

УДК 575.113

МЕЙОТИЧЕСКИЙ ДРАЙВ: ВНУТРИГЕНОМНЫЕ КОНКУРЕНЦИЯ И ОТБОР

© 2024 И. А. Захаров^{1, *}

¹Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

*e-mail: iaz34@mail.ru

Поступила в редакцию 06.05.2024 г.

После доработки 30.05.2024 г.

Принята к публикации 03.06.2024 г.

В статье рассмотрены распространение, механизмы и эволюционное значение мейотического драйва как явления, проявляющегося у гетерозигот в неравной передаче при мейозе в гаметы аллелей гена и/или гомологичных хромосом. Наиболее подробно мейотический драйв изучен у дрозофил, мышей, кукурузы и у грибов-аскомицетов родов *Neurospora* и *Podospora*. Следствием мейотического драйва является сдвиг частот аллелей в генофонде популяции и сохранение в популяции неадаптивных признаков.

Ключевые слова: мейотический драйв, ген, центромера, хромосома, *Drosophila*, мышь, кукуруза, *Mimulus*, аскомицеты, *Neurospora*, *Podospora*, внутригеномный отбор.

DOI: 10.31857/S0016675824100022 EDN: WGEPOF

Начиная с Ч. Дарвина, большинство эволюционистов считало особь единственным или главным объектом естественного отбора. Вместе с тем еще в XIX в. делались попытки расширить представление об объектах отбора в обе стороны: признав возможность отбора групп особей либо отбора неких единиц внутри организма. Обсуждение проблемы объектов естественного отбора (по состоянию на конец XX в.) было начато Е. Мауг [1]. Для объектов отбора – особи или группы особей, Е. Мауг предложил специальный термин “селектон”. В своей публикации он подчеркнул, что отбор всегда происходит по фенотипу, а тот или иной генотип отбирается, поскольку реализуется в благоприятном для выживания или репродуктивного успеха фенотипе. Возможность отбора внутри организма или внутри генома (отбора генов) Е. Мауг упомянул, но подробно не рассматривал. В конце XIX в. А. Вейсман выдвинул гипотезу об отборе клеток внутри развивающегося организма. В той конкретной форме, как она была представлена им, идея Вейсмана о внутриорганизменном отборе была отвергнута в ходе дальнейшего развития биологии.

В настоящее время отбор внутри клеточных популяций, в частности тех, которые представляют собой опухоли, отрицать невозможно. Анализ молекулярно-генетической организации клеток показал, что и внутри клеток может иметь место конкуренция неких реплицирующихся единиц, а следовательно, может действовать естественный отбор. Относящиеся сюда явления (от конкуренции

генетически различающихся митохондриальных ДНК до взаимоотношений транспозонов со всем геномом клетки) слишком многочисленны, чтобы все они были здесь рассмотрены.

В настоящем обзоре я ограничусь рассмотрением лишь одного явления, где легко заметить конкуренцию внутригеномных генетических элементов, ведущую к отбору некоторых из них, а именно мейотического драйва – явления, широко распространенного среди грибов, растений, животных [2].

ОТКРЫТИЕ МЕЙОТИЧЕСКОГО ДРАЙВА, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭТОГО ЯВЛЕНИЯ

Обзоры, посвященные мейотическому драйву (например [3]) до сих пор нередко начинаются со ссылки на публикацию 1928 г. С.М. Гершензона [4], в которой молодой московский генетик описал свои опыты, проводившиеся им с 1925 г. (когда С. Гершензон был еще студентом Московского университета им. М.В. Ломоносова и работал под руководством С.С. Четверикова). Работа была выполнена на “диких” дрозофилах, отловленных в лесу в Подмоскowie, в районе Звенигорода, и определенных как *Drosophila obscura* Fallen (вероятно, сейчас изученный вид был бы определен по-другому). В потомстве 2 из 19 оплодотворенных в природе самок были обнаружены семьи с ненормальным соотношением полов: наблюдалось не обычное соотношение, близкое к 1 : 1, а искаженное – в сумме на 96% самок приходилось только 4% самцов.

За такое отклонение оказался ответственен один ген, локализованный в X-хромосоме. Этот ген не проявляется у самок – ни в гетеро-, ни в гомозиготе, но у самцов в гемизиготе сказывается на их потомстве, обуславливая резкое преобладание в нем самок. Производимые самцами, носителями этого гена, гаметы с Y-хромосомой функционально не активны и обычно не участвуют в оплодотворении. В современной литературе старая публикация С.М. Гершензона цитируется как основополагающая (seminal – плодотворная [3]).

В дальнейшем явления, по своим последствиям подобные описанному С.М. Гершензоном и позднее названные мейотическим драйвом, были обнаружены у ряда других видов дрозофил: *D. pseudoobscura*, *D. affinis*, *D. athabasca* [5], *D. melanogaster* [6], *D. paramelanica* [7], *D. testacea* [8], а также у позвоночных животных, у растений и у грибов.

Термин “мейотический драйв” в 1957 г. ввели L. Sandler и E. Novitsky [9]. В дальнейшем это явление было определено как любое изменение процесса мейоза, которое приводит к тому, что гетерозигота по двум альтернативным факторам (аллелям гена, хромосомам) производит совокупность гамет с избытком одного из этих аллельных вариантов; такое явление может приводить к резкому изменению частот аллелей в популяции в пользу благоприятствуемого варианта, несмотря на его возможный вредный физиологический эффект [10]. Мейотический драйв (МД) привлекает и привлекает к себе большое внимание как цитологический механизм отклонения от основы менделевских законов – равного попадания в гаметы гомологичных хромосом, приводящий к изменению генных частот в популяциях.

