

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЭВОЛЮЦИИ ХРОМОСОМ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Д.М. Ларкин

Лаборатория биологии генома млекопитающих, Университет Иллинойса, Урбана, США,
e-mail: dlarkin@uiuc.edu

Недавний прогресс в расшифровке геномов млекопитающих способствовал их детальному сравнению. Это сравнение может пролить свет на закономерности эволюции геномов, включая реорганизацию хромосом в ходе эволюции. Наиболее важными являются вопросы о случайности или предопределенности позиций хромосомных перестроек, особенностей организации хромосом в районах эволюционных разрывов, связи эволюционных хромосомных разрывов и позиций хромосомных aberrаций, возникающих в раковых клетках, а также степени реорганизации предкового генома у представителей разных отрядов млекопитающих.

В работе представлен обзор недавно полученных данных, проливающих свет на эти и некоторые другие аспекты эволюции хромосом млекопитающих.

Одной из интереснейших проблем современной геномики млекопитающих является вопрос о том, насколько случайны места хромосомных разрывов, происходящих в эволюции хромосом млекопитающих. Начиная с 1984 г. общепризнанной считалась гипотеза, выдвинутая Нодье и Тэйлором (Nadeau, Taylor, 1984), о том, что разрывы в хромосомах располагаются случайным образом. Эта гипотеза была основана на результатах анализа распределения длин гомологичных синтенных блоков (homologous synteny blocks), т. е. районов хромосом разных видов млекопитающих, содержащих ортологичные гены в одинаковой последовательности. Анализ, проведенный с использованием сравнительных цитогенетических карт, показал, что распределение длин гомологичных сегментов между геномами человека и мыши вписывается в рамки экспоненциального распределения, которое описывает результаты случайного процесса. Другими словами, после разделения около 85 млн лет назад (Hedges, Kumar, 2002) хромосомы грызунов и приматов переставались случайным образом. В течение многих лет при построении новых сравнительных геномных карт являлось правилом хорошего тона проводить проверку теории «случайных

хромосомных разрывов» с использованием вновь картированных видов (Band *et al.*, 2000; Everts-van der Wind *et al.*, 2004). И действительно, сравнения, проводимые на основании геномных карт низкого и среднего разрешения, каждый раз подтверждали верность теории «случайных хромосомных разрывов».

Подобное положение вещей сохранялось до 2002 г., когда был полностью расшифрован второй геном млекопитающих – геном мыши (Waterston *et al.*, 2002). Было проведено полное сравнение геномов двух млекопитающих – человека и мыши. Оказалось, что геном человека больше генома мыши за счет накопления в геноме приматов большого числа повторенных последовательностей. Кроме того, было показано, что примерно в половине точек эволюционных хромосомных разрывов, различающих эти два генома, содержатся сегментные дубликации (Bailey *et al.*, 2004). Группа ученых из Университета Калифорнии в Сан Диего провела поиск гомологичных сегментов в геномах мыши и человека. Оказалось, что в этих геномах содержится большое количество мелких (<1Мб) синтенных сегментов, расположенных зачастую группами на границах более крупных сегментов гомологии (Pevzner, Tesler, 2003). Присутствие

таких мелких синтенных фрагментов меняло общую картину распределения размеров синтенных сегментов, которое более не соответствовало параметрам экспоненциального распределения. Таким образом, была поставлена под сомнение теория случайности положения хромосомных разрывов. Певзнер и Теслер объяснили полученный феномен присутствием в хромосомах млекопитающих «ломких» мест (*fragile sites*), которые могут многократно вовлекаться в негомологичные хромосомные обмены и формирование новых хромосом в ходе эволюции. При этом, каждый раз повторяясь, хромосомный разрыв происходит в одном и том же районе хромосомы, но не обязательно после одного и того же нуклеотида. В результате за счет сдвига позиции хромосомного разрыва формируются мелкие синтенные фрагменты, наблюдаемые при сравнении полностью расшифрованных геномов. Авторы объяснили тот факт, что подобное наблюдение не было сделано раньше, недостаточно высоким уровнем разрешения цитогенетических и радиационных сравнительных карт. Новая теория подразумевала, что одни и те же места предкового генома могут быть использованы многократно для проведения эволюционных перестроек.

Недостатком, но вместе с тем и оригинальностью проведенного исследования было то, что в работе Певзнера и Теслера не было выявлено рекуррентных (*recurrent/reuse*) хромосомных перестроек как таковых, однако их присутствие было показано косвенным образом на основании распределения длин синтенных блоков. Параллельно с этой работой мы построили сравнительную радиационную карту высокого уровня разрешения двух хромосом коровы, гомологичных единственной хромосоме человека, HSA11 (Larkin *et al.*, 2003). Мы также сравнили эти хромосомы с гомологичными хромосомами мыши. Выяснилось, что некоторые из районов хромосомных разрывов совпадают в двух из трех сравненных геномах. Однако использование хромосомы человека в качестве основы (*reference*) для сравнения и ограниченность набора геномов млекопитающих не позволяла с большой уверенностью говорить о повторении хромосомных перестроек в ходе эволюции этой синтенной группы.

