

ОБЗОРНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 576.6:575.8+631.461.52

СИМБИОГЕНЕТИКА И СИМБИОГЕНЕЗ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ
И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИНТЕГРАТИВНОЙ ЭВОЛЮЦИИ

© 2023 г. Н. А. Проворов¹, *, И. А. Тихонович^{1, 2}

¹Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной микробиологии, Санкт-Петербург, 196608 Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: provorovnik@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.04.2022 г.

После доработки 06.06.2022 г.

Принята к публикации 02.07.2022 г.

Симбиогенетика представлена как дисциплина, предметом которой являются объединенные системы наследственности, возникающие в ходе коэволюции неродственных организмов. Изучение этих систем дополняет методологию генетического анализа подходами “генетического синтеза”, направленного на характеристику молекулярных и экологических факторов интеграции гетерологичных геномов. Хологеномы и симбиогеномы, возникающие в процессе интегративной эволюции (симбиогенеза), разделяются, как и пангеномы прокариот, на коровые и акцессорные части. В хологеноме константная по составу коровая часть представлена геномом хозяина (ядерно-цитоплазматической системой наследственности), а переменная акцессорная часть — метагеномом микробного сообщества, ассоциированного с хозяином и выполняющего полезные для него функции. Механизмы симбиогенеза выходят за рамки представлений о факторах эволюции свободноживущих организмов и включают: а) межвидовой альтруизм, связанный с отказом симбионтов от автономного существования, а при глубокой редукции — и от способности к самостоятельному поддержанию генома; б) наследование хозяином симбионтов как “благоприобретенных” наследственных детерминант (пангенезис). Под действием этих факторов симбионты могут быть преобразованы во внутриклеточные органеллы хозяина, утратившие генетическую индивидуальность, а иногда и лишённые геномов. Симбиогенез впервые представлен нами как многоэтапный процесс, включающий возникновение: а) геном-содержащей прокариотической клетки; б) мультигеномной эукариотической клетки; в) многоклеточных эукариот как холобионтов, состоящих из организмов-хозяев и поддерживаемых ими микробных сообществ. Безгеномные органеллы, сохранившие базовые жизненные функции — размножение и обмен веществ, могут быть использованы как модели для реконструкции ранних этапов эволюции клетки, включая возникновение ее генома.

Ключевые слова: факультативные и облигатные симбиозы, симбиогенетика, симбиогенез и органеллогенез, хологеномы и симбиогеномы, естественный отбор, пангенезис, биологический альтруизм, системы наследственности открытого типа, горизонтальный и эндосимбиотический перенос генов, эволюция клетки.

DOI: 10.31857/S0016675823020091, **EDN:** KYCQSQ

Хотя основные положения симбиогенетики как самостоятельной дисциплины были сформулированы сравнительно недавно [1, 2], подходы к изучению интеграции неродственных организмов возникли уже более 100 лет назад. Они восходят к трудам А. де Бари [3], который рассматривал симбиоз как аналог полового процесса, и К.С. Мержковского [4], предложившего теорию симбиогенеза, в рамках которой были даны генетические доказательства происхождения клеточных органелл от свободноживущих бактерий. Сходство симбиоза и полового процесса подчеркивала Л. Маргулис [5], которая рассматривала их как альтернативные спо-

собы объединения геномов различных организмов. Правомерность этого подхода подчеркивает то, что и половой процесс, и симбиоз включают рекомбинацию партнеров, которая в первом случае приурочена к переходу эукариотического организма из диплофазы в гаплофазу, а во втором случае — к длительному сосуществованию партнеров, между которыми происходит горизонтальный (эндосимбиотический) перенос генов (рис. 1).

Изучение надвидовых генетических систем (НГС), которое является задачей симбиогенетики [2, 6], следует рассматривать как альтернативу

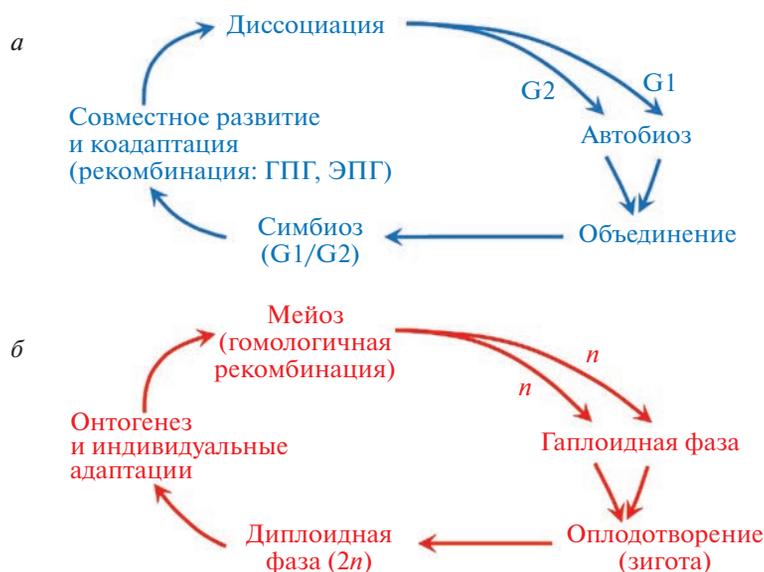


Рис. 1. Симбиоз (а) и половой процесс (б) – альтернативные способы генетической интеграции организмов ([5]; модифицировано). G1 и G2 – геномы партнеров, способных к свободному существованию (автобиозу) и к объединению в надорганизменную систему – симбиоз (G1/G2), аналогичный диплоидной фазе эукариотического организма (2n). ГПГ и ЭПГ – горизонтальный и эндосимбиотический перенос генов.

генетического анализа, направленного на разделение наследственного материала на дискретные единицы – гены и их элементы: цистроны, кодоны, мутоны, реконы [7–9]. Универсальность молекулярных механизмов поддержания и экспрессии генома, проявляемая на разных уровнях его организации, определяет объединение неродственных партнеров (бактерий и архей, прокариот и эукариот) в целостные системы – холобионты, характеризующиеся особыми механизмами индивидуального и исторического развития.

Как было показано ранее [2], в глубоко интегрированных симбиотических комплексах единицы наследственности представлены не отдельными генами, а надгенными системами, например парами генов, принадлежащих разным организмам. Развивая подход, предложенный В. Логерином [10], который считал, что симбиоз формирует собственный фенотип как совокупность отсутствующих вне взаимодействия (эмерджентных) признаков [11], мы предположили наличие у симбиоза собственного генотипа, возникающего при объединении партнеров. Он может быть представлен как продукт геномной комплементации симбионтов и хозяев [12], которые в ходе коэволюции переходят от временных ассоциаций к стабильному сосуществованию. При этом функциональная интеграция, основанная на сигнальных и метаболических взаимодействиях партнеров, переходит в их структурную интеграцию, которая основана на рекомбинации и может приводить к преобразованию НГС в функ-

ционально целостный, но мозаичный по составу геном симбиотически возникшего организма.

