ГЕНЕТИКА, 2020, том 56, № 6, с. 619–635

## ОБЗОРНЫЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 576.6:579.881

# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИМБИОНТЫ: ИНТЕГРАЦИЯ ГЕНОМОВ

© 2020 г. И. А. Захаров[1, *], И. И. Горячева[2, **]

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

[2]Московский государственный областной университет, Московская область, Мытищи, 114014 Россия

*e-mail: iaz34@mail.ru

**e-mail: iigoryacheva@mail.ru

Поступила в редакцию 16.11.2019 г.
После доработки 17.12.2019 г.
Принята к публикации 30.12.2019 г.

Обобщены сведения о наследственных симбионтах насекомых, т.е. о симбиотических бактериях, обитающих в цитоплазме клеток и передающихся в ряду поколений трансовариально, через яйцо. Рассмотрены случаи облигатного симбиоза, при котором бактерии обеспечивают хозяина теми веществами, которые насекомое не получает из пищи (аминокислоты, витамины), и случаи репродуктивного паразитизма, при котором бактерия манипулирует размножением хозяина, обеспечивая преимущественную передачу симбионта в ряду поколений. Обсуждается интеграция геномов хозяина и симбионта, функциональное объединение которых создает объединенный геном, или симбиогеном.

*Ключевые слова:* бактерии, насекомые, симбиоз, трансовариальная передача, синтрофия, репродуктивные паразиты, андроцид, феминизация, цитоплазматическая несовместимость, партеногенез, симбиогеном.

**DOI:** 10.31857/S0016675820060120

Наследственность традиционно определяют как “свойство родителей передавать свои признаки и особенности развития следующему поколению” [1]. В начале прошлого столетия были открыты структуры клетки, обеспечивающие передачу задатков признаков (генов) от родителей потомкам, локализованные в ядре хромосомы. Позднее было показано, что генетическая информация о признаках и свойствах организмов записана в последовательности нуклеотидов ДНК, являющейся главным химическим материалом, лежащим в основе хромосомы.

В ходе развития генетики были открыты явления внехромосомной наследственности, которые в большинстве случаев оказалось возможным связать с ДНК-содержащими цитоплазматическими органеллами – хлоропластами и митохондриями. Изучение ряда особых случаев цитоплазматической наследственности показало, однако, что детерминантами некоторых свойств организмов могут быть живущие внутри клеток и устойчиво сохраняющиеся при делении клеток симбиотические микроорганизмы. Эти симбионты получили название наследственных (hereditary symbionts – [2 , 3]) и изучение их биологии и взаимодействия с хозяином составило особую главу в генетике и эволюционной биологии.

Напомним, что следует понимать под симбиозом. По одному из современных определений, симбиоз – это “органичная и постоянная связь между двумя партнерами разных видов, которая вызывает появление новых структур или метаболической зависимости и может привести к генетической интеграции” [4]. При этом по постоянству связи между партнерами различают симбиоз факультативный и облигатный, а по типу взаимоотношений партнеров – мутуализм (комменсализм и синтрофия) и паразитизм. При комменсализме один из партнеров питается за счет другого, не причиняя ему заметного вреда. При синтрофии партнеры зависят в отношении питания друг от друга. Наконец, при паразитизме один из партнеров наносит другому тот или иной вред. В последующем изложении мы будем рассматривать примеры сожительства прокариотов и эукариотов, которые могут быть отнесены к одному из вышеназванных видов симбиоза. Под наследственными симбионтами в дальнейшем мы будем подразумевать живущие внутри эукариотической клетки микроорганизмы, обычно бактериальные, которые устойчиво сохраняются при делении клеток и размножении организмов и присутствие которых во многих случаях определяет те или иные признаки и свойства хозяина, т.е. его фенотип.

Наследственные симбионты привлекают к себе внимание, по меньшей мере, по двум причинам. Во-первых, цитоплазматические органеллы, хлоропласты и митохондрии, имеют симбиогенное происхождение; поведение наследственных симбионтов, различающихся по степени интеграции в клетку хозяина, моделирует те этапы, которыми в эволюции происходило формирование клеточных органелл. Во-вторых, широкое распространение среди насекомых (как и других членистоногих) бактериальных внутриклеточных симбионтов открыло возможности разработки новых экологичных способов контроля численности ряда вредных организмов.

В настоящем обзоре мы будем рассматривать только симбионтов эукариотических клеток (преимущественно наиболее хорошо изученных насекомых). Хотя плазмиды и умеренные фаги могут также быть причислены к наследственным симбионтам [2, 3], их происхождение и характер взаимодействия с бактериальной клеткой, при некоторых параллелях, явно отличают эти мобильные элементы генома от объектов настоящей статьи.

## ЭВОЛЮЦИОННЫЕ СТРАТЕГИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ СИМБИОНТОВ

Широко распространенные бактерии рода *Spiroplasma* иллюстрируют целый ряд этапов, по которым шла эволюция наследственных симбионтов [5–7].

Спироплазмы – мелкие (3–5 мкм в длину), спиралевидные, лишенные клеточной стенки бактерии, относящиеся к семейству Spiroplasmataceae, классу Mollicutes. В роде *Spiroplasma* насчитывается около 40 видов. Размеры геномов *Spiroplasma* от 780 до 2200 тпн. Геномы девяти видов были секвенированы; размеры этих геномов составляют 945–1525 тпн, а число генов в них варьирует от 858 до 1170 [6]. В геномах спироплазм отсутствуют почти все гены синтеза аминокислот. Ограниченности синтетических возможностей приводят к тому, что спироплазм очень трудно выращивать на искусственных средах. Штаммы, которые оказалось возможным культивировать *in vitro*, растут только на очень богатых средах.

Среди спироплазм есть как комменсалы, так и паразиты-патогены. Симбионты этого рода особенно многочисленны среди насекомых, и в большинстве случаев они считаются комменсалами. Бактерии вида *S. floricola* были выделены с поверхности цветов *Liriodendron tulipifera*, они являются безвредными и бесполезными симбионтами растения [8]. Три вида: *S. citri*, *S. kunkelii, S. phoeniceum* – вызывают заболевания растений; экономически особенно важны *S. citri* и *S. kunkelii*, которые являются патогенами соответственно цитрусовых и кукурузы.

Патогенные спироплазмы размножаются в соке растений и переносятся сосущими сок насекомыми – цикадками (Cicadellidae). Попадая в пищеварительный тракт насекомых, спироплазмы проникают через его стенки и размножаются в гемолимфе. Со слюной насекомых бактерии передаются в растение, на котором питаются цикадки.

У спироплазм – симбионтов насекомых проявляются свойства, обеспечивающие их устойчивое сохранение и передачу в ряду поколений. Так, бактерия может повышать приспособленность зараженного хозяина. При этом возрастает устойчивость либо к паразитам, либо к физическим факторам среды. Патогенная для кукурузы *S. kunkelii* повышает устойчивость насекомого-переносчика *Dalbulus maidis* (Homoptera, Cicadellidae) к низким температурам [9]. Спироплазма-симбионт *Drosophila hydei* защищает хозяина при заражении паразитической осой *Leptopillina heterotoma*: увеличивается выживаемость мух при заражении их личинок личинками осы [10].

Другие виды бактерий рода *Spiroplasma,* приобретшие способность передаваться трансовариально, через яйцо, способны повысить репродуктивный успех зараженных особей. Так, *Spiroplasma* – симбионт азиатской божьей коровки *Harmonia axyridis* – убивает самцов на эмбриональной стадии [11, 12]. В поколениях симбионт передается только трансовариально, по материнской линии. “С точки зрения” бактерии самцы в потомстве зараженных самок не нужны, более того, они “вредны”, так как конкурируют за пищевые ресурсы с самками. Элиминация мужского потомства благоприятствует выживанию женского, которое и передаст бактерии следующему поколению. Подобным же образом регулирует соотношение полов в потомстве *Spiroplasma poulsonii* – симбионт *Drosophila willistoni* [13, 14].

Рассмотренные биологические особенности разных видов рода *Spiroplasma* позволяют нарисовать вероятный путь эволюции этих бактерий как симбионтов. Возможный предок специализированных спироплазм – бактерия-эпифит, жившая на поверхности зеленых растений. Первый шаг эволюции – это приобретение способности проникать внутрь тканей растения, где бактерии находят богатую пищевыми материалами среду – сок филемы. Оттуда бактерии попадают в пищеварительный тракт сосущих сок насекомых. Способность преодолевать тканевые барьеры позволяют бактериям проникнуть в гемолимфу насекомого и заселить ее. На этом этапе пути эволюции расходятся – одни виды становятся симбионтами-комменсалами насекомых, другие переходят к паразитизму и становятся патогенами растений (*S. citri, S. kunkelii*) или насекомых (*Spiroplasma apis* – патоген

пчел). Симбионты-комменсалы могут легко быть утрачены, даже если они выработали способность проникать в яйцеклетки, т.е. передаваться потомству трансовариально. Устойчивое сохранение симбионта в популяции насекомого достигается двумя способами – либо путем резкого повышения приспособленности инфицированного хозяина (переход в состояние облигатного симбионта), либо приобретением способности регулировать процесс размножения хозяина, обеспечивая преимущественное размножение зараженных особей. Соответствующие примеры из числа видов *Spiroplasma* были приведены выше; в последующих разделах будет рассмотрена реализация этих стратегий другими бактериями и соответствующие метаболические и генетические механизмы.

## ОБЛИГАТНЫЕ СИМБИОНТЫ НАСЕКОМЫХ – МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ МУТУАЛИЗМ

Для ряда видов насекомых и даже для целых крупных таксономических групп симбиоз с бактериями является условием существования хозяина. Обычно такая ситуация наблюдается у тех насекомых, которые питаются субстратами, лишенными тех или иных необходимых насекомому компонентов, которыми их и снабжает бактериальный симбионт. В большинстве случаев участвующие в симбиозе бактерии не способны расти на искусственных питательных средах, и необходимыми им соединениями их обеспечивает хозяин. Эти случаи симбиоза должны быть отнесены к категории мутуализма (синтрофии).

Одним из примеров, наиболее известным и детально изученным, является симбиоз тлей (Homoptera, Aphidoidea) и бактерии *Buchnera aphidicola*. Тли питаются соком флоэмы растений, который богат углеводами, но беден аминокислотами, из которых десять не синтезируются насекомыми. Недостаток аминокислот восполняется облигатным симбионтом *Buchnera aphidicola*. Симбиоз тлей с этими бактериями является эволюционно древним. Филогенетические деревья современных тлей и штаммов *Buchnera* конгруэнтны (совпадают), что свидетельствует об однократном заражении предка тлей некоей бактерией и последующей коэволюции хозяина и симбионта. С учетом палеонтологических находок время возникновения этого симбиоза оценивается минимум в 150–250 млн лет [15]. О древности этого симбиоза свидетельствует и то, что у тлей образовался специальный орган, в клетках которого концентрируются бактерии. Этим органом является бактериом, который состоит из 60–90 полиплоидных клеток, называемых бактериоцитами. Бактериоциты наполнены везикулами – мембранными пузырьками, содержащими бактерии. Симбиотические бактерии тлей наследуются в том смысле, что они регулярно передаются в поколениях по материнской линии. Тлям свойственно живорождение; новорожденная особь содержит $2 \times 10^5$ бактериальных геномов (клеток на два порядка меньше, так как клетки *Buchnera* полигеномны [15]).

Столь тесное сожительство насекомого и бактерии, при котором каждый из партнеров не может существовать самостоятельно, позволяет говорить о появлении в эволюции составного (composite) организма [15].

Геном *Buchnera* по размеру мал – 0.657 млн пн (для сравнения – геном *E. coli* 4.6 млн пн). В клетке находятся 120 копий генома. В геноме *Buchnera* присутствуют гены синтеза пептидогликана, клеточного деления, ДНК-репликации, транскрипции, рибосомных белков, tRNA-синтетаз, ATP-синтетазы, транспорта электронов, секреции белков, гликолиза, белков теплового шока, синтеза ароматических и других аминокислот. Гены синтеза аминокислот амплифицированы на плазмидах, а в хромосоме у некоторых штаммов они могут отсутствовать [15].

В геноме гороховой тли *Acyrthosiphon pisum* обнаружены два гена, которые с высокой эффективностью экспрессируются в бактериоцитах по сравнению с другими тканями хозяина. Эти гены – *ldcA* (продукт – LD-карбоксипептидаза) и *rlpA* (липопротеин A) – имеют бактериальное происхождение [16]. Первый показал наибольшее сходство с соответствующим геном симбиотической бактерии *Wolbachia,* широко распространенной среди насекомых; происхождение второго гена неизвестно. Облигатный симбионт тлей бактерия *Buchnera* лишена гена *ldcA*, хотя его продукт необходим для синтеза бактериальной клеточной стенки. Таким образом, хозяин с помощью гена, заимствованного от другой бактерии, восполняет дефект своего облигатного симбионта.

У других насекомых, также питающихся соком растений, обнаружены иные, отличные от тлей симбионты. В некоторых случаях потребности хозяина в аминокислотах удовлетворяют не один, а два симбионта. Наиболее удивительная симбиотическая система обнаружена у цитрусового червеца *Planococcus citri* (Hemiptera, Pseudococcidae). Два бактериальных симбионта образуют “матрешку”: гамма-протеобактерия *Candidatus Moranella endobia* живет внутри другой бактерии, относящейся к бета-протеобактериям *Candidatus Tremblaya princeps*, а последняя – в цитоплазме бактериоцитов *Planococcus citri*. Геном второй бактерии – один из самых маленьких среди бактерий: 138927 пн. В геноме представлены 121 белок-кодирующих генов, из которых 29 имеют отношение к синтезу десяти необходимых насекомому аминокислот, но ни для одной аминокислоты в геноме *Tremblaya princeps* нет полного набора генов, требующихся для осуществления ее синтеза. Живущая внутри *T. princeps* бактерия *Moranella en-*

*dobia* в своем геноме (его размер 538 294 пн) имеет гены, дополняющие некоторые синтетические пути аминокислот триптофана и треонина. В то же время в синтезе фенилаланина, аргинина и изолейцина, вероятно, принимают участие продукты генов не только двух этих бактерий, но и генов хозяина [17].

У листоблошек (Hemiptera, Psillidae) – насекомых, также питающихся соком растений, выявлен облигатный симбионт *Carsonella ruddii. C. ruddii* относится к гамма-протеобактериям и при размножении хозяина передается трансовариально. В теле насекомого бактерия концентрируется в специальных органах – бактериомах. Совпадение филогенетических деревьев видов листоблошек (хозяев) и штаммов (или видов) их облигатных симбионтов свидетельствует о том, что симбиоз установился до дивергенции таксонов внутри семейства Psillidae [18, 19].

Геном *C. ruddii* – один из самых мелких среди бактерий, в нем сохранилось лишь 182 открытые рамки считывания. Отсутствуют или деградировали гены репликации ДНК, транскрипции, tRNA-синтетаз, рибосомальных белков и др. Утрачен и ряд генов биосинтеза аминокислот, так что существование хозяина, очевидно, обеспечивается и другими симбионтами [20]. Авторы, описавшие этот геном, сомневаются, можно ли клетки *C. ruddii* считать “живыми клетками”. Во всяком случае, *C. ruddii* является примером крайне далеко зашедшей редукционной эволюции симбионта.

Если насекомые, питающиеся соком растений, испытывают нехватку аминокислот, то для кровососущих видов в дефиците витамины, которыми их снабжают симбиотические бактерии. Среди кровососущих насекомых наиболее известен симбиоз мух рода *Glossina* с бактерией *Wigglesworthia glossinidia*. Мухи цеце, род *Glossina* (Diptera: Glossinidae), являются переносчиками патогенных для человека и животных трипаносом. Симбионтом *Glossina morsitans* и других видов этого рода является бактерия *Wigglesworthia,* относящаяся к гамма-протеобактериям. *Wigglesworthia* снабжает своего хозяина витаминами В-комплекса. Удаление симбионта из организма мух вызывает их стерильность.

Отмечено совпадение филогений видов (штаммов) хозяина и паразита, что свидетельствует об одном акте заражения предка рода *Glossina* и об отсутствии горизонтального переноса симбионта [21]. Время возникновения симбиоза оценивается, по меньшей мере, в 50 млн лет [22].

В теле мух бактерии обнаруживаются в цитоплазме клеток-бактериоцитов в бактериоме, который прилегает к передней части пищеварительного тракта. В поколениях хозяина симбионт наследуется по материнской линии, однако передается не трансовариально. Мухи *Glossina* размножаются живорождением: личинка развивается в теле матери и питается секретом так называемой молочной железы. Во внутренней полости этой железы, внеклеточно, обнаружены бактерии *Wigglesworthia,* которые и заражают развивающуюся личинку [23, 24].

У постельного клопа *Cimex lectularius* (Hemiptera, Cimicidae) в бактериоме обнаружена симбиотическая бактерия *Wolbachia*. В значительно меньшем количестве бактерия найдена в яичниках. Удаление бактерии путем добавления в искусственный корм антибиотика вызывает стерильность насекомого, а внесение в корм витаминов восстанавливает фертильность. Очевидно, что *Wolbachia*, обычно для многих других насекомых являющаяся комменсалом или репродуктивным паразитом (см. ниже), в симбиозе с *Cimex lectularius* приобрела новое свойство и стала продуцентом необходимых насекомому витаминов [25]. При анализе генома симбионта постельного клопа выяснилось, что эта линия (или вид) вольбахии, в отличие от других линий этой бактерии, имеет оперон синтеза биотина. Приобретение оперона произошло в результате горизонтального переноса, возможно, от других симбиотических бактерий, таких как *Cardinium hertigii* (симбионт паразитической осы) или *Rickettsia* (симбионт клеща *Ixodes scapularis*) [26].

## РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПАРАЗИТИЗМ И ЕГО МЕХАНИЗМЫ

Репродуктивными паразитами называют симбионтов, которые изменяют систему размножения хозяина таким образом, что в следующем поколении преобладают зараженные симбионтом (т.е. способные передать его следующему поколению) самки. В последние несколько лет был достигнут значительный успех в расшифровке молекулярно-генетических механизмов, посредством которых симбионт влияет на процесс размножения хозяина. Эти новые результаты здесь будут рассмотрены более подробно.

Симбиотические микроорганизмы способны детерминировать у членистоногих четыре изменения процесса размножения: цитоплазматическую несовместимость, партеногенез, феминизацию и андроцид (male-killing) [27–32]. Поскольку любое из указанных изменений можно рассматривать как форму антагонистических отношений микроорганизма с хозяином, при которой страдает либо все потомство хозяина, либо потомство мужского пола (симбиоз сопровождается отсутствием мужского потомства у инфицированных самок), эти изменения репродукции получили название репродуктивного паразитизма. Термин “репродуктивный паразитизм”, предложенный в 90-е годы XX в. – в начальный период исследований репродуктивных симбиозов, широко используется по сей день и весьма точен, если рассмат-

ривать специфику взаимоотношений хозяина и симбионта на организменном уровне. Однако на популяционном уровне последствия изменений репродукции под влиянием микроорганизма должны оцениваться как мутуалистические, поскольку возникающий сдвиг в соотношении полов в сторону самок в инфицированных репродуктивными бактериями популяциях хозяина вследствие андроцида, партеногенеза и феминизации позволяет быстро наращивать численность популяции и избегать инбридинга, эффективно перераспределять ресурсы в пользу потомства инфицированных самок, обеспечивая потомству преимущества в жизнеспособности и конкурентоспособности.

Репродуктивный паразитизм описан у представителей трех наиболее многочисленных классов членистоногих – у ракообразных, паукообразных и насекомых. При невысоком видовом разнообразии репродуктивных симбионтов они, тем не менее, представлены как про-, так и эукариотами. Разнообразие прокариотических репродуктивных симбионтов формируется в основном за счет бактерий из трех крупных таксономических групп – Proteobacteria, Tenericutes и Bacteroidetes. *Wolbachia* и *Rickettsia* представляют α-Proteobacteria, *Arsenophonus* – γ-Proteobacteria. В 2017 г. у кокосового жука *Brontispa longissima* была обнаружена эндосимбиотическая α-протеобактерия, детерминирующая у своего хозяина цитоплазматическую несовместимость и представляющая новую кладу α-Proteobacteria [33]. *Cardinium hertigii* является бактерией из порядка Bacteroidales (тип Bacteroidetes). *Spiroplasma*, как уже говорилось выше, относится к классу Mollicutes (тип Tenericutes). К сегодняшнему дню обнаружен лишь один вирус, детерминирующий нарушение репродукции – поздний андроцид [34]. Среди эукаритических организмов изменять репродуктивное поведение членистоногих способны микроспоридии и нематоды. Данные по разнообразию репродуктивных симбионтов и их хозяев приведены в ряде обзоров [35, 36].

Генетические аспекты взаимодействия партнеров по симбиотической системе наиболее активно изучаются для насекомых и их бактерий; в дальнейшем будут рассматриваться именно эти системы. Здесь хотелось бы специально отметить, что доля видов насекомых, у которых бактерии индуцируют репродуктивные эффекты, существенно меньше доли инфицированных этими бактериями видов. Например, известно, что *Wolbachia* заражает около 40% видов наземных членистоногих [37], при этом у большинства видов она, по всей видимости, изменяет не тип репродукции, а влияет на адаптационные возможности хозяина [38–48].

Следует заметить, что изменения репродукции насекомых под действием симбионта вне зависимости от таксономической принадлежности последнего представляют результат взаимодействия микроорганизма с генетической системой детерминации пола хозяина, которая функционирует как иерархический каскад генов, в котором гены первичных сигналов вариабельны, а ключевые гены, расположенные ниже первичных (принимающие сигналы от первичных генов), высоко консервативны. Гены первичных сигналов могут быть представлены генами малых РНК (piRNA) либо белок-кодирующими генами, сцепленными с X- либо Y-хромосомой [49–52]; при комплементарном механизме определения пола первичным сигналом, инициирующим развитие по женскому типу, может быть гетерозиготность по гену *complementary sex determiner* (*csd*) [53, 54]. Ключевыми генами каскада детерминации пола являются гены *transformer* (*tra*) и *doublesex* (*dsx*); альтернативный сплайсинг пре-мРНК этих генов приводит к трансляции специфичных для каждого пола продуктов и последующей половой дифференциации [55, 56]. Каскады функционируют на основе весьма вариабельных у насекомых хромосомных систем определения пола: мужской (XX/XY) либо женской гетерогамии (ZW/ZZ или ZO/ZZ), мужской гетерогамии без Y-хромосомы (XX/XO), гаплодиплоидии, а также более редких систем определения пола [57]. Очевидно, что изменения репродукции предполагают вмешательство симбионта в генные каскады детерминации пола хозяина [58–61] и требуют развития у симбионта специализированной молекулярной машинерии. Совокупность уже известных данных свидетельствует о существовании в ряде случаев специфических молекулярных механизмов распознавания бактериями пола хозяина. Понимание некоторых молекулярных механизмов взаимодействия партнеров было достигнуто лишь в самые последние годы и только в отношении двух эффектов – андроцида и цитоплазматической несовместимости. Молекулярно-генетические механизмы, за счет которых симбиотические бактерии индуцируют феминизацию и партеногенез, до настоящего времени остаются невыясненными. В тех немногочисленных случаях, когда удавалось идентифицировать факторы вирулентности репродуктивных симбионтов, оказывалось, что соответствующие гены ассоциированы с мобильными элементами бактериального генома, что подтверждает роль последних в возникновении специфических особенностей бактериальных линий [61, 62].

### *Андроцид*

Андроцид, в англоязычной литературе называемый male killing, является изменением репродукции, при котором бактерия идентифицирует и избирательно убивает самцов. Андроцид оказался первым “необычным” репродуктивным эффек-

том, возникающим под влиянием цитоплазматических симбионтов, описанным у насекомых [30]. Способность к индукции андроцида описана для бактерий из разных таксономических групп – у *Spiroplasma*, *Rickettsia*, *Wolbachia*, *Arsenophonus* [30–32, 63–65]. Поскольку это изменение репродукции развивается у насекомых с различными системами детерминации пола – с мужской и женской гетерогамией, а также с мужской гемизиготностью по Х-хромосоме [66], его механизмы различны.

При андроциде взрослое потомство инфицированных цитоплазматическими симбионтами самок уменьшено вдвое по сравнению с числом отложенных яиц и состоит полностью или преимущественно из особей женского пола, поскольку самцы гибнут на той или иной стадии преимагинального развития. Существуют две формы андроцида: ранний и поздний. Ранний андроцид имеет место в эмбриональном развитии либо на первых личиночных стадиях. Гибель самцов на поздних личиночных стадиях, либо на стадии куколки является особенностью позднего андроцида. Эволюционное значение раннего андроцида обсуждается в связи с перераспределением ресурсов в пользу самок, избеганием инбридинга и возникновением сдвига в соотношении полов в сторону самок в инфицированных репродуктивными бактериями популяциях хозяина [67, 68]. Эволюционное значение позднего андроцида до конца не понято.

На популяционном уровне андроцид приводит к сдвигу в соотношении полов в сторону самок, причем такое отклонение от нормального соотношения полов 1 : 1 может достигать экстремальных значений. Так, в 2001 г. в популяции бабочек *Hypolimnas bolina* о-ва Самоа на 100 самок приходился один самец, и 99% самок были инфицированы *Wolbachia*. Такое соотношение полов поддерживалось около 100 лет (400 поколений) [69] и, вероятно, сопровождалось значительным снижением уровня внутрипопуляционной изменчивости. Ответом на андроцид стало быстрое распространение в период с 2001 по 2006 г. в популяции *H. bolina* сцепленной с 25-й хромосомой доминантной системы супрессии, в присутствии которой выживает часть инфицированных вольбахией самцов. Распространение этой системы привело к быстрому росту числа самцов, доля которых к концу указанного периода приблизилась к 50% [70].

Молекулярные механизмы андроцида могут быть различными не только у видов с разными системами детерминации пола, но и у разных видов с одной системой детерминации пола. Значительный прогресс в исследованиях особенностей взаимодействия партнеров и структур бактериального генома, ответственных за развитие этого фенотипа, был достигнут для двух симбионтных систем – системы *Ostrinia* sp.–*Wolbachia* и системы *Drosophila melanogaster*–*Spiroplasma poulsonii*.

В роде *Ostrinia* (Lepidoptera: Crambidae), некоторые виды которого инфицированы *Wolbachia*, генетической основой детерминации пола является женская гетерогамия (ZW/ZZ). У *O. scapulalis* самки и самцы различаются по окраске крыльев. Генотипирование яиц и “ранних” личинок показало, что на преимагинальных стадиях развития соотношение полов в потомстве инфицированных *Wolbachia* самок близко к значению 1 : 1. Генотип ZZ не обнаруживался у личинок на четвертой стадии развития из-за дифференциальной смертности самцов, личинки последней личиночной стадии и имаго имели женский генотип ZW. Если взрослые инфицированные самки до яйцекладки получали с пищей тетрациклин (антибиотик, элиминирующий *Wolbachia*), из отложенных ими яиц развивались как интерсексы, так и нормальные самки и самцы [71–73]. Интерсексы оказывались генетическими самцами: несмотря на мозаичный фенотип, их крылья имели четкую структуру с цветными секторами мужского и женского типа, но клетки всех тканей несли две Z-хромосомы.

Изучение транскрипции ключевого гена *doublesex* (*dsx*) каскада детерминации пола показало, что у *O. scapulalis* происходит альтернативный сплайсинг транскрипта *Osdsx*, который приводит к появлению трех различающихся по размеру изоформ $Osdsx^{M}$, $Osdsx^{FL}$ и $Osdsx^{FS}$. Изоформа $Osdsx^{M}$ специфична для самцов, изоформы $Osdsx^{FL}$ и $Osdsx^{FS}$ обнаружены у самок [74]. У неинфицированных насекомых тип сплайсинга соответствует их генотипу: у самок обнаруживаются изоформы $Osdsx^{FL}$ и $Osdsx^{FS}$, тогда как у самцов – изоформа $Osdsx^{M}$. У всех инфицированных *Wolbachia* особей вне зависимости от их генетического пола (ZZ или ZW) сплайсинг траскрипта *Osdsx* проходит по женскому типу, что сопровождается феминизацией генетических самцов (ZZ). У особей, вылеченных от *Wolbachia*, сплайсинг осуществляется по мужскому типу, что сопровождается маскулинизацией генетических самок (ZW) после элиминации бактерии. В любом из описанных случаев конфликт кариотипа и типа сплайсинга *Osdsx* приводит к гибели эмбрионов/личинок, у которых не совпадают генетический и фенотипический пол [59].

Некоторое понимание механизмов, вовлеченных в переключение типа сплайсинга, появилось только после масштабных исследований системы детерминации пола у другого представителя отряда чешуекрылых – тутового шелкопряда *Bombyx mori*. Эти исследования были обобщены в обзоре [75]. У *B. mori* на W-хромосоме самок располагается ген *Feminizer* (*Fem*) [76]. *Feminizer* кодирует piРНК – малую РНК длиной 29 нуклеотидов, свя-

зывающуюся с PIWI-белком. Образовавшийся комплекс расщепляет мРНК маскулинизирующего гена *Masculinizer* (*Masc*), сцепленного с Z-хромосомой, кодирующего белок, необходимый как для маскулинизации, так и для дозовой компенсации (т.е. репрессии Z-сцепленных генов). Таким образом, у *B. mori* первичным сигналом детерминации пола является взаимодействие между двумя половыми хромосомами, опосредованное piРНК в системе *Fem* piRNA–*Masc*.

*У O. furnacalis* ген *OfMasc* – ортолог гена *Masc B. mori,* кодирует белок Masc длиной 583 аминокислоты [60], обладающий маскулинизирующей активностью [77]. По всей видимости, именно ген *OfMasc* является мишенью *Wolbachia*. При инфекции снижается количество мРНК гена на ранних эмбриональных стадиях развития *O. furnacalis*, что приводит к специфической эмбриональной смертности самцов из-за отсутствия дозовой компенсации [60]. Идентификация в будущем структур генома *Wolbachia*, контролирующих уровень *Masc* мРНК хозяина, позволит полнее объяснить, каким образом происходит взаимодействие геномов при андроциде под влиянием *Wolbachia* у чешуекрылых.

Структуры, ответственные за индукцию андроцида, были идентифицированы в геноме другой бактерии – *S. poulsonii*, которая детерминирует андроцид у *D. melanogaster* [61]. Андроцид под влиянием спироплазмы впервые был описан у *Drosophila* в 50-е годы [78]. Линия *S. poulsonii* MSRO-H99 (melanogaster sex ratio organism) избирательно убивает самцов в раннем эмбриогенезе. Случайное появление в лабораторной культуре *Drosophila* мутантной бактериальной линии, вызывающей неполный андроцид (MSRO-SE), при котором выживает около половины сыновей инфицированных самок, позволило идентифицировать ген, ответственный за гибель особей мужского пола, который, вероятно, расположен на плазмиде *Spiroplasma* и для которого отсутствуют гомологи в геномах других андроцидных бактерий. Ген кодирует белок из 1065 аминокислот, имеющий анкириновые повторы и OTU (ovarian tumour) деубиквитиназную область. Белок был назван SPAID (*S. poulsonii* androcidin). Структура белка SPAID, наличие у него анкириновых повторов и деубиквитиназной области позволяли предполагать, что он функционирует как регуляторный белок и опосредует белковые взаимодействия с клеткой хозяина. Локус *Spaid* в линии с неполным андроцидом имел делецию размером 828 пн, вследствие чего у мутантного белка оказалась потеряна С-терминальная гидрофобная область. С использованием системы Gal4–UAS было показано, что экспрессия *Spaid* приводит к дифференциальной гибели самцов, но не затрагивает самок [61]. В эмбриогенезе при трансгенной экспрессии *Spaid* повторялись цитологические дефекты, характерные для андроцида под влиянием *Spiroplasma*. В мужских эмбрионах наблюдались неправильный апоптоз, мишенью которого оказывались эмбриональные эпителиальные клетки, и неправильное формирование (пороки развития) нервной системы, представляющие различные цитогенетические механизмы [61, 79, 80]. На клеточном уровне *S. poulsonii* вызывала повреждение ДНК и дефекты сегрегации мужской Х-хромосомы. Экспрессия сопровождалась образованием хромосомных мостов и неправильным распределением хромосом, в том числе наличием фрагментарных хромосом после митоза. Локализация повреждений перекрывалась локализацией MSL-белков, являющихся структурными элементами компенсаторного комплекса (MSL-1, MSL-2, MSL-3, MLE и MOF) [81], который у самцов *D. melanogaster* требуется для дозовой компенсации – гиперэкспрессии Х-сцепленных генов. SPAID часто обнаруживался в ядре в том же месте, что и комплекс MSL.

Поскольку *Spiroplasma* не убивает мужские эмбрионы, если у них отсутствуют компоненты MSL, но убивает самок, у которых экспрессируется этот комплекс, ее мишенью могут быть как непосредственно сам MSL-комплекс, так и последующие модификации хроматина, которые осуществляются с участием этого комплекса.

Высокую функциональную значимость в SPAID имеют анкириновые повторы, поскольку трансгенная экспрессия локуса с делецией домена анкирина не сопровождается гибелью мужских эмбрионов, хотя продукт гена и обнаруживался в ядре. Можно предполагать, что повторы анкирина взаимодействуют с комплексом MSL или с последующими модификациями гистонов. При экспрессии *Spaid* без домена OTU гибель самцов происходила, но на более позднем этапе развития – на стадии куколки, а не на второй личиночной стадии. OTU-домен способствует локализации SPAID в ядре, поскольку белок SPAID в отсутствие OTU-домена в ядре не обнаруживался [61].

Сравнение цитологических эффектов *Spiroplasma* у *D. melanogaster* и *Wolbachia* у *D. bifasciata* свидетельствует о различных механизмах индукции андроцида [82], возникшего независимо в разных бактериальных группах, как и предполагалось ранее [83].

### *Партеногенез*

Индуцируемый эндосимбионтами партеногенез подтвержден для 54 видов членистоногих, причем в 39 случаях определена бактерия, под действием которой происходит это изменение репродукции. В 56% партеногенез индуцируется *Wolbachia* (у 30 видов), в 13% – *Cardinium* (у семи видов) и в 4% – *Rickettsia* (у двух видов) [84]. По

мнению Ма и Швандер [36] оценки для *Wolbachia* возможно завышены и в будущем могут снижаться, поскольку во многих исследованиях тестирование проводилось только на *Wolbachia*, но не на другие бактерии.

Одним из главных биологических преимуществ партеногенеза является ускорение темпа размножения и возможность быстрого увеличения численности популяции. В большинстве случаев индуцируемый симбиотическими бактериями партеногенез приводит к появлению в потомстве инфицированных самок только дочерей и называется "телитокия". "Бактериальная" телитокия может развиваться под действием трех бактерий – *Wolbachia*, *Rickettsia* либо *Cardinium*, а таксономическое разнообразие насекомых, у которых она известна, весьма невелико и ограничивается видами из отрядов Hymenoptera и Thysanoptera.

Цитогенетические механизмы сохранения/восстановления диплоидии при партеногенезе неединообразны и имеют различные последствия для гетерозиготности потомства. Гетерозиготность полностью сохраняется у потомков при митотическом партеногенезе – функциональном апомиксисе. Поскольку при апомиксисе мейоза не происходит, потомство оказывается идентичным своей матери. Апомиксис происходит у осы *Neochrysocharis formosa* под действием *Rickettsia* [84]. Однако в большинстве случаев подтвержденного индуцируемого эндосимбиотическими бактериями партеногенеза у насекомых он наступает после мейоза. При аутомиксисе, модификациями которого являются центральное и терминальное слияния, у потомства сохраняется гетерозиготность, тогда как при гаметической дупликации потомство оказывается полностью гомозиготным. Аутомиксис по типу терминального слияния описан только для осы *Aphytis metilaspidis*, хотя эндосимбионт у этого хозяина до сих пор неизвестен [85, 86]. Аутомиксис по типу центрального слияния описан у ос рода *Encarsia* и связан с *Cardinium* [87–89]. В большинстве исследованных случаев партеногенез наступает после восстановления диплоидии в результате гаметической дупликации и ассоциирован с *Wolbachia* (подробно рассмотрено в [36]).

Существуют некоторые тонкие различия в цитологических механизмах гаметической дупликации. У ос из рода *Trichogramma* – *T. pretiosum*, *T. deion* и *T. nr. deion*, а также у осы *Leptopilina clavipes* диплоидизация происходит из-за нарушения сегрегации двух хромосомных наборов в первой митотической анафазе [28, 89]. У осы *Muscidifurax uniraptor* за нормальной первой митотической анафазой следует слияние первых митотических ядер [90].

Несмотря на значительные усилия, механизмы партеногенеза, происходящего под влиянием бактерии, остаются невыясненными. У гаплодиплоидных видов эндосимбионт, возможно, способен диплоидизировать гаплоидные неоплодотворенные яйца, которые затем развиваются в самок под влиянием механизма системы детерминации пола хозяина [91]. В 2015 г. были получены экспериментальные данные для *Asobata tabida*, позволившие сформулировать оригинальную гипотезу двухступенчатого партеногенеза, в соответствии с которой эндосимбионт сначала инициирует диплоидизацию, а затем запускает феминизацию первоначально гаплоидных яиц, причем оба процесса – диплоидизация и феминизация, по всей видимости, являются плотностнозависимыми [92]. Такой двухступенчатый партеногенез имеет место, по крайней мере, у двух видов ос – *T. kaykai* и *A. tabida* [92, 93]. Однако вероятен и альтернативный механизм, при котором бактерия феминизирует гаплоидные яйца, диплоидизирующиеся затем под влиянием либо этой бактерии, либо хозяина для того, чтобы не возникало конфликта между плоидностью и полом. Механизм феминизации с последующей диплоидизацией, возможно, реализуется у ос *E. hispida*. У этого вида потомство самок, инфицированных *Cardinium*, после обработки их антибиотиками состояло из диплоидных самцов, причем сыновья всегда оказывались свободными от бактерии [94]. Это означает, что *Cardinium* либо восстанавливает диплоидию в неоплодотворенных яйцах очень рано в эмбриогенезе, либо не участвует в восстановлении диплоидного состояния. Между тем именно восстановление диплоидии является ключевым событием, позволяющим определить репродуктивный фенотип, возникающий у *E. hispida* под действием *Cardinium*. Если бактерия все же восстанавливает диплоидию, то репродуктивный эффект *Cardinium* может быть определен как индукция партеногенеза (гаплоидные самцы превращаются в диплоидных самок) если диплоидия восстанавливается не под влиянием *Cardinium*, то репродуктивным эффектом бактерии является феминизация в строгом смысле (диплоидные самцы развиваются как функциональные самки). Возникшее затруднение подчеркивает тесную связь между двумя репродуктивными фенотипами, которые часто рассматриваются как дихотомические.

### *Феминизация*

Феминизация – это превращение генетических самцов в фенотипических функциональных самок. Феминизация – достаточно редкое явление в мире насекомых. Она описана для двух бабочек из семейства белянок – *Eurema hecabe* и *E. mandarina* (Lepidoptera: Pieridae) и для цикадок *Zyginidia pullula* (Hemiptera: Cicadellidae), у которых развивается под влиянием *Wolbachia* [95–99]. Если воздействие бактерии не продолжается длительное время, феминизация может быть непол-

ной. В этом случае результатом феминизации становится появление интерсексов [96].

Данные о цитологических и молекулярно-генетических механизмах феминизации незначительны. У *Eurema mandarin*а *Wolbachia* нарушает наследование женской Z-хромосомы. Самки, инфицированные линией *Wolbachia w*Fem с генотипом Z0, откладывают оплодотворенные диплоидные яйца, в которых содержится только одна Z-хромосома, полученная от отца. Второй функцией бактерии является феминизация в таких Z0 линиях, которая происходит по пока невыясненному молекулярно-генетическому механизму, при котором женский фенотип инфицированных эмбрионов развивается в результате сплайсинга *dsx* по женскому типу ($Emdsx^F$) [100].

Цитологические и молекулярные механизмы феминизации у *Zyginidia pullula* не выяснены. У интерсексов наблюдаются изменения паттернов метилирования, которые происходят по мужскому типу у интерсексов с семенниками и по женскому типу у интерсексов с яичниками. Паттерн метилирования по мужскому типу ассоциирован со сниженной плотностью *Wolbachia* [99, 101].

### *Цитоплазматическая несовместимость*

Цитоплазматическая несовместимость (**ЦН**) часто рассматривается как условная мужская стерильность. Это нарушение репродукции возникает либо при скрещивании инфицированных бактериями самцов с неинфицированными самками (однонаправленная цитоплазматическая несовместимость), либо при скрещивании родителей, несущих различные бактериальные линии (двунаправленная цитоплазматическая несовместимость). Цитоплазматическая несовместимость проявляется у диплоидных видов в гибели потомства от несовместимых скрещиваний, а у гаплодиплоидных видов либо в гибели потомства, либо в появлении в потомстве от несовместимых скрещиваний только самцов. Эффект впервые был обнаружен у комаров *C. pipiens* [27]; сейчас цитоплазматическая несовместимость описана для представителей всех отрядов насекомых [102].

К индукции ЦН способны *Wolbachia* и *Cardinium*. Клеточные фенотипы, возникающие под влиянием обеих бактерий, оказываются удивительно похожими [103, 104]. В их основе лежат нарушения первого митотического деления зиготы: отмечаются асинхронность вступления материнских и отцовских хромосом в первый митоз и аномальная сегрегация хромосом, сопровождающаяся появлением хромосомных мостов с последующим образованием анеуплоидных ядер [103, 105, 106]. Несинхронное вступление родительских наборов в первый митоз оказывается возможным в силу уникальной особенности веретена деления (гономерического веретена) насекомых, в котором с отцовскими и материнскими хромосомами взаимодействуют различные микротрубочки, и хромосомные наборы оказываются разделенными физически в метафазе и анафазе из-за неполностью распавшейся ядерной оболочки. При цитоплазматической несовместимости материнский хромосомный набор эмбрионов успешно проходит стадии метафазы и анафазы, тогда как отцовские хромосомы не разделяются в метафазе либо разделяются с запозданием и часто неправильно [104–106]. Поразительное сходство пронуклеарной асинхронности и аномальной сегрегации хромосом, детерминируемых обоими симбионтами, позволяет предполагать, что, несмотря на филогенетическое расстояние, разделяющее *Wolbachia* и *Cardinium*, и свидетельства независимой эволюции ЦН, обе бактерии одинаково влияют на процесс митоза в очень раннем развитии эмбрионов, возможно, за счет сродства к консервативным молекулярным мишеням своих хозяев [104, 107]. Разумеется, фенотипы, вызванные *Wolbachia* и *Cardinium,* могут иметь и разные генетические основы. Незначительные различия между фенотипами касаются момента остановки развития эмбрионов. При цитоплазматической несовместимости у *Drosophila* под действием *Wolbachia* около 50% эмбрионов останавливаются в развитии в ранних интравителлиновых митозах, остальные – либо на стадии синтициальной бластодермы (около 6%), либо непосредственно перед вылуплением (около 43%). У ос *N. longicornis* и *N. giraulti* остановка развития 70 и 65% эмбрионов соответственно под влиянием *Wolbachia* происходит после первых митозов. У *N. giraulti* около 30% эмбрионов достигают стадии бластодермы, хотя их клетки имеют признаки анеуплоидии [108]. У ос *E. suzannae* эмбрионы, инфицированные *Cardinium*, также не завершают эмбриогенез, который у них сильно затянут по сравнению с неинфицированными эмбрионами, но погибают только перед вылуплением из яиц, вероятно из-за накопления дефектов, возникших в первых митотических делениях [104].

Независимый контроль перехода от метафазы к анафазе материнской и отцовской половин первого митотического веретена деления у насекомых объясняет исходы развития при цитоплазматической несовместимости у гаплодиплоидных и диплоидных видов насекомых. У гаплодиплоидных видов при серьезных нарушениях конденсации отцовского хроматина после первого митоза морфологически нормальным оказывается только одно ядро (48%), из которого элиминирован отцовский геном и из которого впоследствии развивается гаплоидный самец. Такой исход цитоплазматической несовместимости описан для ос *N. vitripennis*. Неправильная сегрегация отцовского хроматина в оба ядра после первого митоза

приводит к анеуплоидии обоих ядер и, как следствие, эмбриональной гибели потомства. Такой тип несовместимости характерен для ос *N. longicornis* и *N. giraulti*, а также для *E. suzannae*. У диплоидных видов насекомых, таких как комары *C. pipiens*, гаплоидные эмбрионы, которые могут появляться после первого митотического деления, нежизнеспособны, поэтому результатом цитоплазматической несовместимости у таких видов является эмбриональная смертность.

Фенотип ЦН, возникающий вследствие модификации отцовского хроматина (Modification – Mod), может быть супрессирован, если инфицированные самцы скрещиваются с самками, несущими такую же бактериальную линию. В этом случае отцовские хромосомы полностью конденсируются и нормально расходятся в анафазе, результатом чего становится появление жизнеспособных эмбрионов [105, 106, 109]. Феномен, при котором яйца инфицированных матерей супрессируют дефекты конденсации отцовского хроматина, известен как “спасение” (Rescue – Resc) и описан для *Wolbachia*. В природе наблюдаются все комбинации Mod и Resc, но комбинация Mod+/Resc+ является наиболее общей, способной как вызывать ЦН, так и спасать от нее [110].

Для объяснения цитоплазматической несовместимости было предложено несколько гипотез; лучше всего с учетом молекулярных данных феноменологию ЦН описывает модель замка-ключа/токсина–антидота, первоначально предложенная Херстом в 1991 [111]. В соответствии с этой моделью: 1) функции замка и ключа генетически различны; 2) существуют независимые наборы замков и ключей [112]; 3) пары замков и ключей взаимодействуют определенным или предпочтительным образом; и 4) замки и ключи одновременно эволюционируют/дивергируют от общего предка [112]. Данные, полученные для различных линий *Wolbachia*, позволяют предполагать, что функции модификации и спасения при цитоплазматической несовместимости возникают за счет активности по крайней мере двух независимых генов, сходных с бактериальными системами токсин–антидот [113].

Экспериментальные доказательства, подтверждающие модель ключа/замка, были получены только в последние годы [112, 114] для *Wolbachia*. Было показано, что индукция цитоплазматической несовместимости требует активности генов двугенного оперона. Геномы *Wolbachia* проявляют строгую корреляцию между фенотипом ЦН и структурой оперона: оперон присутствует в геноме линий *w*Pip, *w*Ri, *w*Mel, *w*Sim, *w*VitB, *w*Ha и *w*AlbB, способных к индукции фенотипа ЦН, и ортологичные опероны отсутствуют у линий *w*Au, *w*Oo и *w*Bm, не способных к индукции цитоплазматической несовместимости [112]. В разных линиях сохраняются последовательность генов в опероне и их ориентация. Область, в которой располагается оперон, насыщена мобильными генетическими элементами, анкириновыми повторами и генами фага WO.

У *Wolbachia* комара *C. pipiens* первый ген оперона был назван *cidA* (wPa_0282), а второй – *cidB* (wPa_0283) [112, 114]. Было показано, что в двухкомпонентной системе токсин/антидот белок CidB работает как токсин, а белок CidA, по всей видимости, является антидотом. CidB – это высокоспециализированная протеаза, содержащая эукариотический протеазный домен, которая специфически расщепляет убиквитиновые конъюгаты. Последовательность белка CidB за пределами деубиквитиназного домена (DUB), прежде всего N-концевые остатки, по всей видимости, также необходима для индукции ЦН. В линиях, неспособных к индукции ЦН, убиквитин-подобный домен представлен мелкими усеченными ортологами.

На основание полученных данных о структуре и функциональных особенностях оперона *cidA-cidB* Бекман и др. (Beckmann et al.) высказали гипотезу о молекулярном механизме индукции ЦН [114]. По их мнению, оба белка: CidB и CidA секретируются *Wobachia* в предшественник сперматозоида в сперматогенезе за счет использования системы секреции IV типа. Белки могут секретироваться не строго стехиометрически 1 : 1, белка CidA может секретироваться больше. Уникальное событие в раннем оплодотворении (или позднем сперматогенезе), такое как размещение/замена протаминов, может запускать целевую деградацию или инактивацию антидота CidA, активируя токсин CidB. Можно предполагать, что если в зиготе CidB не нейтрализован он оказывается токсичным для развивающихся эмбрионов. CidA должен пополняться за счет секреции или высвобождения в инфицированной зародышевой линии. Возможно, что CidA разлагается быстрее, чем CidB, что типично для бактериальных систем токсин–антидот.

Поскольку токсин является энзимом, его нужно очень немного для индукции ЦН. Развивающиеся сперматозоиды связаны общей цитоплазматической сетью [115], образуемой круговыми каналами, и CidB, по-видимому, распределяется во всех гаплоидных сперматозоидах в количестве, достаточном для индукции ЦН. Появление транслированных белков CidA и CidB в цитоплазме развивающихся сперматозоидов возможно при лизисе, индуцированном фагом WO [116].

Спасение может быть комплексным процессом и требовать присутствия большего числа компонентов, чем единственный белок CidA, который в свою очередь может работать совместно с другими факторами для того, чтобы противостоять действию энзима деубиквитинирования (DUB) в яйце. Однако

спасение может достигаться и альтернативным путем за счет разрушения локализации токсина, а также за счет блокировки активности его специфического субстрата.

Оперон *cidA-cidB*, скорее всего, является не единственной структурой, способной к индукции ЦН; другие опероны, возможно, также способны к индукции этого фенотипа [117]. Кроме того, DUB был обнаружен в геноме *Cardinium* [107], что позволяет предполагать использование бактерией этого белка как эффектора для индукции цитоплазматической несовместимости [114].

Эволюция различных линий *Wolbachia* протекает независимо. В процессе эволюции в линиях постепенно накапливаются мутации, которые могут приводить к появлению систем двунаправленной несовместимости, поскольку в белках, регулирующих ЦН (например, CidB и CidA), формируется специфичность связывания ключа и замка [112, 118]. В геноме *Wolbachia* комаров *C. pipiens* обнаружены генетическая дупликация и дивергенция предполагаемых CI-индуцирующих оперонов, что, возможно, объясняет множественную несовместимость.

## СИМБИОГЕНОМЫ: ИНТЕГРАЦИЯ ГЕНОМОВ БАКТЕРИАЛЬНЫХ СИМБИОНТОВ И ИХ ХОЗЯЕВ

Рассмотренные во втором разделе настоящей статьи примеры симбиоза демонстрируют превращение бактериальных симбионтов в своего рода органеллы клетки хозяина. Геномы бактерии и насекомого взаимодействуют комплементарно, обеспечивая метаболические потребности составного (composite) организма. Иной характер взаимодействия партнеров наблюдается в случаях репродуктивного паразитизма: гены симбионта частично подавляют, частично перестраивают активность тех генов хозяина, которые управляют естественным ходом размножения. Как результат, насекомое – хозяин бактериального симбионта либо переходит к новому типу размножения (партеногенезу вместо стандартного полового размножения), либо особым образом регулируется половой состав потомства – появляются исключительно или преимущественно самки. Таким образом, гены бактерии подавляют или модифицируют хромосомный механизм, определяющий соотношение полов или детерминацию развитии половых признаков у потомства.

Во всех вышерассмотренных случаях можно говорить не только о появлении сложного организма, но и об образовании составного генома, частями которого являются как хромосомы и митохондриальный геном хозяина, так и хромосома симбионта и нередко бактериальная плазмида. Такой составной геном можно называть симбиогеномом, используя термин, предложенный петербургскими генетиками Тихоновичем и Проворовым [119, 120].

И.А. Тихонович и Н.А. Проворов, изучающие симбиоз клубеньковых бактерий (ризобий) и бобовых растений, подчеркнули, что при образовании на растении особой морфологической структуры – клубенька, клетки которого приобретают новое свойство – способность фиксировать азот атмосферы, имеет место комплементарное взаимодействие генов растения и бактерии. Не объединившись, оба партнера симбиоза к фиксации азота не способны. Присутствующие в клетках клубенька растительные и бактериальные геномы оказываются интегрированными и их объединение получило название симбиогеном.

При ризобиально-бобовом симбиозе оба партнера способны к самостоятельному существованию и их симбиоз – явление временное, не воспроизводящееся при размножении хозяина, т.е. симбиоз в каждом поколении растения возникает *de novo*. В тех случаях, которые рассмотрены в настоящей статье, симбиоз бактерий и насекомых наследуется в поколениях и либо является облигатным для обоих партнеров, либо только бактерии потеряли способность к независимому от хозяина росту и размножению.

Понятие симбиогеном так, как оно определяется его авторами, и так, как понимается в настоящей статье, является частью более широкого понятия – хологеном. Хологеном определяется как сумма генетической информации хозяина и всей его микробиоты, куда входят как облигатные, в частности наследственные, симбионты, так и многочисленная микрофлора, находящаяся в не столь тесной ассоциации с макроорганизмом [121].

Приспособление бактерии к жизни внутри клетки насекомого сопровождалось потерей значительной части набора генов, свойственного сапрофитным бактериям или факультативным симбионтам (табл. 1). Редукционная эволюция генома в случае некоторых симбионтов зашла так далеко, что геном симбионта оказывается по размеру соизмеримым с геномом хлоропластов – органелл растительной клетки.

Хотя эволюция свободно живущих бактерий к состоянию облигатных симбионтов напоминает тот путь, по которому произошло становление клеточных органелл – хлоропластов и митохондрий, между этими двумя эволюционными процессами есть одно существенное различие. Значительное число генов протомитохондрий и протохлоропластов перешло в ядро эукариотической клетки. Подобного массового переноса генов бактериальных симбионтов в геном насекомых не отмечено. Наиболее широко распространенный симбионт *Wolbachia* имеет, как показано в табл. 1, сильно редуцированный геном. Однако

**Таблица 1.** Геномы некоторых симбиотических бактерий

| Бактерия | Размер генома, пн | Число генов | Хозяин |
|---|---|---|---|
| *Rhizobium leguminosarum* | 8177111 | 7463 | Горох *Pisum** |
| *Escherichia coli* | 4570938 | 4228 | Теплокровные* |
| *Spiroplasma poulsonii* | 1771859 | 2146 | *Drosophila* |
| *Wolbachia pipientis* | 1542137 | 1378 | *Culex pipiens* |
| *Wigglesworthia glossinidia* | 703004 | 611 | *Glossina brevipalpis* |
| *Buchnera aphidicola* | 638851 | 562 | *Acyrtosiphon pisum* |
| *Carsonella ruddii* | 162589 | 190 | *Pachypsylla venusta* |
| *Tremblaya princeps* | 138927 | 121 | *Planococcus citri* |
| Хлоропласты | 120000–170000 | ок. 100 | Зеленые растения |

* Симбиоз факультативный; бактерия способна существовать вне организма хозяина.

были выявлены лишь отдельные случаи включения фрагментов генома этой бактерии в хромосомы ее хозяев [122] и, очевидно, такие переносы сопровождали, но не являлись факторами становления симбиоза.

В этом отношении показательно и то, что, несмотря на древность симбиоза бактерии *Buchnera aphidicola* и тлей, в геноме тли (был изучен геном гороховой тли *Acyrthosiphon pisum*) не было обнаружено функционально активных генов, происходящих из генома этой бактерии [16].

В отличие от фитопатогенной бактерии *Agrobacterium tumefaciens*, способной переносить часть своего генома в хромосомы клеток зараженного ею растения, ничего подобного для бактериальных симбионтов животных до сих пор не обнаружено. Геномы симбиотических бактерий и их хозяев интегрированы только функционально и эта интеграция не сопровождается взаимодействием геномов на структурном уровне. Вовлечение в анализ систем симбиоза с бактериями не только насекомых (что преимущественно было предметом настоящей статьи), но и других значительно менее глубоко и систематически изученных животных и простейших, возможно, приведет к открытию принципиально новых явлений в симбиотических взаимоотношениях.

Исследование И.А. Захарова-Гезехуса выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-14-50698 “Экспансия”. Работа И.И. Горячевой (не является участником проекта РФФИ 19-14-50698 “Экспансия”) поддержана грантом № 16-16-00079-П Российского научного фонда.

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. *Лобашев М.Е.* Генетика. Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1967. 752 с.
2. *Lederberg J.* Cell genetics and hereditary symbionts // Physiol. Rev. 1952. V. 32. P. 403–430.
3. *Preer J.R.* Extrachromosomal inheritance: hereditary symbionts, mitochondria, chloroplasts // Ann. Rev. Genetics. 1971. V. 5. P. 361–406.
4. *Пиневич А.В., Кожевникова Е.В., Аверина С.Г.* Биопленки и другие прокариотные консорциумы. СПб.: Химиздат, 2018. 264 с.
5. *Regassa L.B., Gasparich G.E.* Spiroplasmas: evolutionary relationships and biodiversity // Frontiers in Bioscience. 2006. V. 11. P. 2983–3002.
6. *Bolanos L.M., Serv'ın-Garciduenas L.E., Mart'ınez-Romero E.* Arthropod–Spiroplasma relationship in the genomic era // FEMS Microbiol. Ecol. 2015. V. 91. P. 1–8. https://doi.org/10.1093/femsec/fiu008
7. *Cacciola S.O., Bertaccini A., Pane A., Furneri P.M.* Spiroplasma spp.: a plant, arthropod, animal and human pathogen. Ch. 2 // Citrus Phathology / Ed. Gill H. 2017. P. 31–51. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/66481
8. *Davis R.E., Lee I.M., Worley J.F. Spiroplasma floricola*, a new species isolated from surfaces of flowers of the tulip tree, *Liriodendron tulipifera* L. // Int. J. Syst. Bacteriol. 1981. V. 31. P. 456–464. https://doi.org/10.1099/00207713-31-4-456
9. *Ebbert M.A., Nault L.R.* Improved overwintering ability in *Dalbulus maidis* (Homoptera: Cicadellidae) vectors infected with *Sprioplasma kunkelii* (Mycoplasmatales: Spiroplasmataceae) // Environ. Ent. 1994. V. 23. P. 634–644.
10. *Xie J., Tiner B., Vilchez I., Mateos M.* Effect of the *Drosophila* endosymbiont *Spiroplasma* on parasitoid wasp development and on the reproductive fitness of wasp-attacked fly survivors // Evol. Ecol. 2011. V. 53. Iss. 5. P.1065–1079. https://doi.org/10.1007/s10682-010-9453-7
11. *Majerus T.M., Graf von der Schulenburg J.H., Majerus M.E., Hurst G.D.* Molecular identification of a male-killing agent in the ladybird *Harmonia axyridis*

(Pallas) (Coleoptera: Coccinellidae) // Insect Mol. Biol. 1999. V. 8. Iss. 4. P. 551–555.

12. *Захаров И.А., Зинкевич Н.С., Шайкевич Е.В. и др.* Соотношение полов и явление бессамцовости в сибирских популяциях *Harmonia axyridis* (Pall) // Генетика. 1999. Т. 35. № 6. С. 771–776.
13. *Malogolowkin C.* Maternally inherited "sex-ratio" conditions in *Drosophila willistoni* and *Drosophila paulistorum* // Genetics. 1958. V. 43. P. 274–286.
14. *Williamson D.L., Sakaguchi B., Hackett K.J. et al.* *Spiroplasma poulsonii* sp. nov., a new species associated with male-lethality in *Drosophila willistoni*, a neotropical species of fruit fly // Int. J. Syst. Bacteriol. 1999. V. 49. P. 611–618. https://doi.org/10.1099/00207713-49-2-611
15. *Baumann P., Moran N.A., Baumann L.* Bacteriocyte-associated endosymbionts of insects. Ch. 2.3 // Prokaryotes. V. 1 / Ed. Dworkin M. 2006. P. 403–438. https://doi.org/10.1007/0-387-30741-9_16
16. *Nikoh N., McCutcheon J.P., Kudo T. et al.* Bacterial genes in the aphid genome: Absence of functional gene transfer from *Buchnera* to its host // PLoS Genet. 2010. V. 6. Iss. 2. P. e1000827. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000827
17. *McCutcheon J.P., von Dohlen C.D.* An interdependent metabolic patchwork in the nested symbiosis of mealybugs // Curr. Biol. 2011. V. 21. Iss. 16. P. 1366–1372. https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.06.051
18. *Spaulding A.W., von Dohlen C.D.* Phylogenetic characterization and molecular evolution of bacterial endosymbionts in Psyllids (Hemiptera: Sternorrhyncha) // Mol. Biol. Evol. 1998. V. 15. Iss. 11. P. 1506–1513.
19. *Spaulding A.W., von Dohlen C.D.* Psyllid endosymbionts exhibit patterns of co-speciation with hosts and destabilizing substitutions in ribosomal RNA // Insect Mol. Biology. 2001. V. 10. Iss. 1. P. 57–67.
20. *Tamames J., Gil R., Latorre A. et al.* The frontier between cell and organelle: genome analysis of *Candidatus Carsonella ruddii* // BMC Evol. Biol. 2007. 7:181. https://doi.org/10.1186/1471-2148-7-181
21. *Chen X., Li S., Aksoy S.* Concordant evolution of a symbiont with its host insect species: molecular phylogeny of genus *Glossina* and its bacteriome-associated endosymbiont, *Wigglesworthia glossinidia* // J. Mol. Evol. 1999. V. 48. Iss. 1. P. 49–58.
22. *Aksoy S., Chen X., Hypsa V.* Phylogeny and potential transmission routes of midgut-associated endosymbionts of tsetse (Diptera: Glossinidae) // Insect Mol. Biol. 1997. V. 6. Iss. 2. P. 183–190.
23. *Attardo G.M., Lohs C., Heddi A. et al.* Analysis of milk gland structure and function in *Glossina morsitans*: Milk protein production, symbiont populations and fecundity // J. Insect Physiol. 2008. V. 54. Iss. 8. P. 1236–1242 https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2008.06.008
24. *Balmand S., Lohs C., Aksoy S. et al.* Tissue distribution and transmission routes for the Tsetse fly endosymbionts // J. Invertebr. Pathol. 2013. V. 112. P. 116–122. https://doi.org/10.1016/j.jip.2012.04.002
25. *Hosokawa T., Koga R., Kikuchi Y. et al.* Wolbachia as a bacteriocyte-associated nutritional mutualist // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2010. V. 107. № 2. P. 769–774. https://doi.org/10.1073/pnas.0911476107
26. *Nikoh N., Hosokawa T., Moriyama M. et al.* Evolutionary origin of insect-*Wolbachia* nutritional mutualism // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2014. V. 111. № 28. P. 10257–10262. https://doi.org/10.1073/pnas.1409284111
27. *Yen J.H., Barr A.R.* New hypothesis of the cause of cytoplasmic incompatibility in *Culex pipiens* L. // Nature. 1971. V. 232. P. 657–658.
28. *Stouthamer R., Kazmer J.D.* Cytogenetics of microbe-associated parthenogenesis and its consequences for gene flow in *Trichogramma* wasps // Heredity. 1994. V. 73. P. 317–327.
29. *Rousset F.F., Bouchon D., Pintureau B. et al.* *Wolbachia* endosymbionts responsible for various alterations of sexuality in arthropods // Proc. R. Soc. Lond. B. 1992. V. 250. Iss. 1328. P. 91–98. https://doi.org/10.1098/rspb.1992.0135
30. *Луc Я.Я.* Некоторые закономерности размножения популяций *Adalia bipunctata* L. Бессамцовые семьи в популяциях // ДАН СССР. 1947. Т. 57. № 9. С. 951–954.
31. *Matsuka M., Hashi H., Okada I.* Abnormal sex-ratio found in the lady beetle, *Harmonia axyridis* Pallas (Coleoptera: Coccinellidae) // Appl. Entomol. Zool. 1975. V. № 2. P. 84–89. https://doi.org/10.1303/aez.10.84
32. *Werren J.H., Hurst G.D.D., Zhang W. et al.* Rickettsial relative associated with male killing in the ladybird beetle (*Adalia bipunctata*) // J. Bacteriol. 1994. V. 176. P. 388–394.
33. *Takano S.I., Tuda M., Takasu K. et al.* Unique clade of alphaproteobacterial endosymbionts induces complete cytoplasmic incompatibility in the coconut beetle // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2017. V. 114. Iss. 23. P. 6110–6115. https://doi.org/10.1073/pnas.1618094114
34. *Nakanishi K., Hoshino M., Nakai M., Kunimi Y.* Novel RNA sequences associated with late male killing in *Homona magnanima* // Proc. R. Soc. Lond. B. 2008. V. 275. P. 1249–1254. https://doi.org/10.1098/rspb.2008.0013
35. *Kageyama D., Narita S., Watanabe M.* Insect sex determination manipulated by their endosymbionts: incidences, mechanisms and implications // Insects. 2012. V. 3. P. 161–199. https://doi.org/10.3390/insects3010161
36. *Ma W.-J., Schwander T.* Patterns and mechanisms in instances of endosymbiont-induced parthenogenesis // J. Evol. Biol. 2017. V. 30. Iss. 5. P. 868–888. https://doi.org/10.1111/jeb
37. *Zug R., Hammerstein P.* Still a host of hosts for *Wolbachia*: analysis of recent data suggests that 40% of terrestrial arthropod species are infected // PLoS One. 2012. V. 7. Iss. 6. P. e38544. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038544
38. *Oliver K.M., Russell J.A., Moran N.A., Hunter M.S.* Facultative bacterial symbionts in aphids confer resistance to parasitic wasps // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2003. V. 100. P. 1803–1807. https://doi.org/10.1073/pnas.0335320100

39. *Scarborough C.L., Ferrari J., Godfray H.C.J.* Aphid protected from pathogen by endosymbiont // Science. 2005. V. 310. P. 1781.
https://doi.org/10.1126/science.1120180

40. *Haine E.R.* Symbiont-mediated protection // Proc. R. Soc. B. 2008. V. 275. P. 353–361.
https://doi.org/10.1098/rspb.2007.1211

41. *Teixeira L., Ferreira A., Ashburner M.* The bacterial symbiont *Wolbachia* induces resistance to RNA viral infections in *Drosophila melanogaster* // PLoS Biol. 2008. Iss. 6. P. e1000002.
https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000002

42. *Brownlie J.C., Cass B.N., Riegler M. et al.* Evidence for metabolic provisioning by a common invertebrate endosymbiont, *Wolbachia pipientis*, during periods of nutritional stress // PLoS Pathogens. 2009. V. 5. Iss. 4. P. e1000368.
https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000368

43. *Jaenike J., Unckless R., Cockburn S.N. et al.* Adaptation via symbiosis: recent spread of a *Drosophila* defensive symbiont // Science. 2010. V. 329. P. 212–215.
https://doi.org/10.1126/science.1188235

44. *Xie J., Vilchez I., Mateos M. Spiroplasma* bacteria enhance survival of *Drosophila hydei* attacked by the parasitic wasp *Leptopilina heterotoma* // PLoS One. 2010. V. 5. Iss. 8. P. e12149.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012149

45. *Brumin M., Kontsedalov S., Ghanim M.* Rickettsia influences thermotolerance in the whitefly *Bemisia tabaci* B biotype // Insect Sci. 2011. V. 18. Iss. 1. P. 57–66.
https://doi.org/10.1111/j.1744-7917.2010.01396.x

46. *Weiss B.L., Wang J., Aksoy S.* Tsetse immune system maturation requires the presence of obligate symbionts in larvae // PLoS Biol. 2011. V. 9. Iss. 5. P. e1000619.
https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000619

47. *Jaenike J.* Population genetics of beneficial heritable symbionts // Trends Ecol. Evol. 2012. V. 27. P. 226–232.
https://doi.org/10.1016/j.tree.2011.10.005

48. *Xie J., Butler S., Sanchez G., Mateos M.* Male killing *Spiroplasma* protects *Drosophila melanogaster* against two parasitoid wasp // Heredity (Edinb.). 2014. V. 112. Iss. 4. P. 399–408.
https://doi.org/10.1038/hdy.2013.118

49. *Kiuchi T., Koga H., Kawamoto M. et al.* A single female-specific piRNA is the primary determiner of sex in the silkworm // Nature. 2014. V. 509. P. 633–636.
https://doi.org/10.1038/nature13315

50. *Criscione F., Qi Y., Tu Z.* GUY1 confers complete female lethality and is a strong candidate for a male-determining factor in *Anopheles stephensi* // eLife. 2016. V. 5. P. e19281.
https://doi.org/10.7554/eLife.19281

51. *Hall A.B., Basu S., Jiang X. et al.* A male-determining factor in the mosquito *Aedes aegypti* // Science. 2015. V. 348. P. 1268–1270.
https://doi.org/10.1126/science.aaa2850

52. *Erickson J.W., Quintero J.J.* Indirect effects of ploidy suggest X chromosome dose, not the X:A ratio, signals sex in *Drosophila* // PLoS Biol. 2007. V. 5. Iss. 12. P. e332.
https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050332

53. *Beye M., Hasselmann M., Fondrk M.K. et al.* The gene *csd* is the primary signal for sexual development in the honeybee and encodes an SRtype protein // Cell. 2003. V. 114. P. 419–429.
https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00606-8

54. *Hasselmann M., Gempe T., Schiøtt M.* Evidence for the evolutionary nascence of a novel sex determination pathway in honeybees // Nature. 2008. V. 454. P. 519–523.
https://doi.org/10.1038/nature07052

55. *Nagoshi R.N., McKeown M., Burtis K.C. et al.* The control of alternative splicing at genes regulating sexual differentiation in *D. melanogaster* // Cell. 1988. V. 53. P. 229–336.

56. *Clough E., Jimenez E., Kim Y.A. et al.* Sex- and tissue-specific functions of *Drosophila* doublesex transcription factor target genes // Dev. Cell. 2014. V. 31. P. 761–773.
https://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.11.021

57. *Sánchez L.* Sex-determining mechanisms in insect // Int. J. Dev. Biol. 2008. V. 52. P. 837–856.
https://doi.org/10.1387/ijdb.072396ls

58. *Beukeboom L.W.* Microbial manipulation of host sex determination. Endosymbiotic bacteria can directly manipulate their host's sex determination towards the production of female offspring // BioEssays. 2012. V. 3. P. 484–488.
https://doi.org/10.1002/bies.201100192

59. *Sugimoto T.N., Ishikawa Y.* A male-killing *Wolbachia* carries a feminizing factor and is associated with degradation of the sex-determining system of its host // Biol. Lett. 2012. V. 8. P. 412–415.
https://doi.org/10.1098/rsbl.2011.1114

60. *Fukui T., Kawamoto M., Shoji K. et al.* The endosymbiotic bacterium *Wolbachia* selectively kills male hosts by targeting the masculinizing gene // PLoS Pathog. 2015. V. 11. Iss. 7. P. e1005048.
https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005048

61. *Harumoto T., Lemaitre B.* Male-killing toxin in a bacterial symbiont of *Drosophila* // Nature. 2018. V. 557. P. 252–255.
https://doi.org/10.1038/s41586-018-0086-2

62. *LePage D.P., Metcalf J.A., Bordenstein S.R. et al.* Prophage WO genes recapitulate and enhance *Wolbachia*-induced cytoplasmic incompatibility // Nature. 2017. V. 543. Iss. 7644. P. 243–247.
https://doi.org/10.1038/nature21391

63. *Hurst G.D.D., Jiggins F.M., Schulenburg J.H. et al.* Male-killing *Wolbachia* in two species of insect // Proc. R. Soc. Lond. B. 1999. V. 266. P. 735–740.
https://doi.org/10.1098/rspb.1999.0698

64. *Werren J.H., Skinner S.W., Huger A.M.* Male-killing bacteria in a parasitic wasp // Science. 1986. V. 231. P. 990–992.

65. *Ferree P.M., Avery A., Azpurua J. et al.* A bacterium targets maternally inherited centrosomes to kill males in *Nasonia* // Curr. Biol. 2008. V. 18. P. 1409–1414.
https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.07.093

66. *Simon J.C., Boutin S., Tsuchida T. et al.* Facultative symbiont infections affect aphid reproduction // PLoS One. 2011. V. 6. Iss. 7. P. e21831.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021831

67. *Hurst L.D.* The incidences and evolution of cytoplasmic male killers // Proc. R. Soc. Lond. B. 1991. V. 244. Iss. 1310. P. 91–99. https://doi.org/10.1098/rspb.1991.0056

68. *Hurst G.D.D., Majerus M.E.N.* Why do maternally inherited microorganisms kill males? // Heredity. 1993. V. 71. P. 81–95.

69. *Dyson E.A., Gregory D.D.* Persistence of an extreme sex ratio bias in a natural population // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2004. V. 101. № 17. P. 6520–6523. https://doi.org/10.1073/pnas.0304068101

70. *Hornett E.A., Moran B., Reynolds L.A. et al.* The evolution of sex ratio distorter suppression affects a 25 cM genomic region in the butterfly *Hypolimnas bolina* // PLoS Genet. 2014. V. 10. Iss. 12. P. e1004822. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004822

71. *Kageyama D., Ohno S., Hoshizaki S., Ishikawa Y.* Sexual mosaics induced by tetracycline treatment in the *Wolbachia*-infected adzuki bean borer, *Ostrinia scapulalis* // Genome. 2003. V. 46. P. 983–989. https://doi.org/10.1139/g03-082

72. *Kageyama D., Traut W.* Opposite sex-specific effects of *Wolbachia* and interference with the sex determination of its host *Ostrinia scapulalis* // Proc. R. Soc. Lond. B. 2004. V. 271. P. 251–258. https://doi.org/10.1098/rspb.2003.2604

73. *Sakamoto H., Kageyama D., Hoshizaki S., Ishikawa Y.* Sex-specific death in the Asian corn borer moth (*Ostrinia furnacalis*) infected with *Wolbachia* occurs across larval development // Genome. 2007. V. 50. P. 645–652. https://doi.org/10.1139/g07-041

74. *Sugimoto T.N., Fujii T., Kayukawa T. et al.* Expression of a doublesex homologue is altered in sexual mosaics of *Ostrinia scapulalis* moths infected with *Wolbachia* // Insect Biochem. Mol. Biol. 2010. V. 40. P. 847–854. https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2010.08.004

75. *Katsuma S., Kiuchi T., Kawamoto M. et al.* Unique sex determination system in the silkworm, *Bombyx mori*: current status and beyond // Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci. 2018. V. 94. № 5. P. 205–216. https://doi.org/10.2183/pjab.94.014

76. *Kiuchi T., Koga H., Kawamoto M. et al.* A single female-specific piRNA is the primary determiner of sex in the silkworm // Nature. 2014. V. 509. P. 633–636. https://doi.org/10.1038/nature13315

77. *Fukui T., Kiuchi T., Shoji K. et al.* In vivo masculinizing function of the *Ostrinia furnacalis Masculinizer* gene // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2018. V. 503. Iss. 3. P. 1768–1772. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.07.111

78. *Williamson D.L., Poulson D.F.* Plant and insect mycoplasmas // The Mycoplasmas. V. III / Eds Whitcomb R.F., Tully J.G. N.Y., 1979. Ch. 6. P. 175–208.

79. *Martin J., Chong T., Ferree P.M.* Male killing *Spiroplasma* preferentially disrupts neural development in the *Drosophila melanogaster* embryo // PLoS One. 2013. V. 8. Iss. 11. P. e79368. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079368

80. *Harumoto T., Anbutsu H., Fukatsu T.* Male-killing *Spiroplasma* induces sex-specific cell death via host apoptotic pathway // PLoS Pathog. 2014. V. 10. Iss. 2. P. e1003956. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003956

81. *Gilfillan G.D., Dahlsveen I.K., Becker P.B.* Lifting a chromosome: Dosage compensation in *Drosophila melanogaster* // FEBS Lett. 2004. V. 567. P. 8–14. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.03.110

82. *Harumoto T., Fukatsu T., Lemaitre B.* Common and unique strategies of male killing evolved in two distinct *Drosophila* symbionts // Proc. R. Soc. B. 2018. V. 285. P. 20172167. https://doi.org/10.1098/rspb.2017.2167

83. *Hurst L.D.* The incidences and evolution of cytoplasmic male killers // Proc. R. Soc. B. 1991. V. 244. P. 91–99. https://doi.org/10.1098/rspb.1991.0056

84. *Adachi-Hagimori T., Miura K., Stouthamer R.* A new cytogenetic mechanism for bacterial endosymbiont-induced parthenogenesis in Hymenoptera // Proc. R. Soc. B. 2008. V. 275. P. 2667–2673. https://doi.org/10.1098/rspb.2008.0792

85. *Rössler Y., Debach P.* The biosystematics relations between a thelytokous and an arrhenotokous form of *Aphytis mytilaspidis* (Le Baron) [Hymenoptera: Aphelinidae] // Entomophaga. 1972. V. 17. P. 425–435. https://doi.org/10.1007/BF02371647

86. *Rössler Y., Debach P.* Genetic variability in a thelytokous form of *Aphytis mytilaspidis* (Le Baron) (Hymenoptera: Aphelinidae) // Hilgardia. 1973. V. 42. P. 149–176. https://doi.org/10.3733/hilg.v42n05p149

87. *Zchori-Fein E., Perlman S.J., Kelly S.E. et al.* Characterization of a 'Bacteroidetes' symbiont in *Encarsia* wasps (Hymenoptera: Aphelinidae) // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2004. V. 54. P. 961–968. https://doi.org/10.1099/ijs.0.02957-0

88. *Giorgini M., Hunter M.S., Mancini D., Pedata P.A.* Cytological evidence for two different mechanisms of thelytokous parthenogenesis in *Encarsia* parasitoids harbouring *Wolbachia* or *Cardinium* bacteria // Poster: Abstr. X Eur. Workshop Insect Parasit. 2007. Erice (TP). P. 17–21. https://doi.org/10.13140/RG.2.1.4712.4243

89. *Pannebakker B.A., Pijnacker L.P., Zwaan B.J., Beukeboom L.W.* Cytology of *Wolbachia*-induced parthenogenesis in *Leptopilina clavipes* (Hymenoptera: Figitidae) // Genome. 2004. V. 303. P. 299–303. https://doi.org/10.1139/g03-137

90. *Gottlieb Y., Zchori-Fein E., Werren J.H., Karr T.L.* Diploidy restoration in *Wolbachia*-infected *Muscidifurax uniraptor* (Hymenoptera: Pteromalidae) // J. Invertebr. Pathol. 2002. V. 81. P. 166–174. https://doi.org/10.1016/S0022-2011(02)00149-0

91. *Heimpel G.E., de Boer J.G.* Sex determination in the Hymenoptera // Annu. Rev. Entomol. 2008. V. 53. P. 209–230. https://doi.org/10.1146/annurev.ento.53.103106.093441

92. *Ma W.-J., Pannebakker B.A., van de Zande L. et al.* Diploid males support a two-step mechanism of endosymbiont-induced thelytoky in a parasitoid wasp // BMC Evol. Biol. 2015. P. 15. P. 84. https://doi.org/10.1186/s12862-015-0370-9

93. *Tulgetske G.M.* Investigations into the mechanisms of *Wolbachia*-induced parthenogenesis and sex determi-

nation in the parasitoid wasp, *Trichogramma*. Riverside, California: PhD thesis, 2010.

94. *Giorgini M., Monti M., Caprio E. et al.* Feminization and the collapse of haplodiploidy in an asexual parasitoid wasp harboring the bacterial symbiont *Cardinium* // Heredity. 2009. V. 10. P. 365–371. https://doi.org/10.1038/hdy.2008.135
95. *Hiroki M., Tagami Y., Miura K., Kato Y.* Multiple infection with *Wolbachia* inducing different reproductive manipulations in the butterfly *Eurema hecabe* // Proc. R. Soc. Lond. B. 2004. V. 271. P. 1751–1755. https://doi.org/10.1098/rspb.2004.2769
96. *Narita S., Kageyama D., Nomura M., Fukatsu T.* Unexpected mechanism of symbiont-induced reversal of insect sex: Feminizing *Wolbachia* continuously acts on the butterfly *Eurema hecabe* during larval development // Appl. Environ. Microbiol. 2007. V. 73. P. 4332–4341. https://doi.org/10.1128/AEM.00145-07
97. *Narita S., Nomura M., Kageyama D.* Naturally occurring single and double infection with *Wolbachia* strains in the butterfly *Eurema hecabe*: Transmission efficiencies and population density dynamics of each *Wolbachia* strain // FEMS Microbiol. Ecol. 2007. V. 61. P. 235–245. https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2007.00333.x
98. *Narita S., Kageyama D., Hiroki M. et al. Wolbachia*-induced feminisation newly found in *Eurema hecabe*, a sibling species of *Eurema mandarina* (Lepidoptera: Pieridae) // Ecol. Entomol. 2011. V. 36. P. 309–317. https://doi.org/10.1111/j.1365-2311.2011.01274.x
99. *Negri I., Pellecchia M., Mazzoglio P.J.* Feminizing *Wolbachia* in *Zyginidia pullula* (Insecta, Hemiptera), a leafhopper with an XX/X0 sex-determination system // Proc. R. Soc. Lond. B. 2006. V. 273. P. 2409–2416. https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3592
100. *Kageyama D., Ohno M., Sasaki T. et al.* Feminizing *Wolbachia* endosymbiont disrupts maternal sex chromosome inheritance in a butterfly species // Evolution Letters. V. 1. Iss. 5. P. 232–244. https://doi.org/10.1002/evl3.28
101. *Negri I., Franchini A., Gonella E. et al.* Unravelling the *Wolbachia* evolutionary role: the reprogramming of the host genomic imprinting // Proc. R. Soc. B. 2009. V. 276. P. 2485–2491. https://doi.org/10.1098/rspb.2009.0324
102. *Harris H.L., Braig H.R.* Sperm chromatin remodelling and *Wolbachia*-induced cytoplasmic incompatibility in *Drosophila* // Biochem. Cell Biol. 2003. V. 81. P. 229–240. https://doi.org/10.1139/o03-053
103. *Breeuwer J.A., Werren J.H.* Microorganisms associated with chromosome destruction and reproductive isolation between insect species // Nature. 1990. V. 346. P. 558–560. https://doi.org/10.1038/346558a0
104. *Gebiola M., Giorgini M., Kelly S.E. et al.* Cytological analysis of cytoplasmic incompatibility induced by *Cardinium* suggests convergent evolution with its distant cousin *Wolbachia* // Proc. R. Soc. B. 2017. V. 284: 20171433. https://doi.org/10.1098/rspb.2017.1433
105. *Callaini G., Dallai R., Riparbelli M.G. Wolbachia*-induced delay of paternal chromatin condensation does not prevent maternal chromosomes from entering anaphase in incompatible crosses of *Drosophila simulans* // J. Cell Sci. 1997. V. 110. Pt. 2. P. 271–280.
106. *Tram U., Fredrick K., Werren J.H., Sullivan W.* Paternal chromosome segregation during the first mitotic division determines *Wolbachia*-induced cytoplasmic incompatibility phenotype // J. Cell Sci. 2006. V. 119. P. 3655–3663. https://doi.org/10.1242/jcs.03095
107. *Penz T., Schmitz-Esser S., Kelly S.E. et al.* Comparative genomics suggests an independent origin of cytoplasmic incompatibility in *Cardinium hertigii* // PLoS Genet. 2012. V. 8. Iss. 10. P. e1003012. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003012
108. *Vavre F., Dedeine F., Quillon M. et al.* Within-species diversity of *Wolbachia*-induced cytoplasmic incompatibility in haplodiploid insects // Evolution. 2001. V. 55. P. 1710–1714. https://doi.org/10.1111/j.0014-3820.2001.tb00691.x
109. *Reed K.M., Werren J.H.* Induction of paternal genome loss by the paternal-sex-ratio chromosome and cytoplasmic incompatibility bacteria (*Wolbachia*): a comparative study of early embryonic events // Mol. Reprod. Dev. 1995. V. 40. P. 408–418. https://doi.org/10.1002/mrd.1080400404
110. *Zabalou S., Apostolaki A., