonas vaginalis* // Mol. Biol. Evol. 2000. V. 17. № 11. P. 1769–1773.
- Koonin E.V., Makarova K.S., Aravind L. Horizontal gene transfer in prokaryotes: quantification and classification // Annu. Rev. Microbiol. 2001. V. 55. P. 709–742.
- Loftus B., Anderson I., Davies R. *et al.* The genome of the protist *Entamoeba histolytica* // Nature. 2005. V. 433. P. 865–868.
- Morrison H.G., McArthur A.G., Gillin F.D. *et al.* Genomic minimalism in the early diverging intestinal parasite *Giardia lamblia* // Science. 2007. V. 317. P. 1921–1926.
- Mower J.P., Stefanovic S., Young G.J., Palmer J.D. Gene transfer from parasitic to host plants // Nature. 2004. V. 432. P. 165–166.
- Nedelcu A.M., Miles I.H., Fagir A.M., Karol K. Adaptive eukaryote-to-eukaryote lateral gene transfer: stress-related genes of algal origin in the closest unicellular relatives of animals // J. Evol. Biol. 2008. V. 21. P. 1852–1860.
- Nikoh N., Tanaka K., Shibata F. *et al.* *Wolbachia* genome integrated in an insect chromosome: evolution and fate of laterally transferred endosymbiont genes // Genome Res. 2008. V. 18. P. 272–280.
- Nixon J.E.J., Wang A., Field J. *et al.* Evidence for lateral transfer of genes encoding ferredoxins, nitroreductases, NADH oxidase, and alcohol dehydrogenase 3 from anaerobic prokaryotes to *Giardia lamblia* and *Entamoeba histolytica* // Eukar. Cell. 2002. V. 1. P. 181–190.
- Nosenko T., Bhattacharya D. Horizontal gene transfer in chromalveolates // BMC Evol. Biol. 2007. V. 7. P. 173.
- Ochman H., Lawrence J.G., Groisman E.A. Lateral gene transfer and the nature of bacterial innovation // Nature. 2000. V. 405. P. 299–304.
- Ricard G., McEvans N.R., Dutilh B.E. *et al.* Horizontal gene transfer from bacteria to rumen ciliates indicates adaptation to their anaerobic, carbohydrates-rich environment // BMC Genomics. 2006. V. 7. P. 22.
- Richards T.A., Dack J.B., Jenkinson J.M. *et al.* Evolution of filamentous plant pathogens: gene exchange across eukaryotic kingdoms // Current Biol. 2006.

- V. 16. P. 1857–1864.
- Richards T.A., Hirt R.P., Williams B.A.P., Embley T.M. Horizontal gene transfer and the evolution of parasitic protozoa // *Protist*. 2003. V. 154. P. 17–32.
- Richardson A.O., Palmer J.D. Horizontal gene transfer in plants // *J. Exptl. Bot.* 2007. V. 58. P. 1–9.
- Rogers M.B., Watkins R.F., Harper J.T. *et al.* A complex and punctate distribution of three eukaryotic genes derived by lateral gene transfer // *BMC Evol. Biol.* 2007. V. 7. P. 89.
- Scholl E.H., Thorne J.L., McCarter J.P., Mck Bird D.M. Horizontally transferred genes in plant-parasitic nematodes: a high-throughput genomic approach // *Genome Biol.* 2003. V. 4. P. R39.
- Slot J.C., Hibett D.C. Horizontal transfer of a nitrate assimilation gene cluster and ecological transitions in fungi: a phylogenetic study // *PLoS One*. 2007. V. 2. P. e1097.
- Timmis J.N., Ayliffe M.A., Huang C.Y., Martin W. Endosymbiotic gene transfer: organelle genomes forge eukaryotic chromosomes // *Nature Rev. Genet.* 2004. V. 5. P. 123–135.
- Waller R.F., Slamovits C.H., Keeling P.J. Lateral gene transfer of a multigen region from cyanobacteria to dinoflagellates resulting in a novel plastid-targeted fusion protein // *Mol. Biol. Evol.* 2006. V. 23. P. 1437–1443.
- Won H., Renner S.S. Horizontal gene transfer from flowering plants to Gnetum // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2003. V. 100. P. 10824–10829.
- Zardoya R., Ding X., Kitagawa Y., Chrispeels M. Origin of plant glycerol transporters by horizontal gene transfer and functional recruitment // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2002. V. 99. P. 14891–14896.

HORIZONTAL GENE TRANSFER IN EUKARYOTES

S.V. Shestakov

M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, e-mail: shestakovgen@mail.ru

Summary

Horizontal gene transfer (HGT) plays an important role in prokaryotic evolution. Recently accumulating data indicate that HGT also occurs in eukaryotic organisms, but the genetic mechanisms of these processes are still poorly understood. Progress in comparative genomics of eukaryotes provides a strong evidence of bacteria-to-eukaryotes gene transfer during endosymbiotic events and through phagocytosis of bacteria by eukaryotes. HGT is now well documented for some invertebrates, algae, many protozoa, fungi and plants. The acquisition of genes from bacterial neighbours contributes to the adaptation to parasitism in some protozoa and fungi. A surprisingly high level of plant-to-plant mitochondrial HGT has been reported including cases of parasite-to-host plant gene transfer. Only a few cases of HGT were described for nematodes, insects and higher animals.

This review summarizes the information on HGT in a number of unicellular eukaryotes, fungi, plants and some animals. The association of HGT with possible involvement of mobile elements is considered. Investigation of HGT between distantly related organisms will improve our knowledge concerning patterns of eukaryotic phylogeny and evolutionary pathways of their ecological diversification.