К настоящему времени подробно изучены молекулярные основы лишь одного из этапов симбиогенеза, связанного с формированием мультигеномной эукариотической клетки. В нашей статье будет показано, что симбиогенез включает также возникновение: а) геном-содержащей прокариотической клетки; б) многоклеточных эукариот как холобионтов, состоящих из многоклеточных хозяев и поддерживаемых ими микробных сообществ. Преимущество различных этапов симбиогенеза проявляется в ходе преобразования временных органелл эукариотической клетки в ее постоянные органеллы: для первых характерна утрата биологической индивидуальности (способности к автономному существованию), для вторых – утрата генетической индивидуальности (способности к самостоятельному поддержанию и экспрессии генома).

НАДВИДОВЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Для обозначения возникающих при симбиозе НГС широко используется понятие “хологеном”, под которым понимают совокупность всех генов, имеющихся у макроорганизма-хозяина и ассоциированного с ним микробного сообщества [13]. Однако этот термин требует уточнения, поскольку отношения в биосистемах, образуемых эукариотами и их микробными партнерами, широко варьируют – от малоспецифичных факультативных

ассоциаций до строго облигатных, вертикально передаваемых внутриклеточных симбиозов.

Для характеристики временно формируемых НГС мы предложили понятие “симбиогеном”, который состоит из функционально сопряженных генов, контролирующих отношения партнеров [2]. В N_2 -фиксирующем бобово-ризобальном симбиозе (БРС) симбиогеном включает гены, которые определяют: а) узнавание партнеров и развитие клубеньков – бактериальные *nod*-гены синтеза сигнальных липо-хито-олигосахаридных Nod-факторов и растительные *NFR*-гены для их рецепции; б) метаболическую интеграцию партнеров – бактериальные *nif/fix*-гены синтеза нитрогеназы и растительные гены *GS/GOGAT/AAT* для ассимиляции продуктов N_2 -фиксации [14]. Коэволюция партнеров по этим генам, выявляемая на популяционном и филогенетическом уровнях [15–17], обычно сопровождается сужением специфичности симбиоза и повышением его экологической эффективности. В эволюционной перспективе данные процессы могут приводить к преобразованию временно возникающих симбиогеномов в облигатные хологеномы: стабильное сосуществование партнеров предполагает участие во взаимодействии всех имеющихся у них генов.

Объединенные системы наследственности, формируемые на основе геномов хозяев и метагеномов ассоциированных с ними микробных сообществ, эволюционируют по схеме: симбиогеном → хологеном → мозаичный геном хозяина. По мере прохождения этого пути возрастает целостность НГС, которая на первых этапах коэволюции носит функциональный характер: несмотря на цитологическое разобщение геномов партнеров, их гены работают столь же согласованно, как гены унитарного организма [14]. Переход к структурной целостности НГС связан со спорадически происходящим горизонтальным переносом генов (ГПГ), который при трансформации симбионтов в органеллы принимает форму массивированного эндосимбиотического переноса их генов в хромосомы хозяев. Важнейшая предпосылка этой трансформации – вертикальная передача симбионтов при размножении хозяев, знаменующая преобразование НГС в систему наследования, которое вызывает существенное возрастание целостности холобионта.

Переход факультативных симбионтов в строго облигатные, вертикально передаваемые формы правомерно рассматривать как проявление пангенезиса – наследования адаптивных признаков, приобретаемых хозяевами в ходе индивидуального развития [14]. В лабораторных условиях эта эволюция может быть ускорена: обработка тлей, из которых изгнаны облигатные симбионты *Buchnera*

(продуценты незаменимых аминокислот), родственными им свободноживущими энтеробактериями *Serratia* привела к вселению последних в освободившиеся внутриклеточные ниши и к вертикальной передаче хозяевами вновь приобретенных эндосимбионтов [18].

Объединение партнеров симбиоза для совместной адаптации к внешней среде сопровождается их частичным, а иногда и полным отказом от биологической и генетической индивидуальности. Биологическая индивидуальность, определяемая способностью к автономному развитию и размножению, может быть ограничена уже у факультативных симбионтов, характеризуемых глубокой специализацией к хозяевам. Примерами этих ограничений являются утрата фототрофности первичными ризобиями (*Bradyrhizobium*), которые возникли из свободноживущих азотфиксаторов *Rhodospseudomonas* [19, 20], а также утрата вторичными ризобиями (*Rhizobium*, *Sinorhizobium*, *Mesorhizobium*), возникшими при переносе *sym*-генов в различные почвенные микроорганизмы, негативных регуляторов симбиоза, определяющих выживание бактерий вне растений [21].

Ярким примером утраты биологической индивидуальности является образование симбионтами неспособных к размножению клеточных форм, проявляющих полезные для хозяев признаки. Примерами такой “альтруистической” дифференцировки являются N_2 -фиксирующие бактериоиды ризобий [22] и множественные гетероцисты *Nostoc* [23]. Их эволюция сопровождается усложнением микробных геномов – увеличением их размеров и переходом в многокомпонентные формы, которые следует рассматривать как проявление прогрессивной эволюции прокариот.

Симбиогенез как интегративная эволюция, определяемая объединением систем наследственности партнеров, является наряду с ГПГ эффективным способом преодоления дефицита генов, которое необходимо для адаптации организмов к меняющимся условиям среды. В процессе симбиогенной эволюции число генов возросло от 2000–12000 у свободноживущих прокариот до 6500–75000 у эукариот. Однако это возрастание не решило проблему дефицита генов, поскольку: а) геномы эукариот “закрыты” для регулярного пополнения новым наследственным материалом; б) гены многих адаптивно важных функций (например, N_2 -фиксации) оказались исключенными из геномов эукариот. Хотя в литературе описан ряд примеров ГПГ у эукариот, его эволюционные последствия ограничены: анализ 497 видов позволил выявить лишь 1138 генов, которые могли появиться в ядерных хромосомах в результате ГПГ

Таблица 1. Системы наследственности открытого типа (СНОТ)

Свойства СНОТ	Типы СНОТ	
	пангеномы	хологеномы, симбиогеномы
Обладатели СНОТ	Прокариоты*	Эукариоты
Коровая, константная по составу часть	Гены домашнего хозяйства	Ядерно-цитоплазматические системы наследственности
Доля коровой части в СНОТ	Обычно более 10%	Обычно менее 1%
Аксессуарная, изменчивая по составу часть	Гены, определяющие адаптивные функции, включая образование симбиозов	Метагеномы микробных сообществ, поддерживаемых хозяевами
Способы пополнения СНОТ новыми генами (его последствия)	Горизонтальный перенос генов (увеличение геномов, иногда их переход в многокомпонентные формы)	Получение из внешней среды симбионтов – носителей новых функций (приобретение хозяином способности к узнаванию симбионтов и их хостингу во внутри- и межклеточных компартментах)

* Пангеномы некоторых видов, например генетически редуцированных симбионтов эукариот, относят к закрытому типу (аксессуарная часть составляет менее 10% генома).

[24]. Поэтому для расширения своего адаптивного потенциала эукариоты формируют симбиогеномы и хологеномы как системы открытого типа, которые могут оперативно пополняться новыми генами в процессе адаптивной эволюции, а также и в ходе онтогенеза (табл. 1).

У прокариот преодоление генного дефицита происходит благодаря расширению пангеномов, в которые путем ГПГ рекрутируются новые гены (их источники – другие члены биоценоза, либо внеклеточная ДНК), включаемые в аксессуарную часть генома. В хологеноме аксессуарная часть представлена метагеномом симбиотического микробного сообщества, а роль коровой части играет ядерно-цитоплазматическая система наследственности хозяина. Использование им адаптивных функций симбионтов не требует структурной интеграции геномов партнеров: эти функции приобретаются путем образования партнерами общих сигнально-рецепторных комплексов и метаболических путей.

Факторы симбиогенеза

Утрата симбиотическими организмами биологической и генетической индивидуальности не может получить объяснения в рамках общепринятых представлений об адаптивной эволюции свободноживущих организмов, направляемой естественным (индивидуальным) отбором. На это указывал еще Ч. Дарвин [25], который считал, что отбор не закрепляет у организмов признаки, полезные для партнеров по взаимодействию, но бесполезные и тем более неблагоприятные для своих непо-

средственных обладателей. Развивая эти взгляды, Дж. Майнард Смит [26] предположил, что польза или вред, которые организм приносит партнеру по симбиозу, представляют собой побочные эффекты индивидуальных адаптаций. Однако А. де Бари [3], Б.М. Козо-Полянский [27], Ф.Г. Добжанский [28] и Л. Маргулис [5] полагали, что основным фактором эволюции симбиотических отношений является именно естественный отбор. С этим согласуются результаты изучения популяционной генетики симбиотических микроорганизмов, которые показали, что в их эволюции действуют разнообразные селективные факторы, которые существенно отличаются от индивидуального (Дарвиновского) отбора.

Известно, что индивидуальный отбор является основным механизмом эволюции паразитарных отношений, который в системах “ген–на–ген” часто проявляется в форме частотно-зависимого отбора (ЧЗО) [29]. Этот фактор участвует также и в эволюции мутуализма: действуя наряду с дизруптивным отбором, ЧЗО способствует поддержанию в популяциях ризобий N_2 -фиксирующих генотипов [15, 30]. Однако большинство видов ризобий не использует этот признак вне хозяина, в связи с чем механизмы эволюции этих бактерий на повышение симбиотической активности остаются неясными.

Моделирование эволюции ризобий показало, что повышение встречаемости в их популяциях активных N_2 -фиксаторов обеспечивает межгрупповой отбор, единицами которого являются группы клеток, находящиеся в разных особях расте-

ния-хозяина, либо в разных клубеньках одного растения [14]. Этот отбор связан с механизмом инфицирования растений – примитивным смешанным (через разрывы эпидермиса), либо возникшим на его основе клональным (через корневые волоски) [31]. В последнем случае предпочтительное размножение активно фиксирующих N_2 генотипов ризобий может происходить путем: 1) их направленного отбора хозяином из полиморфных почвенных популяций; 2) повышения численности N_2 -фиксирующих внутриклубеньковых групп, сформировавшихся при развитии симбиоза.

К настоящему времени подтвержденным можно считать второй механизм, основанный на положительных обратных связях партнеров. Оказалось, что в безазотной атмосфере (80% Ar + 20% O_2), блокирующей нитрогеназную активность, клубеньки получают гораздо меньше С-соединений, чем в присутствии N_2 [32]. Таким образом, преимущественное размножение активно фиксирующих N_2 бактериальных генотипов обеспечивает хозяин путем активного снабжения углеродом клубеньков, образованных этими генотипами.

Использование экспериментальных и математических моделей показало, что необратимая дифференцировка бактериоидов, происходящая в клубеньках ряда бобовых, может быть представлена как проявление альтруизма, поддерживаемого в популяциях ризобий родственным отбором. При этом отмирание бактериоидов, связанное с обновлением N_2 -фиксирующей зоны клубенька, с избытком компенсируется размножением изогенных бактериоидов недифференцированных бактерий, которые используют поступающие в клубеньки С-соединения [14]. Важно отметить, что в контроле альтруизма участвуют не только симбионты, но и растения-хозяева, у которых выявлен ряд генов, определяющих дифференцировку бактериоидов [12]. Таким образом, хозяин играет роль посредника в передаче альтруистических эффектов между членами микробной популяции. Это посредничество компенсируется получением растениями азота, показывая, что отношения партнеров симбиоза могут быть квалифицированы как межвидовой альтруизм [33].

Описанная стратегия симбиоза получает развитие на поздних этапах его эволюции: при переходе симбионтов к облигатной зависимости от хозяев между ними устанавливаются отношения “принудительного альтруизма”, необходимого для выживания обоих партнеров [34]. Наблюдаемая при этом геномная редукция бактерий представляет собой закономерный процесс: на ее начальных этапах элиминируются гены, контролирующие метаболизм и

развитие клетки, а на поздних этапах – гены, ответственные за поддержание и экспрессию генома.

Выполнение хозяином роли организатора эволюции микропартнеров связано с тем, что он и сам является объектом отбора на повышение симбиотической активности. В системе БРС результатом этого отбора является формирование клеточных компартментов (инфекционных нитей, симбиосом), содержащих эндосимбиотические популяции ризобий и обеспечивающих максимально полное проявление ими признаков мутуализма [31]. Таким образом, при симбиозе объектами отбора являются не отдельно взятые растения или бактерии, а надорганизменные комплексы – холобионты, повышение продуктивности которых выгодно для обоих партнеров.