Таким образом, привлечение как можно большего числа хорошо изученных геномов

млекопитающих, представляющих разные отряды, в обширное межвидовое сравнение хромосом могло бы, наконец, «физически» показать присутствие повторенных хромосомных перестроек в хромосомах млекопитающих. А использование полностью расшифрованных геномов позволило бы выяснить, какие особенности структуры хромосом и ДНК связаны с позициями хромосомных разрывов.

Специально организованная встреча научных групп, занимающихся построением геномных карт млекопитающих, проведенная в Сан-Диего в январе 2004 г., обеспечила основу для нового исследования. Геномные карты 7 видов млекопитающих, представляющих 5 отрядов плацентарных млекопитающих, были выбраны для первого широкомасштабного сравнения геномов. Три из этих геномов, а именно: геномы человека, мыши и крысы – были полностью расшифрованы и могли быть проанализированы с наибольшей степенью разрешения, тогда как остальные геномы – геномы собаки, свиньи, коровы, кошки и лошади – были представлены сравнительными радиационными картами, которые определяли порядок гомеологичных генов в хромосомах и были пригодны для сравнения с геномом человека, однако не позволяли сравнивать хромосомы этих млекопитающих между собой. Такая ситуация определила способ анализа структуры хромосом млекопитающих в нашей работе. Каждый из геномов был сравнен с человеческими хромосомами, и синтенные блоки были определены в человеческих хромосомах в виде сегментов с промежутками, соответствующими местам хромосомных разрывов (Murphy *et al.*, 2005) (рис. 1).

Определение синтенных блоков и классификация хромосомных разрывов

Всего было выявлено 1159 синтенных блоков при сравнении 7 видов млекопитающих с человеческим геномом (Murphy *et al.*, 2005). Для сравнения секвенированных геномов мыши и крысы с человеческим геномом мы использовали результаты компьютерного сравнения каждого из этих геномов с геномом человека (Gibbs *et al.*, 2004). При этом минимальный размер учтенного синтенного блока был 1 Мб. Таким образом, мы искусственно понизили уровень

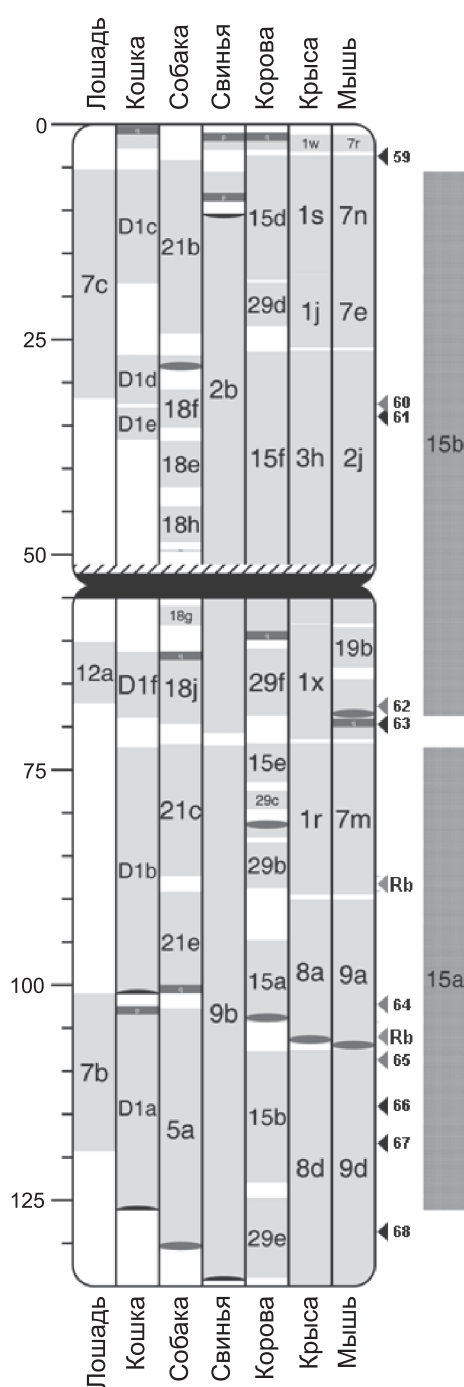


Рис. 1. Хромосома 11 человека с указанием блоков гомологичной синтении с 7 видами млекопитающих.

Позиции теломер указаны серыми прямоугольниками, центромер – овалами. Справа от хромосомы располагаются стрелки, указывающие на позиции частых раковых aberrаций (числа) и повторенных эволюционных хромосомных разрывов (RB). Протяженные блоки справа соответствуют районам хромосомы 15 реконструированного генома предка плацентарных млекопитающих (Murphy *et al.*, 2005).

разрешения, который может быть получен при сравнении отсеквенированных геномов, чтобы приблизить его к максимальному уровню разрешения, который мог быть получен с использованием доступных нам радиационных карт.

Остальные геномные карты были сравнены с геномом человека «вручную», путем сопоставления порядка генетических маркеров на каждой из этих карт с порядком ортологичных последовательностей ДНК в геноме человека. При этом синтенным сегментом считался район хромосом, содержащий генетические маркеры в одинаковом порядке в геномах изучаемых видов и в геноме человека. Синтенный фрагмент не должен прерываться никаким другим синтенным фрагментом, принадлежащим этой же или какой-либо другой хромосоме. Однако мы полагали, что внутри синтенного фрагмента позволительны незначительные перестройки, например, инверсии порядка находящихся рядом маркеров, поскольку такие инверсии очень часто являются результатом ошибок построения радиационных карт или ошибок сборки расшифрованного генома.

Определение синтенных блоков позволило нам оценить количество хромосомных перестроек в каждой эволюционной ветви, ведущей к формированию генома млекопитающих, вовлеченных в анализ. Для этого мы использовали эволюционные взаимоотношения использованных видов млекопитающих (рис. 2). Так, корова и свинья – представители одного отряда Cetartiodactyla – дивергировали около 60 млн лет назад, кошка и собака – представители отряда Carnivora – разделились ~ 55 млн лет назад. Отряды Cetartiodactyla и Carnivora вместе с отрядом Perissodactyla формируют надотряд Ferungulata, разделившийся на 3 отряда около 85 млн лет назад. Крыса и мышь являются представителями отряда Rodentia, а человек – отряда Primates.

Согласно этому эволюционному дереву, хромосомная перестройка, которая отличает только один вид млекопитающих от всех других видов, произошла после отделения этого вида от общего предка с другим самым близким в эволюционном плане видом и может считаться видоспецифичной. Например, хромосомная перестройка, обнаруженная в геноме коровы, но не найденная в геноме свиньи, произошла после разделения Suidae и Bovidae. С другой стороны,

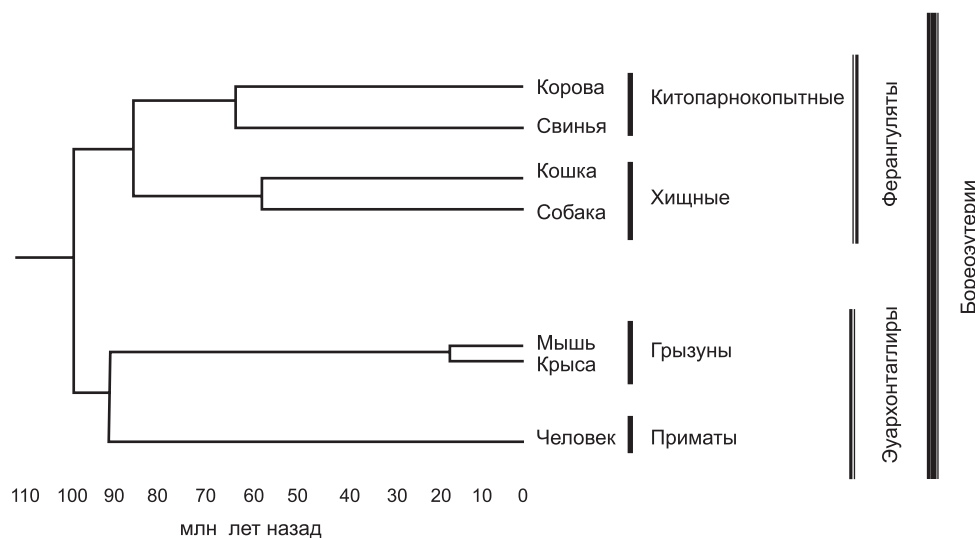


Рис. 2. Эволюционные взаимоотношения геномов, вовлеченных в многовидовое сравнение (Murphy *et al.*, 2005).

перестройка, обнаруженная у всех представителей одного и того же отряда, произошла до их разделения и может быть классифицирована как отрядоспецифичная. Таким образом могут быть классифицированы хромосомные перестройки, обнаруженные у всех представителей отрядов, объединенных недавним общим предком, в нашем случае – отряды Cetartiodactyla и Carnivora. Такие перестройки были классифицированы как надотрядные (Murphy *et al.*, 2005).

Вместе с тем нами был обнаружен класс видо- и отрядоспецифичных хромосомных разрывов, которые были представлены у двух и более видов млекопитающих из разных групп, которые не имели недавнего общего предка. Например, мы обнаружили значительное количество общих хромосомных разрывов, отличающих геном коровы и мыши от остальных геномов. Исходя из эволюционных взаимоотношений, эти перестройки могли появиться только в результате независимых разрывов в одном и том же районе предкового генома Bovidae и мыши. В пользу этого говорит тот факт, что эти хромосомные разрывы не были зафиксированы в геномах свиньи и крысы, т. е. видов, наиболее близких к корове и мыши соответственно.

Мы выявили 375 хромосомных перестроек < 4 Мб во всех проанализированных геномах. Из них 20 % были классифицированы как повторенные в разных эволюционных

ветвях. Кроме того, в каждом из двух отрядов ферангулят, представленных двумя геномами (Cetartiodactyla и Carnivora), один из геномов содержал значительно больше хромосомных перестроек, чем другой, подразумевая различные скорости перестройки геномов внутри отряда. Так, геномы коровы и собаки перестроены значительно сильнее, чем геномы свиньи и кошки. В то же время геном мышевидных грызунов содержал в ~15 раз больше хромосомных перестроек, чем геномы остальных млекопитающих. Причем 150 из этих разрывов были отрядоспецифичными, и только 30–35 были найдены в одном из геномов и не найдены во втором. Геном человека содержал умеренное количество хромосомных разрывов, показывая его близость к предковому геному плацентарных млекопитающих.

Повторенные разрывы были в основном обнаружены у видов с повышенным уровнем перестроенности в каждом из отрядов. Например, 17 % повторенных разрывов были характерны для геномов коровы и грызунов. В целом половина всех повторенных хромосомных перестроек были найдены в геномах грызунов и одного или более видов других животных.

Таким образом, удалось показать, что значительное количество эволюционных хромосомных разрывов (до 20 %) происходит независимо в одних и тех же районах предковых хромосом

млекопитающих. Тот факт, что большинство из повторенных разрывов характерны для сильно перестроенных геномов, может свидетельствовать о наличии ограниченного числа мест в геноме млекопитающих, где эти перестройки могут осуществляться. Из-за ограниченности выборки нельзя исключить, что в ходе эволюции геномов млекопитающих могло быть многократно использовано значительно больше районов предковых хромосом (если не все они).

Мы сравнили скорость эволюции хромосом млекопитающих во всех ветвях эволюционного дерева. Анализ выявил низкую скорость хромосомных перестроек на ранних этапах эволюции млекопитающих, вплоть до границы между меловым и третичным периодами. Около 65 млн лет назад произошло увеличение скорости хромосомных перестроек у ферангулят и приматов/грызунов. После разделения на отряды наступил следующий этап увеличения скорости хромосомных перестроек. Таким образом, мы постулируем увеличение скорости хромосомных перестроек в геномах млекопитающих около 65 млн лет назад. Этот период совпадает с вымиранием динозавров и началом бурной радиации млекопитающих. Можно предположить, что для освоения новых экологических ниш, прежде занятых рептилиями, млекопитающие адаптировали геномы, и, по-видимому, эта адаптация связана с реорганизацией хромосом. С одной стороны, дупликации генов, приводящие к формированию новых функциональных генов, зачастую осуществляются на границах эволюционно консервативных блоков. С другой стороны, хромосомные перестройки могли служить средством изоляции недавно разошедшихся видов и в конечном итоге закрепляли результаты видообразования. Таким образом, ряд хромосомных перестроек мог иметь адаптационное значение для приспособления генома к новым условиям среды обитания, в то время как другие перестройки могли быть функционально нейтральными, но при этом способствовать закреплению изоляции нового вида животных.

Реконструкция архитектуры предковых кариотипов

Следующим этапом проведенной работы была реконструкция наиболее вероятной

(parsimonious) архитектуры предковых хромосом для представителей ветвей эволюционного дерева. Ранние работы сообщали о реконструкции предковых кариотипов с использованием преимущественно результатов хромосомного пэйтинга или геномных карт низкого уровня разрешения (Froenicke, 2005). Хотя эти реконструкции и позволяли выявлять наиболее крупные хромосомные блоки, присутствующие в большинстве геномов млекопитающих и, таким образом, представляющие предковые комбинации, они не учитывали внутривидовые перестройки, которые преобладали в ходе эволюции млекопитающих (Pevzner, Tesler, 2003). Появление полностью отсеквенированных геномов позволило провести более точное сравнение с использованием компьютерного анализа. Мы применили алгоритм MGR (Mammalian Genome Reconstruction (Bourque, Pevzner, 2002)), который реконструировал предковые геномы на основании синтенных блоков, присутствующих во всех геномах, и известной топологии видов. В нашем случае: {[человек, (мышь, крыса)], [(кошка, собака), (корова, свинья)]}. С помощью алгоритма высчитывали наиболее вероятные комбинации ныне существующих синтенных блоков в предковых геномах для каждого из отрядов, основываясь на минимальном количестве перестроек, от предкового генома к геномам изучаемых видов, суперотрядов и в конечном итоге оценивался предковый кариотип всех млекопитающих как промежуточный между предковыми геномами ферангулят и человека/грызунов. Реконструированные геномы ферангулят и человека/мыши/крысы содержат 23 и 24 хромосом соответственно и очень похожи, подтверждая наши заключения о медленной скорости хромосомных перестроек на начальных этапах эволюции млекопитающих.

Так же малы различия между предковыми геномами Cetartiodactyla и Carnivora. Это подтверждает то, что значительное количество хромосомных перестроек произошло уже после разделения отрядов. Сильно различающиеся скорости хромосомных перестроек были отмечены как между отрядами, так и внутри отрядов. Так, от предкового генома плацентарных млекопитающих предковый геном мышевидных грызунов отделяют более 150 хромосомных перестроек, а предковый геном хищных – только 9.

Для того чтобы трансформировать предковый геном хищных в геном кошки, необходимо 64 перестройки, а в геном собаки – 100. Геном свиньи получается за счет 42 перестроек предкового генома парнокопытных, а геном коровы – 99 перестроек. На данном этапе геном собаки полностью отсековирован, а секвенирование генома коровы близко к завершению. Из отсековированных геномов относительно консервативным можно назвать геном человека. Добавление к этому списку других консервативных геномов позволит выяснить, какие именно особенности геномов могли способствовать разной скорости хромосомных перестроек в различных ветвях эволюционного дерева.

Предыдущие сравнения отсековированных геномов человека и мыши показали наличие сегментных дупликаций (последовательностей ДНК > 100 п.н., сегментно-повторенных в геноме и имеющих > 98 % гомологии друг с другом) в геноме человека в ~50 % эволюционных хромосомных перестроек (Bailey *et al.*, 2004). Отсутствие дополнительных геномов не позволило Бэйли с соавторами определить, какие из этих перестроек произошли во время эволюции геномов грызунов, а какие – приматов. Нам удалось провести эту классификацию и показать, что > 98 % перестроек, характерных для приматов, содержат сегментные дупликации. Более того, многие из гомологичных сегментных дупликаций фланкируют внутривхромосомные инверсии, отличающие хромосомы человека от предковых хромосом. Тот факт, что сегментные дупликации обнаруживаются не только в районах эволюционных хромосомных перестроек в геноме приматов, но и в районах ненарушенной предковой синтении, свидетельствует в пользу того, что сегментные дупликации способствовали появлению хромосомных перестроек в геномах приматов, а не были их следствием.

Геномы других млекопитающих не имеют такого количества сегментных дупликаций, как геномы приматов. Таким образом, необходимы другие механизмы для объяснения появления хромосомных перестроек у этих видов в ходе эволюции. Такими медиаторами могли служить многочисленные копии и сегментные дупликации генов, а также другие типы повторов.

Позиции хромосомных перестроек в геноме млекопитающих

Для выяснения расположения мест хромосомных разрывов в геномах млекопитающих (в нашем случае человека) мы проанализировали, насколько часто хромосомные перестройки обнаруживаются в районах человеческих хромосом, насыщенных генами, или наоборот, обедненных генами. Для этого мы просчитали количество генов, попадающих в интервал 1 Мб от середины позиции хромосомного разрыва. Затем мы подсчитали количество генов, приходящихся на 1 Мб в среднем на каждой из хромосом человека, за исключением Y-хромосомы. Сравнив соотношение количества генов в районах эволюционных перестроек со средними значениями для каждой из хромосом, мы обнаружили, что в большинстве хромосом районы эволюционных разрывов приходятся на районы, значительно более обогащенные генами, чем в среднем по хромосоме. Кроме того, размеры генов в районах хромосомных перестроек меньше, чем в среднем по хромосоме. Тот факт, что хромосомные перестройки преимущественно происходят в районах хромосом, обогащенных генами, может свидетельствовать о значительных эволюционных процессах, приводящих к изменению порядка генов в геноме и, таким образом, влияющих на их регуляцию. Некоторые хромосомные перестройки являются местами интенсивного формирования новых генов или выключения старых. Так, Фитцджеральд и Бэйтман (Fitzgerald, Bateman, 2004) показали, что как минимум 4 гена, присутствующих в геноме человека, были утрачены у грызунов в результате хромосомных перестроек, а некоторые гены являются результатом объединения двух предковых генов. Наиболее богатый генами район человеческого генома, район главного комплекса гистосовместимости, отмечен значительными хромосомными перестройками в геномах собаки, кошки, мыши и крысы (Murphy *et al.*, 2005).

Эволюция позиций центромер и теломер

Хромосомная эволюция осуществляется путем разрыва и последующего объединения хромосомных фрагментов. Для нормального функционирования клетки, прохождения ми-

тоза и мейоза на концах хромосом должны находиться специальные повторенные последовательности, которые формируют теломеру. Мы сравнили позиции теломер у разных видов млекопитающих и оказалось, что позиции теломер чрезвычайно консервативны (рис. 1). Так, 70 % позиций всех теломер, включенных в анализ, консервативны как минимум у двух видов, а 34 % теломер у мыши и крысы совпадают только у этих двух видов и не представлены у других животных, что не удивительно, принимая во внимание относительно короткий срок расхождения этих двух видов животных. С другой стороны, более длительный эволюционный период, разделяющий собаку и кошку, является причиной того, что < 5 % теломер сохраняют одинаковые позиции только у этих двух видов. Однако ~50 % всех теломер у хищных и парнокопытных совпадают с позициями теломер у представителей других отрядов. Мы обнаружили 11 случаев сохранения позиций теломер для подавляющего большинства млекопитающих, включенных в анализ (например, HSA14qter, HSA20qter). Наши данные показывают, что случаи объединения хромосом путем слияния двух предковых теломер чрезвычайно редки. Так, единственным случаем подобного объединения у человека является формирование HSA2 путем теломерного слияния двух предковых хромосом приматов, соответствующих хромосомам 12 и 13 у шимпанзе (Fan *et al.*, 2002).

В противоположность теломерам центромеры оказались динамично меняющимися структурами даже в пределах одного отряда (рис. 1). Так, из 85 позиций центромер, доступных нам для анализа, только 61 % были обнаружены у более чем одного вида млекопитающих. Причем мы не обнаружили одинаковых позиций центромер у всех представителей хотя бы двух отрядов. 39 % всех центромер были уникальны для одного вида млекопитающих.

Таким образом, теломеры хромосом оказались чрезвычайно консервативными формированиями по сравнению с позициями центромер, которые эволюционируют чрезвычайно динамично. Позиции центромер и теломер показали значительную корреляцию с позициями эволюционных разрывов, что не удивительно для теломер, которые могут находиться либо на границе эволюционного хромосомного разрыва, либо на

конце предковой хромосомы. Когда мы сравнили позиции центромер и теломер отдельно с позициями повторенных эволюционных хромосомных разрывов, оказалось, что только центромеры показывают значительную корреляцию. Возможное объяснение этому может заключаться в том, что позиции предковых центромер использовались многократно и независимо при возникновении хромосомных перестроек (хромосомных разрывов и слияний) в разных геномах. При этом новые центромеры формировались либо в местах обрыва старой, либо разрыв происходил не по центромере, а сразу после нее и тогда предковая центромера сохранялась на конце одного из вновь образовавшихся фрагментов.

Эволюционные перестройки и раковые хромосомные aberrации

Недавно было показано, что один из районов хромосомы человека – 3p21, часто вовлеченный в раковые хромосомные перестройки, также участвует в независимых эволюционных хромосомных перестройках как минимум в 4 геномах, включая человека, мышь, собаку и курицу (Darai *et al.*, 2005). Мы сравнили позиции хромосомных транслокаций и инверсий, найденных в раковых опухолях человека с позициями эволюционных перестроек в геномах млекопитающих (рис. 1). Были проанализированы раковые хромосомные aberrации, найденные как минимум у двух пациентов в базе данных Mitelman (<http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>). Раковые aberrации были разделены на две группы: «редкие» (2–9 описанных случаев) и «частые» (> 9 случаев). Оказалось, что частые хромосомные aberrации в 3 раза чаще, чем редкие, совпадают с позициями эволюционных перестроек у одного или более видов млекопитающих. Например, обе границы хромосомной инверсии Inv(16)(p13q22), описанной в 728 случаях лейкемии, находятся в пределах 100 Кб от позиций хромосомных перестроек у мыши и крысы (Murphy *et al.*, 2005).

Наблюдаемая корреляция между позициями эволюционных хромосомных разрывов и хромосомных aberrаций в человеческих раковых опухолях подразумевает сходные механизмы образования в соматических и генеративных клетках. Более того, наличие многократно пов-

торенных раковых перестроек, совпадающих с эволюционными перестройками, говорит в пользу присутствия в геноме млекопитающих «хрупких» мест, подверженных хромосомным разрывам как при генетических заболеваниях, так и в ходе эволюции.