МЕХАНИЗМЫ МЕЙОТИЧЕСКОГО ДРАЙВА У ДРОЗОФИЛ

Схематически механизм мейотического драйва может быть представлен следующим образом [3]. В одной из хромосом свойственного данному виду набора присутствует так называемый драйвер (*D*), в транс-положении к нему, т. е. в гомологичной хромосоме, находится локус-мишень (target – *T*), на который направлено действие драйвера, инактивирующее всю хромосому с локусом *T*. Мейотический драйвер может быть определен как эгоистичный генетический элемент, который благоприятствует собственной передаче в гаметы гетерозиготной особи в ущерб альтернативной аллели [3].

В хромосоме, несущей *D*-локус, гомологичный *T*, представлен толерантным к действию *D*-аллелем *T^R*, т. е. генотип может быть изображен как

$$\frac{DT^R}{dT^S}$$

Важно, чтобы рекомбинация между локусами *D* и *T* не происходила, так как это привело бы к появлению хромосомы-самоубийцы с набором аллелей *D* и *T^S*. Во многих изученных случаях локусы *D* и *T* располагаются в половых хромосомах X и Y, рекомбинация между которыми не происходит. При локализации обеспечивающих мейотический драйв локусов в аутосомах *D* и *T* обычно находятся в районах инверсий или в участках хромосом с затрудненной рекомбинацией (вблизи центромера и теломера). Так, у *D. melanogaster* система аутосомного мейотического драйва Segregation Distorter (SD) включает два локуса – драйвер (*Sd*) в проксимальном районе хромосомы 2 (2L) и мишень (*Rsp* – Responder), локализирующуюся в блоке тандемных повторов в прицентрическом гетерохроматине хромосомного плеча 2R.

Под термином “мейотический драйв” объединяются явления, которые приводят к одинаковому результату, но механизмы достижения этого результата (нарушение нормального соотношения гамет) могут быть совсем разными, даже в пределах видов одного рода *Drosophila*. С цитологической точки зрения эффект драйвера может проявляться как в процессе мейоза, так и на постмейотических стадиях. У *Drosophila simulans* в случае системы МД, названной по месту ее обнаружения (Paris SD), наблюдается aberrантная сегрегация Y-хромосомы в анафазе II: в одних случаях две хроматиды Y-хромосомы мигрируют к одному и тому же полюсу деления, в других эти хроматиды остаются растянутыми между полюсами, и два дочерних ядра оказываются связанными хромосомным мостом [11]. При МД нарушения могут наблюдаться и на пост-мейотических стадиях – при дифференциации сперматид в зрелые спермии. Так дело обстоит у *D. simulans* в другой системе МД (Wintes SR) [12] и у *D. affinis* [13].

Естественно возникает вопрос о молекулярных механизмах действия драйвера. Вероятнее всего, что в разных случаях МД эти механизмы не одинаковы. С. Cougret с соавт. [3], обсуждая эту проблему, пишут о трех возможностях. Первая из них – участие связывающихся с гетерохроматином белков. Один из двух генов-драйверов системы МД Paris SR у *D. simulans* – ген *HP1D2*, продуктом которого является белок, специфически связывающийся с гетерохроматином Y-хромосомы. Этот ген экспрессируется в сперматогониях. У самцов, проявляющих МД, аллель гена *HP1D2* слабо транскрибируется, хроматиды Y-хромосомы не расходятся нормально во II делении мейоза. Нокдаун этого гена у нормальных самцов сопровождается проявлением МД [3].

Второй возможный механизм действия драйвера или их исключения предполагает участие малых РНК. Подтверждающие такой механизм факты были получены при изучении другой системы МД у

D. simulans, а именно Winter SR. В этом случае действие X-хромосомного драйвера *Dox* может быть подавлено аутомсомным супрессором *Nmy*. Ген *Nmy* кодирует малую РНК (hpRNA), которая процессируется в интерферирующую РНК, выключающую действие драйвера [14].

Наконец, третий возможный механизм МД связан с ядерным транспортом. В случае хорошо изученной аутомсомной системы МД у *D. melanogaster* имеет место нарушение ядерного транспорта. Драйвер *Sd* кодирует укороченный RanGTPase-активирующий белок (RanGAP). Ran — это ГТП-аза, локализуемая в ядре, которая совместно с кофактором RanGAP обеспечивает транспорт через мембрану ядра, а также регуляцию клеточного цикла и образование веретена при митотических делениях. У мутантного белка RanGAP изменена его локализация в ядре, что нарушает осуществление функций этого белка [15], в частности приводит к проявлению МД.

Этот краткий обзор известных или предполагаемых механизмов МД в разных системах у дрозофил показывает, что один и тот же конечный эффект — нарушение равной представленности в гаметах двух аллелей или двух гомологичных хромосом — может быть связан с различными нарушениями клеточных процессов. Вместе с тем общая схема МД реализуется во всех случаях — появление в благоприятной хромосоме гена-драйвера, который тем или иным способом воздействуя на локус-мишень, препятствует образованию функционирующей гаметы с исключаемым из процесса нормальной передачи геном или хромосомой. Ниже описываемые случаи МД у других организмов могут иметь совсем другие цитологические механизмы.

МЕЙОТИЧЕСКИЙ ДРАЙВ У МЫШЕЙ

Короткохвостые мыши были описаны в 1927 г. Н. Добровольской-Завадской и Н. Кобозиевым [16]. От исходных короткохвостых была получена линия мышей с полным отсутствием хвоста. Позднее проведенный генетический анализ бесхвостых мышей [16] показал, что они гетерозиготны по двум предположительно аллельным летелям — *T* (проявляется как доминантная короткохвостость *Brachyury*) и *t⁰* (леталь в гомозиготе, в гетерозиготе с аллелью дикого типа не проявляется). Эти две мутации в компаунде приводят к бесхвостости. В скрещиваниях, в которых мать несла аллель *t⁰*, в потомстве наблюдались ожидаемые соотношения; однако, если отец был гетерозиготен по *t⁰*, в потомстве бесхвостые особи появлялись чаще, чем в потомстве гетерозиготных самок. Так было обнаружено нарушение в передаче потомству гетерозиготных самцов аллелей локуса *T*.

В последующие годы огромное число работ было посвящено изучению генетики, цитологии и

эмбриологии мышей с мутациями в *T*-локусе. Основные результаты этих исследований были представлены в обзорах Л.Д. Сафроновой [17, 18] и могут быть кратко изложены следующим образом.

В хромосоме 17 у некоторых мышей, принадлежащих ко всем четырем известным подвидам *Mus musculus* и обитающих на разных континентах, был выявлен занимающий около 20 сМ (единиц карты) проксимально расположенный регион с подавленной рекомбинацией, названный *t*-гаплотипом и наследуемый как единый комплекс. В этом регионе выявлены четыре инверсии, три гена-дистортера *Ted* (от которых зависит нарушение передачи потомству всего гаплотипа), один респондер *Tcr*, отвечающий на действие дистортеров, ген брахиурии *T*, а также локус главного комплекса гистосовместимости. МД под влиянием дистортеров *t*-гаплотипа наблюдается только в потомстве самцов-гетерозигот $+ / t$: до 90% потомков получают гаплотип *t* при полном наборе дистортеров; при отсутствии 1-2 из них передача *t*-гаплотипа снижается до 40–60%. Отсутствие в пределах гаплотипа респондера *Tcr* возвращает характер расщепления к нормальному, менделевскому. *Tcr* экспрессируется в позднем сперматогенезе, производит со сниженной активностью одну из протеинкиназ, которая обеспечивает подвижность сперматозоидов. Другим хорошо изученным случаем МД у мышей является неправильное расщепление в потомстве цитологических вариантов первой хромосомы *Mus musculus*. Явление это было открыто и изучено новосибирскими генетиками (С.И. Агульником, А.О. Рувинским, П.М. Бородиным и др.).

В европейских популяциях подвида *M. musculus domesticus* встречаются особи с гомогенно окрашивающимся блоком (HSR) на хромосоме 1. В скрещиваниях такие хромосомы передаются нормально. В сибирских и среднеазиатских популяциях другого подвида, *M. t. musculus*, была обнаружена другая форма этой хромосомы: блок HSR был расщеплен на два, разделенных инверсией. Этот двойной блок, отсутствующий в хромосоме дикого типа, имеет размер до 50 Mb [19]. Изучение передачи сибирского варианта HSR-хромосомы показало, что в потомстве гетерозиготных самок наблюдается преимущественная передача HSR-хромосомы (соотношение в потомстве 247 : 39), в то время как в потомстве гетерозиготных самцов расщепление нормальное (99 : 90) [20]. Наблюдаемое неменделевское расщепление есть результат МД — преимущественного расхождения в мейозе II хромосомы HSR в яйцеклетку, а нормальной хромосомы — во второе направительное тельце [20]. В слабой степени хромосома HSR имеет преимущество и в I делении мейоза. Инверсия в районе HSR выступает как респондер; дистортер находится в той же хромосоме, дистальнее респондера; он действует ин транс [21].

Частота хромосомы HSR в разных выборках из популяций Сибири и Средней Азии — от 0 до 51,1% при достаточно высокой частоте гомозигот по этой хромосоме, достигающей до 26,7%. Значительная частота гомозигот наблюдается, несмотря на то, что жизнеспособность гомозигот снижена по сравнению с нормой до 55%, а фертильность гомозиготных самок еще ниже, до 10% [22]. Мыши остаются основным объектом изучения МД у млекопитающих. Выявленные случаи нарушения соотношения аллелей при передаче (TRD — transmission ratio distortion) у сельскохозяйственных животных и человека суммированы в обзоре [23]. Вероятно, не все описанные случаи TRD связаны именно с мейотическим драйвом.

МЕЙОТИЧЕСКИЙ ДРАЙВ И ЭВОЛЮЦИЯ КАРИОТИПА

Если мейотический драйв такого же типа, что и у дрозофил и мыши, у млекопитающих наблюдается редко, то драйв не в мужском, а в женском мейозе, проявляющийся в неслучайном расхождении хромосом, по-видимому, достаточно частое явление. Более того, МД рассматривается как важный механизм, определяющий в эволюции морфологию и число хромосом.

В случаях МД у животных, описанных в предыдущих разделах, те или иные измененные локусы хромосом оказываются драйверами, вызывающими неслучайное расхождение хромосом-гомологов. У растений факторами, приводящими к МД, являются измененная центромера (*Mimulus*) или локус, берущий на себя роль центромеры (*Zea mays*) (см. ниже). Другой механизм обеспечивает неслучайное расхождение хромосом при хромосомных перестройках: преимущественное расхождение хромосом происходит под влиянием не качественного изменения центромеры, а количества центромер. В случае так называемых Робертсоновских транслокаций перестроенная хромосома состоит из двух объединившихся хромосом и имеет одну центромеру. При спаривании хромосом в мейозе такая составная хромосома конъюгирует с двумя гомологичными ее плечам хромосомами, каждая из которых имеет свою центромеру. Соответственно, к одному полюсу деления при мейозе должна отходить одна, а к другому — две центромеры. Предполагается, что в женском мейозе, когда только одно из ядер тетрады попадет в функционирующую гамету, а три — в нефункциональные направительные тельца, имеет место конкуренция за переход именно в будущую яйцеклетку, и более “сильная” пара центромер (в паре их две) чаще попадает именно в ядро будущей яйцеклетки. Такой механизм может обеспечить преимущественное сохранение в потомстве несоединенных хромосом и преимущественную элиминацию хромосом с транслокацией.

Было проанализировано 1170 кариотипов млекопитающих, на основании чего было выведено правило [24]: “Партнер [гомолог] с большим числом центромер предпочтительно прикрепляется к тому полюсу, который наиболее эффективно захватывает центромеры”. Такая полярность свойственна женскому мейозу; ее, естественно, не может быть в мужском мейозе, где все четыре ядра — продукты мейоза — попадают в функционирующие гаметы. Авторы собрали данные по передаче 33 Робертсоновских транслокаций у мышей: в женском мейозе соотношение гамет с 39 (то есть с транслокацией) и с 40 хромосомами — 3283 : 4839, а в мужском — 3494 : 3529, то есть близкое к 1 : 1. Авторы сделали вывод, что неравное расхождение хромосом (то есть МД) — единственный фактор, определяющий преобладающую морфологию хромосом в кариотипах млекопитающих.

Н. Blackmon с соавт. [25] проанализировали 1059 кариотипов млекопитающих, обратив внимание на число одноплечих и двухплечих хромосом в кариотипе. Среди изученных кариотипов наблюдаются двувёршинное распределение: преобладают кариотипы либо с малой, либо с близкой к единице долей одноплечих хромосом. Предполагается, что смешанные кариотипы (с одно- и двухплечими хромосомами) в эволюционном плане находятся в неустойчивом, переходном состоянии и эволюционируют к преобладанию одно- или двухплечих хромосом. Таким образом, авторы пришли к заключению, что МД — фактор, влияющий на направление эволюции кариотипов. О роли МД в закреплении хромосомных перестроек см. также [26].

МЕЙОТИЧЕСКИЙ (ЦЕНТРОМЕРНЫЙ) ДРАЙВ У РАСТЕНИЙ

У растений хорошо изучены два случая мейотического драйва — у кукурузы и декоративного растения *Mimulus* (губастик). В обоих случаях неравное расхождение гомологичных хромосом происходит в женском мейозе.

У кукурузы (*Zea mays*) было обнаружено неслучайное расхождение гомологов одной пары хромосом в мегаспорогенезе [27]. Материалом для исследования послужили особые линии кукурузы, у которых хромосома 10 имела на конце длинного плеча хроматиновый блок, отсутствующий у большинства линий. В скрещиваниях хромосома с блоком передавалась в яйцеклетку не в 50, а в более чем в 70%. Тесно сцепленный с хроматиновым блоком ген *R/r* (семена окрашенные или неокрашенные) показал в бэккроссах расщепление не 1 : 1, а 1881 *Rr* и 4441 *rr*, т. е. явно отличающееся от нормального соотношения. Проведенные генетический и цитологический анализы показали, что за отклонение от нормального расщепления ответственен именно хроматиновый блок на конце

хромосомы 10. При мужском гаметогенезе (образовании пыльцы) хромосома с хроматиновым блоком, напротив, попадала в пыльцу с меньшей вероятностью, чем ее нормальный гомолог. Описанное в цитированной статье предпочтительное попадание в мегаспору одной пары гомологичных хромосом было первым, ставшим известным, случаем МД у растений.

Открытое в 1942 г. явление на протяжении последующих 80 лет было детально изучено [28–31]. Было показано, что гетерохроматиновый блок на конце хромосомы 10 в анафазе I берет на себя роль центромеры, а в анафазе II направляет несущую его хромосому в ту мегаспору, которая превратится в яйцеклетку. Хромосома 10 с блоком гетерохроматина оказывается “эгоистической” и потомству передается чаще, чем нормальный гомолог. Гетерохроматиновый блок сложен тандемными повторами ДНК, которые в мейозе взаимодействуют со специфическими кинезинами (моторными белками).

Другим растением, у которого было изучено сходное с вышеописанным явление, был *Mimulus* (губастик, сем. Phytaceae) [32]. МД был обнаружен при изучении последствий межвидовой гибридизации двух видов – *M. guttatus* и *M. nasutus*. Локализованный в хромосоме 11, так называемый драйв-локус (*D*), показал почти 100%-ную передачу в гибридное потомство. Нормальная передача гомологов хромосомы 11 нарушается только тогда, когда гетерозиготный гибрид F1 выступает в качестве женского родителя и скрещивается с любым из родительских видов. Изучение потомства бэк-кроссов на *M. nasutus* показало, что для нарушения нормальной передачи необходимо сохранение гетерозиготности только по локусу *D*.