Итак, становление симбиотических отношений – это результат коэволюции партнеров, являющейся результатом тесного взаимодействия их популяций: изменения их структуры у одного из партнеров вызывают комплементарные изменения в популяции другого партнера [35]. В системе БРС результатом их коэволюции является филогенетическая конгруэнтность генов, кодирующих LysM-рецепторы растений, и бактериальных генов синтеза Nod-факторов, узнаваемых этими рецепторами [16]. Однако эта конгруэнтность ограничена популяционными отношениями: при изучении надвидовых таксонов, представляющих разные группы перекрестной инокуляции, она обычно не выявляется в связи с переключением симбионтов на новых хозяев [36]. Наиболее изучена филогенетическая конгруэнтность партнеров в облигатных симбиозах, образуемых насекомыми с генетически редуцированными бактериями (например, *Buchnera*), которые передаются вертикально при размножении хозяев [37].

ЭВОЛЮЦИЯ КЛЕТОЧНОГО ГЕНОМА

Развитие симбиогенетики открывает широкие возможности для решения ряда общебиологических проблем, включая возникновение клетки и ее генома. Используемые для этого подходы основаны на предположении о том, что в ходе редуциционной эволюции бактерий, приводящей к их преобразованию в клеточные органеллы, наиболее высокую стабильность проявляют древние генные системы, тогда как недавно возникшие системы подвергаются быстрой утрате. Известно, что на первых этапах редуциционной эволюции происходила утрата бактериями “операционных” и лишь затем “информационных” генов [38], показывая, что репликация и экспрессия генома (матричные процессы) являются более древними

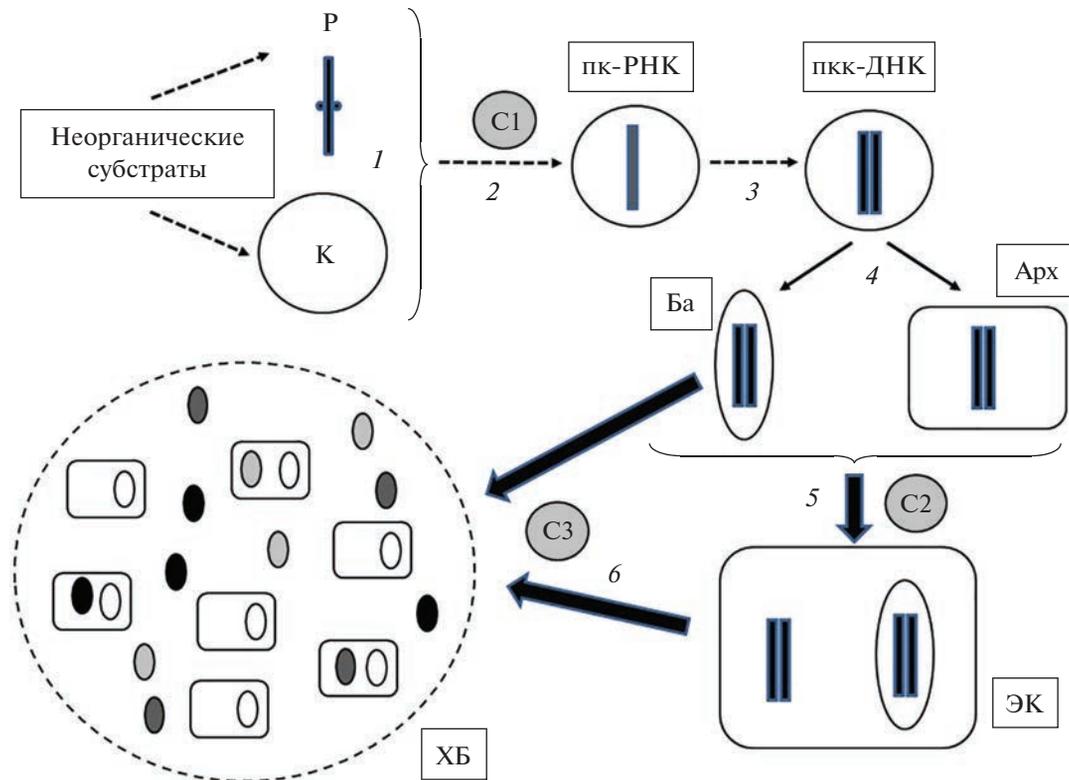


Рис. 2. Симбиогенная эволюция клеточных организмов. Стрелками обозначены эволюционные процессы: гипотетические (пунктирные), эмпирически доказанные (сплошные тонкие) и экспериментально изученные (жирные). 1 – возникновение предбиологических форм – коацерватных капель (К) (“гигантских везикул” [40]) и рибозимов (Р); 2 – возникновение протоклеток с РНК-геномами (пк-РНК); 3 – возникновение прокариотических клеток с ДНК-геномами (пкк-ДНК); 4 – дивергенция пкк-ДНК с образованием бактерий (Ба) и археот (Арх); 5 – возникновение мультигеномных эукариотических клеток (ЭК); 6 – образование холобионтов (ХБ) – многоклеточных эукариот, содержащих в дополнение к постоянным органеллам (белые овалы) разнообразные симбиотические Ба (серые и черные овалы), в том числе способные к стабильному поддержанию в клетках хозяев в качестве их временных органелл. С1, С2, С3 – процессы симбиогенеза (комментарии в тексте).

его функциями, чем контроль клеточного метаболизма (ступенчатых процессов). При этом гены репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации утрачивались раньше, чем гены трансляции, указывая на более позднее возникновение ДНК-зависимых матричных процессов по сравнению с РНК-зависимыми процессами [14]. Такой порядок утраты матричных процессов указывает на то, что древнейшие клеточные организмы имели РНК-геномы, на основе которых возникли ДНК-геномы современных организмов [38].

Продуктами наиболее поздних этапов симбиогенеза являются безгеномные органеллы, сохранившие базовые жизненные функции – обмен веществ и размножение. Это позволяет предположить, что анцестральные клеточные формы были лишены собственных геномов. Сборка геном-содержащей протоклетки может быть осуществлена в лабораторных условиях путем интродукции молекул ДНК или РНК в абиогенно возникшие, способные к репродукции “гигантские везикулы” –

коацерватные капли, окруженные билипидными мембранами [39, 40]. Оказалось, что у полученных при этом протоклеток скорость размножения выше, чем у их предшественников, указывая на участие естественного отбора в возникновении геном-содержащих клеток [40].

Полученные данные позволяют предположить, что эволюция клетки прошла ряд этапов, на которых осуществлялись симбиогенные (интегративные) процессы (рис. 2): а) включение РНК-содержащих надмолекулярных комплексов (например, рибозимов) в “гигантские везикулы” с образованием протоклеток – предшественников прокариот, имевших РНК-геномы; б) возникновение эукариотических клеток путем объединения прокариот (бактерий и археот), которые имеют ДНК-геномы, возникшие на основе РНК-геномов; в) формирование холобионтов, обусловленное переходом эукариот к многоклеточности, которая обеспечивает хостинг микроорганизмов – доноров адаптивно значимых функций.