Для проведения более досконального исследования связи между позициями хромосомных перестроек в соматических и генеративных клетках необходима детальная база хромосомных aberrаций и более точно определенные позиции хромосомных перестроек у млекопитающих. Последнее может быть получено при сравнении полностью отсеквенированных геномов человека, мыши, крысы, шимпанзе и собаки. Однако при таком уровне разрешения возникает вопрос, что именно считать хромосомной перестройкой и каков минимальный размер консервативного синтенного блока. В нашей работе мы использовали синтенные блоки размером > 1 Мб между отсеквенированными геномами для того, чтобы соответствовать размерам синтенных блоков, определяемых на радиационных картах. Однако такое ограничение не является необходимым, когда используются только отсеквенированные геномы. Видимо, должно быть выбрано какое-то значение между 1 Мб и 0,1 Мб. Синтенные блоки $< 0,1$ Мб могут оказаться ошибками сборки генома из индивидуальных клонов и шотган-последовательностей ДНК (Pevzner, Tesler, 2003).

Завершение секвенирования генома собаки (Lindblad-Toh *et al.*, 2005), вида млекопитающих, более подверженного раковым заболеваниям, чем человек (в среднем, у собак приходится одна особь, заболевшая раком, на три здоровых, а у человека это соотношение 1 : 4), может сыграть важную роль для сравнительного анализа позиций хромосомных и раковых разрывов хромосом. Наличие ВАС-панели для определения раковых перестроек сыграет важную роль для определения дополнительных хромосомных aberrаций (Thomas *et al.*, 2005). Другими видами, которые могут быть использованы в этом анализе, являются мышь и крыса, традиционно используемые для моделирования раковых заболеваний, чьи геномы изучаются наиболее интенсивно из всех млекопитающих, за исключением человека.

В результате проведенной работы нам удалось показать, что районы хромосом мле-

копитающих, вовлеченные в эволюционные хромосомные перестройки, являются местами, где происходят многочисленные эволюционные процессы, такие, как многократное и независимое использование одних и тех же хромосомных районов для перестройки хромосом в ходе эволюции и в ходе образования раковых хромосомных перестроек, накопление сегментных дупликаций в геномах приматов с последующим вовлечением этих районов в негомологичную рекомбинацию. Эти районы хромосом насыщены генами и часто совпадают с позициями центромер и теломер.

Мы надеемся, что это исследование приблизило нас к пониманию принципов эволюции хромосом млекопитающих, хотя многие вопросы еще требуют ответа. Так, недавние исследования показали, что несмотря на значительную консервативность позиций теломер в геномах млекопитающих, гены в пределах 10 Мб от теломер, наоборот, накапливают в ходе эволюции большее количество несинонимичных замен, чем гены, удаленные от теломер. Причем это верно и для генов, которые оказались теломерными у одного из видов млекопитающих и не являются теломерными у других видов. В первом случае эти гены будут накапливать несинонимичные замены, а во втором – нет (Webber, Ponting, 2005). Сравнение геномов человека и собаки показало, что этот феномен наблюдается не только вблизи теломер, но и в районах, приближенных к любым эволюционным разрывам хромосом, хотя и в меньшей степени (Lindblad-Toh *et al.*, 2005).

Кроме того, мы выявили достаточно протяженные районы предковых хромосом, которые не подвергались значительным хромосомным перестройкам на протяжении ~ 100 млн лет. К таким районам относится 65 Мб район хромосомы 13 человека. Вместе с тем использование мыши в качестве основы для сравнения показало удивительное сохранение предковой архитектуры части хромосомы 11 мыши, соответствующей целой хромосоме 17 человека (Larkin *et al.*, 2006). Эта предковая синтенная группа претерпела значительное количество внутренних перестроек в геноме приматов, включая человека. Предковая организация этой хромосомы сохранилась у мыши, крысы, свиньи и, скорее всего, норки. При этом такие виды, как собака, кошка, корова и человек, демонстрируют значительную

перестроенность. Сохранение этой синтенной группы практически в предковом виде у мышевидных грызунов тем более интересно, что в целом мышевидные грызуны демонстрируют в ~3 раза более перестроенный кариотип по сравнению с предковым геномом плацентарных млекопитающих, чем геном человека. Таким образом, неслучайность хромосомных перестроек в геномах млекопитающих может проявляться не только в многократном использовании одних и тех же районов хромосом в ходе эволюции, но и в неслучайном отсутствии перестроек в районах хромосом, где их можно было бы ожидать. В том числе некоторые предковые хромосомы могут полностью избегать перестройки в одних геномах и подвергаться интенсивным перестройкам в других.

Благодарности

Автор приносит свою благодарность П.М. Бородину за ценные замечания.

Литература

- Дарвин Ч. Происхождение видов путем естественного отбора или сохранение благоприятных рас в борьбе за жизнь. Пер. с 6-го изд. Лондон, 1872 / Отв. ред. А.Л. Тахтаджян. С-Пб: Наука. С-Пб отд-е, 1991.
- Bailey J.A., Baertsch R., Kent W.J. *et al.* Hotspots of mammalian chromosomal evolution // *Genome Biol.* 2004. V. 5. № 4. P. 23–32.
- Band M.R., Larson J.H., Rebeiz M. *et al.* An ordered comparative map of the cattle and human genomes // *Genome Res.* 2000. V. 10. № 9. P. 1359–1368.
- Bourque G., Pevzner P.A. Genome-scale evolution: reconstructing gene orders in the ancestral species // *Genome Res.* 2002. V. 12. № 1. P. 26–36.
- Darai E., Kost-Alimova M., Kiss H. *et al.* Evolutionarily plastic regions at human 3p21.3 coincide with tumor breakpoints identified by the «elimination test» // *Genomics.* 2005. V. 86. № 1. P. 1–12.
- Everts-van der Wind A., Kata S.R., Band M.R. *et al.* A 1463 gene cattle-human comparative map with anchor points defined by human genome sequence coordinates // *Genome Res.* 2004. V. 14. № 7. P. 1424–1437.
- Fan Y., Linardopoulou E., Friedman C. *et al.* Genomic structure and evolution of the ancestral chromosome fusion site in 2q13-2q14.1 and paralogous regions on other human chromosomes // *Genome Res.* 2002. V. 12. № 11. P. 1651–1662.
- Fitzgerald J., Bateman J.F. Why mice have lost genes for COL21A1, STK17A, GPR145 and AHRI: evidence for gene deletion at evolutionary breakpoints in the rodent lineage // *Trends Genet.* 2004. V. 20. № 9. P. 408–412.
- Froenicke L. Origins of primate chromosomes – as delineated by Zoo-FISH and alignments of human and mouse draft genome sequences // *Cytogenet. Genome Res.* 2005. V. 108. № 1/3. P. 122–138.
- Gibbs R.A., Weinstock G.M., Metzker M.L. *et al.* Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution // *Nature.* 2004. V. 428. № 6982. P. 493–521.
- Hedges S.B., Kumar S. Genomics. Vertebrate genomes compared // *Science.* 2002. V. 297. № 5585. P. 1283–1285.
- Larkin D.M., Astakhova N.M., Prokhorovich M.A. *et al.* Comparative mapping of cattle chromosome 19: cytogenetic localization of 19 BAC clones // *Cytogenet. Genome Res.* 2006. V. 112. № 314. P. 235–240.
- Larkin D.M., Everts-van der Wind A., Rebeiz M. *et al.* A cattle-human comparative map built with cattle BAC-ends and human genome sequence // *Genome Res.* 2003. V. 13. № 8. P. 1966–1972.
- Larkin D.M., Prokhorovich M.A., Astakhova N.M., Zhdanova N.S. Comparative mapping of mink chromosome 8p: in situ hybridization of seven cattle BAC clones // *Anim Genet.* 2006. 37(4). P. 429–430.
- Lindblad-Toh K., Wade C.M., Mikkelsen T.S. *et al.* Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog // *Nature.* 2005. V. 438. № 7069. P. 803–819.
- Murphy W.J., Larkin D.M., Everts-van der Wind A. *et al.* Dynamics of mammalian chromosome evolution inferred from multispecies comparative maps // *Science.* 2005. V. 22. № 309. P. 613–617.
- Nadeau J.H., Taylor B.A. Lengths of chromosomal segments conserved since divergence of man and mouse // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1984. V. 81. № 3. P. 814–818.
- Pevzner P., Tesler G. Human and mouse genomic sequences reveal extensive breakpoint reuse in mammalian evolution // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 24. № 100. P. 7672–7677.
- Thomas R., Scott A., Langford C.F. *et al.* Construction of a 2-Mb resolution BAC microarray for CGH analysis of canine tumors // *Genome Res.* 2005. V. 15. № 12. P. 1831–1837.
- Waterston R.H., Lindblad-Toh K., Birney E. *et al.* Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome // *Nature.* 2002. V. 5. № 420. P. 520–562.
- Webber C., Ponting C.P. Hotspots of mutation and breakage in dog and human chromosomes // *Genome Res.* 2005. V. 15. № 12. P. 1787–1797.

PATTERNS OF MAMMALIAN CHROMOSOMAL EVOLUTION

D.M. Larkin

Laboratory of Mammalian Genome Biology, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana IL,
e-mail: dlarkin@uiuc.edu

Summary

A recent success in sequencing of mammalian genomes provides unprecedented opportunities for comparative genomics. Detailed analysis of mammalian genomes will play an important role in understanding of the patterns of chromosome and genome evolution in mammals. Among the most important problems to look at are questions of randomness or non-randomness of evolutionary chromosomal breakpoint positions, specific features of chromosomal DNA in the regions of chromosomal breakpoints, connection between the positions of evolutionary breakpoints and positions of chromosomal aberrations in the human cancer cells, and differences in rates of chromosomal rearrangements in distinct mammalian lineages. Herein, we review most recent data on mammalian genome comparison and their influence on understanding of the patterns of the mammalian genome evolution.