В дальнейшем драйв-локус *D* был отождествлен с центромерой хромосомы 11, и была предложена следующая схема эволюции центромер у *Mimulus* и роли центромер в проявлении МД [32]. Существует три варианта центромеры хромосомы 11: *D*, *D*⁻, *d*. Первые два свойственны виду *M. guttatus*, нарушение расхождения хромосом при сегрегации у гибридов происходит только при участии *D*; *d* – вариант центромеры *M. nasutus*. Вариант *D* возник в результате накопления в центромерном локусе неких последовательностей ДНК, придавших хромосоме с такой центромерой свойство в анафазах I и II преимущественно попадать в ту мегаспору, которая превратится в яйцеклетку. Очевидно, что накопление в центромере особых последовательностей ДНК придало центромере *D* эгоистические свойства – способность устранять от передачи потомству альтернативные варианты центромеры.

МЕЙОТИЧЕСКИЙ ДРАЙВ У ГРИБОВ-АСКОМИЦЕТОВ

Среди грибов явление мейотического драйва было обнаружено и изучено у аскомицетов. Мейоз у этой группы организмов приводит к образованию четырех гаплоидных ядер, каждое из которых с прилегающей цитоплазмой окружается оболочкой, так образуются гаплоидные споры. Тетрада (четверка) спор остается внутри материнской клетки-сумки (аска). В дальнейшем эти аскоспоры освобождаются, прорастают и дают начало гаплоидным клонам. Гаплоидные вегетативные клетки у большинства видов принадлежат к одному из двух типов спаривания (+ и –) и в соответствующих условиях + и – клетки сливаются, образуя диплоидную зиготу, которая либо сразу подвергается мейозу, либо начинает вегетативно размножаться. У многих аскомицетов четыре ядра – продукты мейоза, дополнительно проходят митотическое деление, и в аске формируются не 4, а 8 аскоспор, либо 4 аскоспоры оказываются двуядерными. К аскомицетам принадлежат одноклеточные дрожжи (почкующиеся *Saccharomyces* и делящиеся *Schizosaccharomyces*) и мицелиальные грибы, такие как наиболее популярный генетический объект *Neurospora*. К аскомицетам относится и ряд фитопатогенов. У нескольких видов грибов-аскомицетов обнаружено явление МД. Обзор этих случаев см. в [33].

Впервые среди грибов МД был обнаружен в популяциях двух видов рода *Neurospora* – *N. sitophila* и *N. intermedia* [34]. В некоторых внутривидовых скрещиваниях все образующиеся аски показывали расщепление 4 : 4 – четыре споры пигментированные, способные к прорастанию, и четыре споры полупрозрачные, нежизнеспособные. Генетический анализ выявил три гена, полувывивших название *Spore killer* – “убийцы спор”: *Sk-1* (у *N. sitophila*), *Sk-2* и *Sk-3* (у *N. intermedia*). Аллели этих генов *Sk-1^K*, *Sk-2^K*, *Sk-3^K* обуславливают гибель сестринских спор с альтернативными аллелями (*Sk-1^S*, *Sk-2^S*, *Sk-3^S*). Гены *Sk-2* и *Sk-3* были картированы вблизи центромеры III группы сцепления, а при переносе их в хромосому *N. crassa* рекомбинация в прицентромерном районе была полностью подавлена. Блок рекомбинации распространяется по обе стороны от центромеры, а район, где рекомбинация невозможна, имеет протяженность по меньшей мере 30 сМ [35]. При изучении более 700 штаммов *N. sitophila*, выделенных из природы на разных континентах, примерно 15% были киллерами; только 1 штамм оказался устойчивым, но не был киллером [33].

Применение современных молекулярно-генетических методов позволило выделить из генома штамма *Sk-1* и охарактеризовать ген *Spk-1*, ответственный как за свойство убивать чувствительные клетки, так и за устойчивость устойчивых генотипов. Продуктом этого гена является белок

размером не более чем 134 аминокислоты [36]. Было вскрыто и происхождение гена *Spk-1* — он оказался заимствованным из генома другого вида нейроспоры [36].

В основе МД у грибов, как, впрочем, и у других организмов, могут лежать два механизма [33], обозначаемых как “киллер — таргет (мишень)” и “яд — противоядие (dot — antydot)”. Первый из этих механизмов предполагает, что локус-драйвер производит некое вещество “киллер”, которое убивает развивающиеся споры, если в их хромосомах нет локуса-драйвера и есть локус-таргет. Локусы драйвер и таргет тесно сцеплены, придающая чувствительность клеткам аллель таргет находится по отношению к драйверу в транс-положении. Такая система уже рассматривалась выше по отношению к МД у *Drosophila*. Второй возможный механизм предполагает, что в локусе-драйвере имеются два элемента; один производит яд, другой — противоядие. Действию яда подвергаются все развивающиеся в аске споры, но выживают только те, локус-драйвер которых производит не только яд, но и противоядие (антидот). У штамма *Sk-1 N. sitophila* МД реализуется по первому механизму, у штаммов *Sk-2* и *Sk-3 N. intermedia* действует второй механизм [36].

Помимо *Neurospora*, МД был обнаружен и изучен у другого мицелиального гриба — у *Podospora anserina*, жизненный цикл которого сходен с таковым у нейроспоры. Половой процесс происходит следующим образом. Женские органы — протоперитеции, при созревании превращающиеся в плодовые тела со множеством асков, имеют поднимающиеся над их поверхностью гифы-трихогины. В качестве мужских гамет выступают образующиеся на мицелии микроконидии. При попадании микроконидий на трихогины их ядра мигрируют в аскогониумы (клетки внутри плодового тела), где сливаются с «женскими» ядрами. Диплоидное ядро сразу переходит к мейозу с последующим одним митотическим делением. В результате формируются двуядерные аскоспоры с гаплоидными ядрами и цитоплазмой, происходящей от женского родителя (вклад цитоплазмы микроконидии в зиготу слишком мал). У мицелиальных грибов, в том числе у *Podospora*, возможно слияние и вегетативных гиф. Клетки с ядрами разного происхождения носят название гетерокарионов, такое состояние сохраняется при последующем росте мицелия неопределенно долго.

У *Podospora anserine* были обнаружены две системы МД, изучение обеих дало очень важные результаты. В первом случае гены-драйверы оказались включенными в мобильный генетический элемент — транспозон. Были идентифицированы гены, вызывающие МД: *spok2*, *spok3*, *spok4*. Два последних входят в один блок размером около 150 kb и имеющий у разных изолятов одного и того же вида

разную хромосомную локализацию. У выделенного из природы штамма другого вида, *P. comata*, в геноме был обнаружен элемент, названный Enterprise. Его последовательность оказалась гомологичной ДНК Spk-блока *P. anserina*. В состав последнего, однако, кроме части, гомологичной Enterprise, входят еще один или два *spok*-гена. Ряд молекулярных характеристик Enterprise позволяют отнести его к транспозонам. Spk-блок также является огромным (до 150 kb и более) транспозоном, что и объясняет его локализацию в разных хромосомах у разных штаммов *P. anserina*. Включение генов МД *spok* в транспозон, т. е. объединение двух эгоистических (или паразитических) ДНК, привело к появлению геномного гиперпаразита [37].

Другая система МД (у *P. anserina*) не менее интересна. У этого вида был обнаружен полиморфный локус *het* с двумя аллелями *het-s* и *het-S*, первоначально идентифицированными как аллели, определяющие совместимость вегетативных мицелиев при образовании гетерокарионов. В дальнейшем оказалось, что продукт этого гена, белок размером 30 kD, является амилоидом, способным к агрегации и самовоспроизведению, т. е. прионом. Гифы могут быть прион-инфицированными [Het-s] и неинфицированными [Het-S]. При их слиянии образующиеся гетерокарионы отмирают. Половой процесс между инфицированными и неинфицированными мицелиями возможен. В комбинации ♀[Het-s] (“женский” родитель) × ♂[Het-S] (микроконициальный родитель) споры генотипа *het-S* убиваются. Таким образом, аллель *het-s* действует как мейотический драйвер, благоприятствующий поддержанию в популяции прион-производящего генотипа [38]. Помимо мицелиальных грибов-сапрофитов *Neurospora* и *Podospora*, явление МД было обнаружено у фитопатогена *Fusarium moniliforme* [39] и у делящихся дрожжей *Schizosaccharomyces* [40]. Общий обзор мейотического драйва у грибов дан в [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный, далеко не полный, обзор показывает, что явления мейотического драйва встречаются во всех царствах эукариот. Самые разные организмы вырываются из жестких менделевских законов, точнее, отдельные элементы их геномов (гены, хромосомы) начинают проявлять эгоистические свойства и перестают подчиняться правилу равного расхождения гомологов в мейотических делениях.

А.О. Рувинский [21] следующим образом сформулировал общие черты систем мейотического драйва.

1. Все изученные системы включают два взаимодействующих компонента — респондер и один или несколько локусов-дистортеров.

2. Хромосома, которая получает преобладание в результате элиминации нормального гомолога, проявляет суперэгоизм.

3. Участие одной или нескольких инверсий (или других хромосомных перестроек) и гетерохроматиновых элементов обеспечивает подавление рекомбинации в данном регионе и неравновесие по сцеплению.

4. Гомозиготы по благоприятствуемой хромосоме оказывают негативное влияние на жизнеспособность и/или фертильность (выделено автором).

5. Локусы-респондеры действуют в цис-положении; локусы-дистортеры — и в транс-, и в цис-положении.

6. Все обнаруженные системы широко распространены в природных популяциях и поддерживаются в состоянии стабильного генетического полиморфизма.

7. Сходство в общих чертах совсем различных систем мейотического драйва имеет конвергентное происхождение.

Важно подчеркнуть **положение 4**: внутригеномный отбор в форме мейотического драйва благоприятствует не наиболее приспособленным, как дарвиновский естественный отбор, а нередко фенотипам, проявляющим сниженную жизнеспособность и/или фертильность, т. е. малоприспособленным [41]. Во многих соответствующим образом изученных случаях драйверы появляются как результат или инсерции некоей ДНК, или дубликации предсуществующего гена. Оба эти явления должны вести к негативным последствиям: 1) инсерция препятствует работе гена, куда встроилась посторонняя ДНК, или нарушает регуляцию генной активности; 2) дубликация гена искажает генный баланс и либо сразу отбраковывается естественным отбором, либо сохраняется в геноме в результате дифференциации двух прежде идентичных копий одного гена; 3) или же приобретает функции дистортера, обеспечивающие ее сохранение при неблагоприятных эффектах на фенотип организма.

Мейотический драйв, подразумевающий внутригеномный отбор, может таким образом обеспечить поддержание полиморфизма или даже фиксацию в генофонде неприспособительных (подчас вредных) признаков, вызываемых как самим дистортером, так и тесно сцепленными с ним аллелями других генов. Роль мейотического драйва не только в микроэволюции (изменении генных частот в популяции), но и в макроэволюции (видообразовании, появлении таксонов более высокого ранга) должна быть еще изучена и оценена.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Автор благодарит И.Ю. Баклушинскую и П.М. Бородину за предоставление материалов, использованных при написании настоящего обзора, и ценные замечания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mayr E. The objects of selection // Proc. Natl Ac. Sci. USA. 1997. V. 94. P. 2091–2094.
2. Lindholm A.K., Dyer K.A., Firman R.C. et al. The ecology and evolutionary dynamics of meiotic drive // Trends Ecol. Evol. 2016. V. 31. P. 315–326. doi: 10.1016/j.tree.2016.02.001
3. Courret C., Chang C.-H., Wei K.H.-C. et al. Meiotic drive mechanisms: Lesions from *Drosophila* // Proc. R. Soc. B. 2019. V. 286. doi.org/1098/rspb.2019.1430
4. Gershenson S. A new sex-ratio abnormality in *Drosophila obscura* // Genetics. 1928. V. 13. P. 488–507.
5. Sturtevant A.H., Dobzhansky Th. Geographical distribution and cytology of “sex ratio” in *Drosophila pseudobscura* and related species // Genetics. 1936. V. 21. P. 473–490.
6. Sandler L., Hiraizumi Y., Sandler I. Meiotic drive in natural populations of *Drosophila melanogaster*. I. The cytogenetic basis of segregation-distortion // Genetics. 1959. V. 44. P. 233–250. doi.org / 10.1093/genetics/44.2.233
7. Stalker H.D. The genetic systems modifying meiotic drive in *Drosophila paramelanica* // Genetics. 1961. V. 46. P. 177–202. doi.org/10.1093/genetics/46.2.177
8. James A.C., Jaenike J. “Sex ratio” meiotic drive in *Drosophila testacea* // Genetics. 1990. V. 126. P. 651–656. doi.org/10.1093/genetics/126.3.651
9. Sandler L., Novitski E. Meiotic drive as an evolutionary force // Am. Nat. 1957. V. 91. P. 105–110. doi:10.1086/281969
10. Zimmering S., Sandler L., Nicoletti B. Mechanisms of meiotic drive // Ann. Rev. Genet. 1970. V. 4. P. 409–436.
11. Czemajor M., Joly D., Montchamp-Moreau C. Sex ratio meiotic drive in *Drosophila simulans* is related to equational nondisjunction of the Y chromosome // Genetics. 2000. V. 154. P. 229–236.
12. Tao Y., Araripe L., Kingan S.B. et al. A sex-ratio meiotic drive system in *Drosophila simulans*. II. An X-linked distorter // PLoS Biol. 2007. V. 5. doi:10.1371/journal.pbio.0050293
13. Unckless R.L., Larracuent A.M., Clark A.G. Sex ratio, meiotic drive and Y-linked resistance in *Drosophila affinis* // Genetics. 2015. V. 199. P. 831–840. doi: 10.1534/genetics.114.173948

14. *Lin C.J., Hu F., Dubruille R. et al.* The hpRNA/RNAi pathway is essential to resolve intragenomic conflict in the *Drosophila* male germline // *Dev. Cell.* 2018. V. 46. P. 316–326. doi:10.1016/j.devcel.2018.07.004
15. *Kusano A., Staber C., Ganetzky B.* Nuclear mislocalization of enzymatically active RanGAP causes segregation distortion in *Drosophila* // *Dev. Cell.* 2001. V. 1. P. 351–361. doi: 10.1016/S1534-5807(01)00042-9
16. *Chesley P., Dunn L.C.* The inheritance of taillessness (anury) in the house mouse // *Genetics.* 1936. V. 21. P. 525–536.
17. *Сафронова Л.Д., Чубыкин В.Л.* Мейотический драйв у мышей, содержащих в геноме *t*-комплекс // *Генетика.* 2013. Т. 49. С. 1021–1035. doi:10.7868/S001667581306009X
18. *Сафронова Л.Д.* Эмбриональные эффекты *t*-гаплотипов у мышей // *Онтогенез.* 2009. Т. 40. С. 30–39.
19. *Totgunakov N.Y., Kizilova E.A., Karamysheva T.V. et al.* Homogeneously staining region (HSR) in chromosome 1 of the house mouse: Synapsis and recombination in meiosis // *Cytogenet. Genome Res.* 2021. V. 161. P. 14–22. doi: 10.1159/000513266
20. *Agulnik S.I., Agulnik A.I., Ruvinsky A.O.* Meiotic drive in female mice heterozygous for the HSR inserts on chromosome 1 // *Genet Res.* 1990. V. 55. P. 97–100.
21. *Ruvinsky A.O.* Meiotic drive in female mice: an essay // *Mammal. Genet.* 1995. V. 6. P. 315–320.
22. *Sabantsev I., Spitsin O., Agulnik S. et al.* Population dynamics of aberrant chromosome 1 in mice // *Heredity.* 1993. V. 70. P. 481–489.
23. *Friocourt G., Perrin A., Saunders P.A. et al.* Bypassing Mendel's first law: Transmission ratio distortion in mammals // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. doi.org/10.3390/ijms24021600
24. *Pardo-Manuel de Villena F., Sapienza C.* Female meiosis drives karyotypic evolution in mammals // *Genetics.* 2001. V. 159. P. 1179–1189.
25. *Blackmon H., Justison J., Mayrose I. et al.* Meiotic drive shapes rates of karyotype evolution in mammals // *Evolution.* 2019. V. 73. P. 511–523.
26. *Баклушинская И.Ю.* Хромосомные перестройки, реорганизация генома и видообразование // *Зоолог. журн.* 2016. Т. 95. С. 376–393. doi: 10.7868/S0044513416040036
27. *Rhoades M.M.* Preferential segregation in maize // *Genetics.* 1942. V. 27. P. 395–407. doi.org/10.1093/genetics/27.4.395
28. *Rhoades M.M., Dempsey E.* The effect of abnormal chromosome 10 on preferential segregation and crossing over in maize // *Genetics.* 1966. V. 53. P. 989–1020. doi.org/10.1093/genetics/53.5.989
29. *Birchler J.A., Dawe R.K., Doebley J.F.* Marcus Rhoades, preferential segregation and meiotic drive // *Genetics.* 2003. V. 164. P. 835–841. doi.org/10.1093/genetics/164.3.835
30. *Kanizay B., Albert P.S., Birchler J.A. et al.* Intragenomic conflict between the two major knob repeats of maize // *Genetics.* 2013. V. 194. P. 81–89. doi.org/10.1534/genetics.112.148882
31. *Finseth F.* Female meiotic drive in plants: Mechanisms and dynamic // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2023. V. 82. doi.org/101016/j.gde.2023.102101
32. *Fishman L., Willis G.H.* A novel meiotic drive locus almost completely distorts segregation in *Mimulus* (monkeyflower) hybrids // *Genetics.* 2005. V. 169. P. 347–353. doi.org/ 10.1534/genetics.104.032789
33. *Zanders S., Johannesson H.* Molecular mechanisms and evolutionary consequences of spore killer in *Ascomycetes* // *Microb. Mol. Biol. Rev.* 2021. V. 85. doi.org/10.1128/MMBR.00016-21
34. *Turner B.C., Perkins D.D.* Spore killer, a chromosomal factor in *Neurospora* that kills meiotic products not containing it // *Genetics.* 1979. V. 93. P. 587–606. doi.org/10.1093/genetics/93.3.587
35. *Campbell J.L., Turner B.C.* Recombination blok in the Spore killer region of *Neurospora* // *Genome.* 1987. V. 29. P. 129–135. doi: 10.1139/g87-022
36. *Svedberg J., Vogan A.A., Rhoades N.A. et al.* An introgressed gene causes meiotic drive in *Neurospora sitophila* // *Proc. Natl Ac. Sci. USA.* 2021. V. 118. doi.org/10.1073/pnas.2026605118
37. *Vogan A.A., Ament-Velasques S.L., Bastiaans E. et al.* The Enterprise, a massive transposon carrying Spok meiotic drive genes // *Genom. Res.* 2021. V. 31. P. 789–798. doi: 101101/gr.267609.120
38. *Dalstra H.J.P., Swart K., Debets A.J.M. et al.* Sexual transmission of the [Het-s] prion leads to meiotic drive in *Podospora anserine* // *Proc. Natl Ac. Sci. USA.* 2003. V. 100. P. 6616–6621. doi.org/10.1073/pnas.1030058100
39. *Kathariou S., Spieth P.T.* Spore killer polymorphism in *Fusarium moniliforme* // *Genetics.* 1982. V. 102. P. 19–24.
40. *Zanders S.E., Eickbush M.T., Yu J. et al.* Genome rearrangements and pervasive meiotic drive cause hybride infertility in fission yeast // *eLife.* 2014. V. 3. doi: 10.7554/eLife.02630
41. *Zanders S.E., Unckless R.L.* Fertility costs of meiotic drivers // *Curr. Biol.* 2019. V. 29. P. R512–R520. doi.org/10.1016/j.cub.2019.03.046

The Meiotic Drive: Intragenomic Competition and Selection

I. A. Zakharov^{1, *}

¹*Vavilov Institute of General Genetics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia*

**e-mail: iaz34@mail.ru*

The article considers the distribution and mechanisms of the meiotic drive as a phenomenon manifested in unequal transmission of gene alleles and/or homologous chromosomes into gametes during meiosis. The meiotic drive has been studied in the most detail in *Drosophila*, mice, corn and in ascomycete fungi of the genera *Neurospora* and *Podospora*. The consequence of the meiotic drive is a shift in the frequencies of alleles in the gene pool and the maintenance of non-adaptive traits in the population.

Keywords: meiotic drive, gene, centromere, chromosome, *Drosophila*, mouse, corn, *Mimulus*, ascomycetes, *Neurospora*, *Podospora*, intragenomic selection.