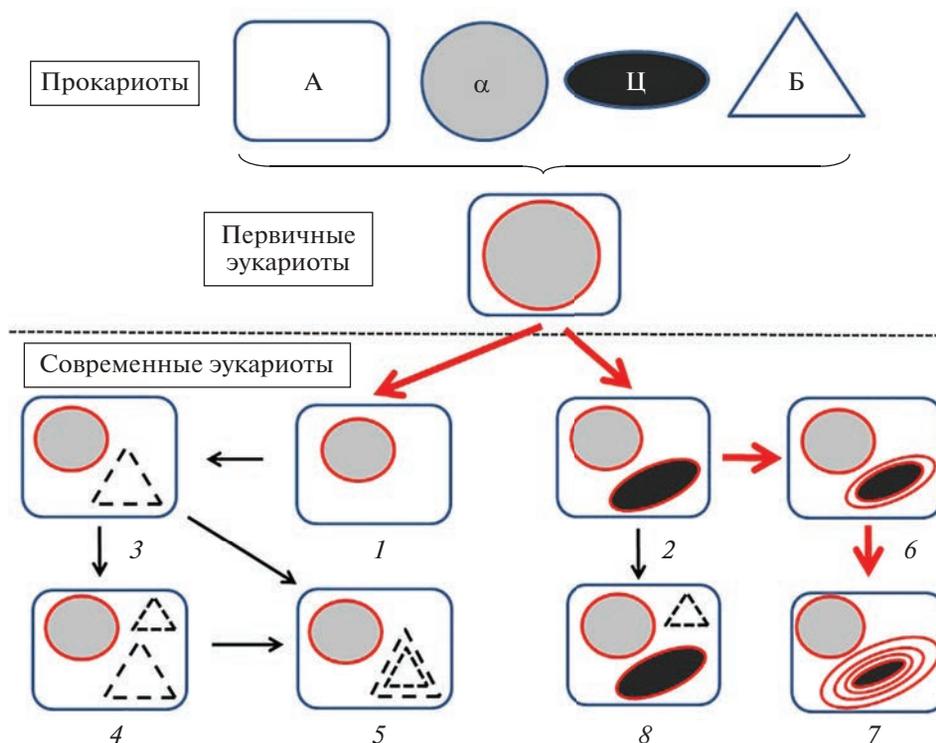


Рис. 3. Эволюция постоянных и временных клеточных органелл. А: археоты – предполагаемые хозяева бактерий, предков органелл; α: α-протеобактерии, предки митохондрий; Ц: цианобактерии, предки пластид; Б: бактерии (представители α-, β- и γ-групп протеобактерий, а также цианобактерии), предки временных органелл. Первичные эукариоты дали начало содержащему митохондрии домену Unikonta, включающему животных, грибы и амёбы (1), а также содержащему митохондрии и пластиды домену Plantae, включающему водоросли (зеленые, красные, гаптофитовые) и наземные растения (2); 3 – гетеротрофы, которые приобрели временные органеллы и способны включать дополнительные внутриклеточные симбионты в соответствии со сценариями мозаики (4) или матрешки (5). Эволюция фототрофов включала возникновение вторичных пластид (6), предками которых были одноклеточные зеленые водоросли (выявлены у некоторых представителей супергрупп Excavata и Rhizaria), либо красные водоросли (у большинства представителей супергруппы Alveolata, в которой выявлены также и третичные пластиды (7)). Некоторые цветковые растения образуют временные N₂-фиксирующие органеллы (8), возникшие на основе ризобий или актиномицетов *Frankia* (бобовые и другие представители клады Rosid 1), либо цианобактерий *Nostoc* (*Gunnera*). Жирными стрелками показано формирование постоянных органелл (присутствуют во всех клетках эукариот-хозяев), тонкими стрелками – формирование временных органелл (облигатные или факультативные эндоцитобионты, присутствующие лишь в некоторых клетках хозяев; обозначены пунктирным контуром).

Интересно отметить, что более 100 лет назад К.С. Мережковский выдвинул гипотезу о происхождении ядерных хромосом из свободноживущих бактерий [4], которая коррелируется с данными о возникновении клетки путем включения молекул ДНК или РНК в “гигантские везикулы” [39, 40]. Однако признание симбиогенной природы клеточного генома оставляет без ответа вопрос о том, каким образом геном приобрел функции контроля над развитием и метаболизмом возникшей независимо от него “гигантской везикулы”. Дискуссионной остается и природа внутриклеточных мембранных структур эукариот, в первую очередь ядерных мембран и эндоплазматического ретикулума. По мнению ряда авторов, они имеют симбиогенную природу и возникли из

везикул, образуемых бактериальными по происхождению мембранами митохондрий [41].

Наиболее изученным этапом симбиогенной эволюции эукариот является возникновение клеточных органелл, которые можно разделить на постоянные (пластиды, митохондрии и их производные) и временные (рис. 3). Временными органеллами следует считать эндоцитобионтов животных и растений, эволюция которых часто связана с формированием программ развития специальных тканей и органов, обеспечивающих хостинг микропартнеров и эффективное выполнение ими симбиотических функций (клубеньки бобовых, листовые железы *Gunnera*, бактериомы тлей). Наиболее разнообразны временные органеллы у насекомых, для которых характерна способность к вертикальной (трансовариальной, трансэмбриональ-

Таблица 2. Основные этапы симбиогенной эволюции эукариот, связанной с формированием постоянных и временных клеточных органелл

Этапы	Компартменты, содержащие симбионтов	Функции симбионтов	Приобретаемые хозяевами адаптивные свойства	Генетические последствия
Возникновение мультигеномной клеточной организации	Постоянные органеллы	Синтез АТФ (митохондрии), фотосинтез (пластиды)	Аэробность и дыхание (митохондрии), автотрофность (пластиды)	Формирование ядерно-цитоплазматических систем наследственности закрытого типа
Становление многоклеточности и формирование холобионтов	Межклеточные пространства, внутренние полости, проводящие сосуды, а также симбиосомы (временные органеллы)	Усвоение малодоступных источников питания (N_2 , нерастворимые фосфаты, биополимеры), подавление антагонистов (антибиоз, индукция защитных реакций), гормональная регуляция развития хозяев	Освоение бедных органикой ниш, переход на новые источники питания, устойчивость к стрессам	Образование симбиогеномов и хологеномов – систем наследственности открытого типа
Развитие симбиотически специализированных тканей и органов		Фиксация CO_2 или (и) N_2 , синтез витаминов или незаменимых аминокислот (симбионты животных), либо особых питательных веществ – опинов (симбионты растений)	Метаболическая самодостаточность, необходимая, например, при пищевой специализации	Вертикальная передача эндосимбионтов как детерминант, приобретенных хозяевами из внешней среды (пангенезис)

Таблица 3. Соотношение различных по происхождению генов в геномах эукариот [41]

Группы эукариот	Доля (%) генов, полученных от	
	археот	бактерий
Все эукариоты	44	56
Эукариоты без пластид	47	53
Эукариоты с пластидами	39	61
Наземные растения	33	67
Животные, грибы (Opisthocoonta)	46	54
Облигатные внутриклеточные паразиты	62	38

ной) передаче внутриклеточных симбионтов [42]. У растений образование временных органелл ограничено факультативными симбиозами с N_2 -фиксирующими ризобиями или цианобактериями, которые не передаются при размножении хозяев.

Таким образом, сравнительный анализ постоянных и временных клеточных органелл позволяет рассматривать эволюцию эукариот как процесс последовательного усложнения симбиогенных форм, которое привело к возникновению не только мультигеномных клеток, но и многоклеточных организмов как холобионтов, широкие адаптивные возможности которых обеспечивают сооб-

щества симбиотических микробов (табл. 2). Итогом этой эволюции стало формирование мозаичных геномов эукариот, которые состоят из генов бактерий и археот, а затем и хологеномов, которые объединяют системы наследственности эукариот-хозяев и поддерживаемых ими микробных сообществ. В геноме эукариот бактериальные по происхождению гены кодируют в основном клеточный метаболизм, а гены археот – матричные процессы [41]. У большинства эукариот число бактериальных генов больше, чем число археотных генов (табл. 3). Например, у растений, имеющих два типа постоянных органелл (митохондрии и пластиды), бак-

териальные гены составляют 67% генома, тогда как для группы Opisthokonta (животные, грибы), имеющей только митохондрии, эта величина равна 54%. Исключениями являются генетически редуцированные облигатные паразиты: у них утрачены гены, контролирующие метаболизм и развитие клетки, которые составляют в среднем 38% генома (у *Encephalitozoon intestinalis* – менее 15%). Важно отметить, что выявляемые в хромосомах бактериальные гены были получены эукариотами как от предков органелл, так и от неродственных им организмов, например используемых хозяевами в пищу [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активное развитие симбиогенетики определяется растущим интересом к межвидовым отношениям, играющим ключевую роль в эволюции большинства организмов. Симбиогенетика тесно связана с теорией симбиогенеза, которая восходит к трудам А.С. Фаминцына (профессор С.-Петербургского университета в 1872–1889 гг.), впервые показавшего совместно с О.В. Баранецким [44] симбиотическую природу лишайников. Предпринятые позднее А.С. Фаминцыным попытки культивирования хлоропластов *Vaucheria* не были успешными [45], однако они стимулировали создание К.С. Мережковским [4] (студент С.-Петербургского университета в 1875–1880 гг.) гипотезы о возникновении хлоропластов из цианобактерий, которая легла в основу теории симбиогенеза [46]. Разделяя эти взгляды, Л. Маргулис и Д. Саган рассматривали симбиогенетику как раздел эволюционной биологии, изучающий процессы объединения неродственных организмов [47].

Рассматривая основные положения симбиогенетики, важно подчеркнуть, что она не является синонимом генетики симбиоза, так как предмет симбиогенетики – надвидовые генетические системы – выходит за рамки используемых ею экспериментальных моделей. Это отличает симбиогенетику от частных разделов науки о наследственности, например от генетики фотосинтеза или азотфиксации, при изучении которых мы не говорим о “фотогенетике” или “азотогенетике”.

Не вызывает сомнений тесная связь симбиогенетики с экологической генетикой [48], поскольку объединение неродственных организмов является ключевой стратегией эволюции, определяющей возникновение новых форм жизни и осуществляемых ими биотических отношений. Однако симбиогенетику не следует считать лишь частным разделом экологической генетики, так как моле-

кулярные механизмы и эволюционные последствия межвидовой интеграции выходят далеко за рамки воздействий, оказываемых на генетические процессы внешней средой. Еще более тесно симбиогенетика связана с системной биологией, которая изучает “эмерджентные признаки”, возникающие при образовании биосистем, в том числе – при объединении неродственных видов [11].

С точки зрения эволюционной геномики симбиоз следует рассматривать как стратегию формирования систем наследственности открытого типа, обеспечивающих высокий адаптивный потенциал партнеров (табл. 1) [49]. При этом необходимо подчеркнуть, что симбиоз более универсален, чем автономное существование организмов: он явился ключевым фактором возникновения эукариот, собственные геномы которых (ядерно-цитоплазматические системы наследственности) весьма ограничены для включения гетерологичного наследственного материала. Пангеномы эукариот, выявляемые путем анализа видовых генофондов [50], отражают варьирование аллельного состава генов и относятся к закрытому типу, в образовании которого ГПГ не принимает значительного участия. Это ставит эукариоты перед необходимостью кооперации с микроорганизмами, которые предоставляют хозяевам разнообразные адаптивные функции. Для большинства прокариот, образующих пангеномы открытого типа, симбиозы не являются обязательными, хотя способность к их формированию выявлена у широкого круга бактерий и у некоторых археот.

Важно отметить, что эукариоты, образуя хологеномы, вовлекают в свою адаптивную эволюцию значительно большие объемы чужеродного наследственного материала, чем образующие пангеномы прокариоты (табл. 1). Очевидно, что стратегия построения хологенома, реализуемая при симбиозе, открывает перед организмами гораздо более широкие экологические возможности, чем основанная на ГПГ стратегия пангенома.

Развитие предложенной более 100 лет назад теории симбиотического происхождения органелл [4] показало, что симбиогенез как процесс генетической интеграции неродственных организмов является универсальным механизмом эволюции, действующим на многих ее этапах. Они включают возникновение: а) геном-содержащей прокариотической клетки (объединение абиогенно возникших предбиологических форм – коацерватных капель и молекул нуклеиновых кислот); б) мультигеномной эукариотической клетки (преобразование генетически редуцированных облигатных симбионтов в органеллы клетки-хозяина); в) многоклеточных эукариот как холобион-

тов – стабильных надвидовых комплексов, состоящих из организмов-хозяев и поддерживаемых ими микробных сообществ. Таким образом, симбиогенез, позволяющий объединять адаптивные возможности неродственных организмов, следует считать ключевым фактором органической эволюции, обеспечивающим возникновение новых форм жизни и осуществляемых ими экологических отношений.

Анализ популяционно-генетических факторов симбиогенеза показал, что многие из них выходят за рамки синтетической теории эволюции, включая наряду с естественным отбором ряд “не-Дарвиновских” механизмов, в том числе межвидовой альтруизм и пангенезис или наследование приобретенных признаков. В эволюции симбиотических микроорганизмов эти факторы сочетаются с различными формами отбора, действующего со стороны хозяев, которые выполняют роль “селекционеров”, а возможно и “генных инженеров”, создающих полезные для себя формы симбионтов.

