

Сравнительный анализ пластидных геномов мутантов и исходной линии 3629 позволил выявить уникальные для каждой мутантной линии варианты сайтов. В пластидном геноме линии *variegated-1* был выявлен только один SNP, приводящий к несинонимичной замене в гене *psaA* (Gly734 Glu). В пластидном геноме линии *variegated-15* было обнаружено 4 SNP, 3 из которых влияли на кодирующую часть генов *petD* (*Pro72Leu*), *rpl36* (*Arg35Lys*), *ccsA* (*Glu259Lys*), а последний SNP был локализован в межгенном регионе *gps8-rpl14*. Наибольшее число полиморфных сайтов было выявлено в хлДНК мутантной линии *variegated-17* - 8 SNP. Две из восьми обнаруженных мутаций не затрагивали кодирующую часть генома и имели межгенную локализацию – *rpl16-rps3* и *ndhI-ndhG*. Две других SNP приводили к синонимичным заменам в генах *psbI* и *rpoB*, а еще 2 – к несинонимичным заменам в гене *rps4* (*Arg27Lys*, *Gly29Arg*). Наибольший интерес представляют последние две несинонимичные мутации, приводящие к возникновению преждевременного стоп кодона в *rpoC1* (*Trp672Ter*) и сдвигу рамки считыванию в *rpoA*. Именно эти нарушения, в результате которых происходит укорочение полипептидной цепи на 18 и 69 аминокислот в  $\beta$ - и  $\alpha$ -субъединицах пластидной РНК полимеразы, вероятнее всего, являются причиной пестролистного фенотипа у линии *variegated-17*. При сравнении с ранее полученными нами результатами [1] (Markin et al., 2016) генотипирования двух других (*variegated-10* и *variegated-13* с белыми и желтыми секторами на листьях растений, соответственно) мутантных линий из коллекции Южного федерального университета можно выявить следующую закономерность. Белая окраска мутантной ткани связана с серьезными нарушениями кодирующей последовательности генов пластидной РНК-полимеразы – *rpoC1* (*variegated-17*), *rpoC2* (*variegated-10*) и *rpoA* (обе линии), а желтая – с нарушениями в фотосинтетических генах – *psaA* (*variegated-1*), *petD* (*variegated-13*) and *ycf3* (*variegated-15*).

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-54-04075, на оборудование ЦКП «Высокие технологии» Южного федерального университета.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Markin N., Usatov A., Logacheva M., Vasilenko V., Klimenko A., Kolokolova N., Bibov M., Getmantseva L. Variability of Chloroplast DNA of Extranuclear Sunflower Mutants // American Journal of Biochemistry and Biotechnology. 2016. Vol. 12. № 1. P. 72–78.

---

УДК 57:51-76; 57.02:001.57

## ЗАКОНОМЕРНОСТИ В ОРГАНИЗАЦИИ ГЕНОМА В ОКРЕСТНОСТЯХ ГЕНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ МАССУ И РАЗМЕР ТЕЛА

### МЛЕКОПИТАЮЩИХ

*Д.Е. Романов, Т.П. Шкурат*

Южный федеральный университет, Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского, 344090, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1  
E-mail: rdme@ya.ru, tshkurat@yandex.ru

Постепенное замедление скорости роста млекопитающих контролируется по большей части локальными, а не системными механизмами. Полногеномный анализ экспрессии генов в различных тканях у разных видов млекопитающих показывает, что замедление скорости роста животного ассоциировано с уменьшением экспрессии следующих 10 генов: *Ezh2*, *Gpc3*, *Mdk*, *Mest*, *Mycn*, *Peg3*, *Plagl1*, *Smo*, *Igf2* и *E2f3* [1–3].

Тем не менее, остаются открытыми вопросы, чем обеспечивается согласованное уменьшение экспрессии этих генов и что лежит в основе изменения хода соответствующей генетической программы у млекопитающих разного размера [1, 4].

Различие в характере уменьшения с возрастом уровня экспрессии указанных генов у разных млекопитающих может быть обусловлено различием в расположении *cis*-регуляторных элементов в окрестностях указанных генов. Многие *cis*-регуляторные элементы являются одновременно и консервативными

элементами (КЭ). Целью данной работы являлось выяснение связи взаимного расположения КЭ в окрестностях указанных генов у различных видов млекопитающих с такими морфо-физиологическими характеристиками животных, как масса и размер тела, период полового созревания и продолжительность жизни.