Работа поддержана РНФ, грант 19-16-00081П.

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.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тихонович И.А., Проворов Н.А. Симбиогенетика микробно-растительных взаимодействий // Экол. генетика. 2003. Т. 1. № 0. С. 36–46.
2. Тихонович И.А., Проворов Н.А. Развитие подходов симбиогенетики для изучения изменчивости и наследственности надвидовых систем // Генетика. 2012. Т. 48. № 4. С. 437–450. <https://doi.org/10.1134/S1022795412040126>
3. de Bary A. Die Erscheinung der Symbiose. Strassburg: Verlag Von K.J. Trübner, 1879. 30 s.
4. Мережковский К.С. Теория двух плазм как основа симбиогенеза, нового учения о происхождении организмов. Казань: Типо-литография Имп. ун-та, 1909. 102 с.
5. Маргулис Л. Роль симбиоза в эволюции клетки. М.: Мир, 1983. 352 с.
6. Tikhonovich I.A., Provorov N.A. From plant-microbe interactions to symbiogenetics: a universal paradigm for the inter-species genetic integration // Ann. Appl. Biol. 2009. V. 154. № 3. P. 341–350. <https://doi.org/10.1111/j.1744-7348.2008.00306.x>
7. Лобашев М.Е. Генетика. Л.: Изд-во ЛГУ, 1967. 751 с.
8. Benzer S. The elementary units of heredity // The Chemical Basis of Heredity / Eds McElroy W.D., Glass B. Baltimore, Maryland: Johns Hopkins Press, 1957. P. 70–93.
9. Инге-Вецтомов С.Г. Введение в молекулярную генетику. М.: Высш. шк., 1983. 343 с.
10. Loegering W.Q. Current concepts of inter-organismal genetics // Annu. Rev. Phytopathol. 1978. V. 16. P. 309–320.
11. von Bertalanffy L. General System Theory: Foundations, Development, Applications. N.Y.: George Braziller, 1968. 250 p.
12. Тихонович И.А., Андронов Е.Е., Борисов А.Ю. и др. Принцип дополнительности геномов в расширении адаптационного потенциала растений // Генетика. 2015. Т. 51. № 9. С. 973–990. <https://doi.org/10.1134/S1022795415090124>
13. Rosenberg E., Zilber-Rosenberg I. The hologenome concept of evolution after 10 years // Microbiome. 2018. V. 6. № 78. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0457-9>
14. Проворов Н.А., Тихонович И.А., Воробьев Н.И. Симбиоз и симбиогенез. С.-Петербург: Информ-Навигатор, 2018. 464 с.
15. Андронов Е.Е., Иголкина А.А., Кимеклис А.К. и др. Характеристика естественного отбора в популяциях клубеньковых бактерий (*Rhizobium leguminosarum*), взаимодействующих с различными видами растений-хозяев // Генетика. 2015. Т. 51. № 10. С. 1108–1116. <https://doi.org/10.1134/S1022795415100026>
16. Igolkina A.A., Bazykin G.A., Chizhevskaya E.P. et al. Matching population diversity of rhizobial *nodA* and legume *NFR5* genes in plant-microbe symbiosis // Ecol. Evol. 2019. V. 9. № 18. P. 10377–10386. <https://doi.org/10.1002/ece3.5556>
17. Shatskaya N.V., Bogdanova V.S., Kosterin O.E. et al. Plastid and mitochondrial genomes of *Vavilovia formosa* (Stev.) Fed. and phylogeny of related legume genera // Vavilov J. Genet. Breed. 2019. V. 23. № 8. P. 972–980. <https://doi.org/10.18699/VJ19.574>
18. Koga R., Tsuchida T., Fukatsu T. Changing partners in an obligate symbiosis: A facultative endosymbiont can compensate for loss of the essential endosymbiont *Buchnera* in an aphid // Proc. R. Soc. Lond. B. 2003. V. 270. P. 2543–2550. <https://doi.org/10.1098/rspb.2003.2537>
19. Oda Y., Larimer F.W., Chain P.S. et al. Multiple genome sequences reveal adaptations of a phototrophic bacterium to sediment microenvironments // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2008. V. 105. № 47. P. 18543–18548. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809160105>
20. Rey F., Harwood C.S. FixK, a global regulator of microaerobic growth, controls photosynthesis in *Rhodospseudomonas palustris* // Mol. Microbiol. 2010. V. 75. № 6. P. 1007–1020. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2009.07037.x>
21. Проворов Н.А., Онищук О.П., Юргель С.Н. и др. Конструирование высокоэффективных симбиотических штаммов бактерий: эволюционные модели и

- генетические подходы // Генетика. 2014. Т. 50. № 11. С. 1273–1285.
<https://doi.org/10.7868/S0016675814110113>
22. *Haag A.F., Arnold M.F., Myka K.K. et al.* Molecular insights into bacteroid development during *Rhizobium-legume symbiosis* // FEMS Microbiol. Rev. 2013. V. 37. № 3. P. 364–383.
<https://doi.org/10.1111/1574-6976.12003>
 23. *Kumar K., Mella-Herrera R.A., Golden J.W.* Cyanobacterial heterocysts // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2010. V. 2. № 4. a000315.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000315>
 24. *Katz L.A.* Recent events dominate interdomain lateral gene transfers between prokaryotes and eukaryotes and, with the exception of endosymbiotic gene transfers, few ancient transfer events persist // Philos. Transact. Roy. Soc. Lond. Ser. B. Biol. Sci. 2015. V. 370. № 1678. 20140324.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0324>
 25. *Дарвин Ч.* Происхождение видов путем естественного отбора. СПб.: Наука, 1991. 539 с.
 26. *Maynard Smith J.* Generating novelty by symbiosis // Nature. 1989. V. 341. № 6240. P. 284–285.
 27. *Козо-Полянский Б.М.* Новый принцип биологии. Очерк теории симбиогенеза. М.: Пучина, 1924. 156 с.
 28. *Dobzhansky Th.* Genetics of the Evolutionary Process. N.Y.: Columbia Univ. Press, 1970. 259 p.
 29. *Jones J.D.G., Dangl J.L.* The plant immune system // Nature. 2006. V. 444. № 7117. P. 323–329.
<https://doi.org/10.1038/nature05286>
 30. *Онищук О.П., Воробьев Н.И., Проворов Н.А.* Нодуляционная конкурентоспособность клубеньковых бактерий: генетический контроль и адаптивное значение // Прикл. биохимия и микробиология. 2017. Т. 53. № 2. С. 127–135.
<https://doi.org/10.7868/S0555109917020131>
 31. *Sprent J.I.* Nodulation in Legumes. Kew Royal Botanical Gardens: Cromwell Press Ltd, 2001. 102 p.
 32. *Denison R.F., Kiers E.T.* Lifestyle alternatives for rhizobia: mutualism, parasitism and foregoing symbiosis // FEMS Microbiol. Lett. 2004. V. 237. № 1. P. 187–193.
<https://doi.org/10.1016/j.femsle.2004.07.013>
 33. *Provorov N.A.* Genetic individuality and inter-species altruism: Modelling of symbiogenesis using different types of symbiotic bacteria // Biol. Communicat. 2021. V. 66. № 1. P. 65–71.
<https://doi.org/10.21638/spbu03.2021.108>
 34. *Darlington P.J.* Altruism: its characteristics and evolution // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1978. V. 75. № 2. P. 385–389.
 35. *Janzen D.H.* When is it coevolution? // Evolution. 1980. V. 34. № 3. P. 409–416.
<https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.1980.tb04849.x>
 36. *Provorov N.A.* Coevolution of rhizobia with legumes: facts and hypotheses // Symbiosis. 1998. V. 24. № 3. P. 337–367.
 37. *Kleinschmidt B., Kölsch G.* Adopting bacteria in order to adapt to water – how reed beetles colonized the wetlands (Coleoptera, Chrysomelidae, Donaciinae) // Insects. 2011. V. 2. № 2. P. 540–554.
<https://doi.org/10.3390/insects2040540>
 38. *Проворов Н.А., Тихонович И.А., Воробьев Н.И.* Симбиогенез как модель для реконструкции ранних этапов эволюции генома // Генетика. 2016. Т. 52. № 2. С. 137–145.
<https://doi.org/10.7868/S0016675816020107>
 39. *Oberholzer T., Wick R., Luisi P.L., Biebricher C.K.* Enzymatic RNA replication in self-reproducing vesicles: An approach to a minimal cell // Biochem. Biophys. Res. Comm. 1995. V. 207. № 2. P. 250–257.
 40. *Kurihara K., Okura Y., Matsuo M. et al.* A recursive vesicle-based model protocell with a primitive model cell cycle // Nat. Commun. 2015. V. 6. № 8352.
<https://doi.org/10.1038/ncomms9352>
 41. *Brueckner J., Martin W.F.* Bacterial genes outnumber archaeal genes in eukaryotic genomes // Genome Biol. Evol. 2020. V. 12. № 4. P. 282–292.
<https://doi.org/10.1093/gbe/evaa047>
 42. *Douglas A.E.* The molecular basis of bacterial–insect symbiosis // J. Mol. Biol. 2014. V. 426. № 7. P. 3830–3837.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2014.04.005>
 43. *Ku C., Nelson-Sathi S., Roettger M. et al.* Endosymbiotic gene transfer from prokaryotic pangenomes: inherited chimerism in eukaryotes // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2015. V. 112. № 33. P. 10139–10146.
<https://doi.org/10.1073/pnas>
 44. *Famintzin A.S., Baranetzky O.V.* Zur Entwicklungsgeschichte der Gonidien und Zoosporenbildung der Flechten // Mémoires de l'Académie imp. des sciences de St.-Petersbourg, 7 serié. 1867. V. 11. № 9.
 45. *Фаминцын А.С.* О роли симбиоза в эволюции организмов // Зап. Импер. акад. наук, физ.-мат. отд. Серия 8. 1907. Т. 20. № 3. С. 1–14.
 46. *Проворов Н.А.* К.С. Мережковский и происхождение эукариотической клетки: 111 лет теории симбиогенеза // Сельскохозяйств. биология. 2016. Т. 51. № 5. С. 746–758.
<https://doi.org/10.15389/agrobiol.2016.5.746rus>
 47. *Sagan D.* From Empedocles to Symbiogenetics: Lynn Margulis's revolutionary influence on evolutionary biology // BioSystems. 2021. V. 204:104386.
<https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2021.104386>
 48. *Инге-Вечтомов С.Г.* Ретроспектива генетики. СПб.: Изд-во Н-Л, 2015. 336 с.
 49. *Проворов Н.А.* Симбиогенез как эволюция генетических систем открытого типа // Генетика. 2018. Т. 54. № 8. С. 879–889.
<https://doi.org/10.1134/S0016675818080106>
 50. *Пронозин А.Ю., Брагина М.К., Салина Е.А.* Пангеномы сельскохозяйственных растений // Вавил. журн. генетики и селекции. 2021. Т. 25. № 1. С. 57–63.
<https://doi.org/10.18699/VJ21.007>

Symbiogenetics and Symbiogenesis: Molecular and Ecological Bases of Integrative Evolution

N. A. Provorov^{a, *} and I. A. Tikhonovich^{a, b}

^aAll-Russia Research Institute for Agricultural Microbiology, St.-Petersburg, 196608 Russia

^bSt.-Petersburg State University, St.-Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: provorovnik@yandex.ru

Symbiogenetics is presented as a discipline aimed to study the combined genetic systems resulted from co-evolution of unrelated organisms. Their research complements the methodology of genetic analysis with the approaches of “genetic synthesis” aimed at characterizing the molecular and ecological factors of integration of heterologous genomes. Hologenomes and symbiogenomes that arise via integrative evolution (symbiogenesis) are dissected, like prokaryotic pangenomes, into the core and accessory parts. In hologenome, the core part, which is constant in composition, is represented by the host genome (nuclear-cytoplasmic system of heredity), and the variable accessory part composed by metagenome of the microbial community which is associated with the host and performs functions useful for it. Mechanisms of symbiogenesis go beyond the factors of evolution of free-living organisms and include: (a) interspecies altruism associated with the refusal of symbionts from autonomous existence, and upon a deep reduction, from the ability to maintain the genome; (b) inheritance by host of symbionts as of “acquired” genetic determinants (pangeneses). Under the impacts of these factors, symbionts can be transformed into cellular organelles that have lost their genetic individuality and sometimes lack genomes. Symbiogenesis is presented as a multi-stage process, including the emergence of: (i) genome-containing prokaryotic cell; (ii) multi-genomic eukaryotic cell; (iii) multicellular eukaryotes as holobionts composed of host organisms and associated microbial communities. Genome-free organelles that have retained the basic reproductive and metabolic functions can be used as models for reconstructing the early stages of cell evolution, including the emergence of cellular genome.

Keywords: facultative and obligatory symbioses, symbiogenetics, symbiogenesis and organellogenesis, hologenomes and symbiogenomes, natural selection, pangeneses, biological altruism, open-type genetic systems, horizontal and endosymbiotic gene transfer, cell evolution.