Для исследования было отобрано 36 видов млекопитающих и проведено попарное сравнение геномных последовательностей окрестностей каждого из указанных генов у выбранных видов млекопитающих с геномной последовательностью окрестности соответствующего гена человека. Сравнение проводилось посредством построения и анализа точечной матрицы гомологий с помощью разработанной ранее программы dotolog [5].

По результатам визуального анализа матриц гомологий в окрестностях исследованных генов были выявлены КЭ и проведен корреляционный анализ зависимости между морфо-физиологическими характеристиками животных и геномным расстоянием между КЭ. Значимой считалась связь, для которой коэффициент ранговой корреляции Спирмена составлял не менее 0,65 при уровне значимости  $\alpha < 0,00001$ .

Значимая связь между массой животного и расстоянием между КЭ была обнаружена только для некоторых пар КЭ в окрестностях генов *Mycn* ( $\rho = -0,81$ ,  $p\text{-value} = 0,00000003$ ), *Smo* ( $\rho = -0,68$ ,  $p\text{-value} = 0,00000835$ ), *Ezh2* ( $\rho = -0,67$ ,  $p\text{-value} = 0,00001069$ ) и *Plagl1* ( $\rho = 0,72$ ,  $p\text{-value} = 0,00000108$ ), причем для пар КЭ в окрестности генов *Mycn*, *Smo* и *Ezh2* коэффициент корреляции был отрицательный, а в окрестности гена *Plagl1* — положительный.

Значимая связь между возрастом наступления полового созревания животного и расстоянием между КЭ была обнаружена только для двух пар КЭ в окрестностях генов *E2f3* ( $\rho = 0,68$ ,  $p\text{-value} = 0,00000807$ ) и *Mest* ( $\rho = 0,68$ ,  $p\text{-value} = 0,00000643$ ), соответственно, причем коэффициент корреляции в обоих случаях был положительный.

Значимой связи между продолжительностью жизни животного и расстоянием между КЭ в окрестностях исследованных генов обнаружено не было.

Визуализация каждой из указанных выше зависимостей в полулогарифмической шкале показала, что точки выстраиваются вдоль прямой линии, что предполагает наличие экспоненциальной зависимости между соответствующей характеристикой животного и расстоянием между КЭ.

Поиск последовательностей известных регуляторных элементов генома показал, что в окрестностях каждого из генов *Ezh2*, *Mycn*, *Smo*, *Plagl1*, *E2f3* и *Mest* максимальное абсолютное значение коэффициента корреляции между морфо-физиологической характеристикой животного и геномным расстоянием между КЭ достигалось на паре КЭ, один из элементов которой содержал промоторные последовательности соответствующего гена, а второй, как правило, перекрывался с сайтами связывания белков некоторых транскрипционных факторов. Это позволяет предположить, что в основе регуляции данных генов может лежать взаимодействие некоторого регуляторного сайта в окрестности гена с промотором соответствующего гена, причем геномное расстояние между этим регуляторным сайтом и промотором может выступать фактором, эволюционно модулирующим экспрессию этого гена.

*Исследование выполнено в рамках госзадания МОН РФ, проект № 6.6762.2017 БЧ.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Delaney A., Padmanabhan V., Rezvani G. et al. Evolutionary conservation and modulation of a juvenile growth-regulating genetic program // J. Mol. Endocrinol. 2014. Jun. Vol. 52, № 3. P. 269–277.
2. Lui J., Forcinito P., Chang M. et al. Coordinated postnatal down-regulation of multiple growth-promoting genes: evidence for a genetic program limiting organ growth // FASEB J. 2010. Aug. Vol. 24, № 8. P. 3083–3092.
3. Lui J.C., Chen W., Barnes K.M., Baron J. Changes in gene expression associated with aging commonly originate during juvenile growth // Mech. Ageing Dev. 2010. Oct. Vol. 131, № 10. P. 641–649.
4. Lui J.C., Baron J. Mechanisms limiting body growth in mammals // Endocr. Rev. 2011. Jun. Vol. 32, № 3. P. 422–440.
5. Романов Д.Е., Шкурат Т.П. Dotolog: Программа для автоматизации визуального анализа дотплот-изображений нуклеотидных последовательностей ДНК. 2016. 12. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ No2016663454.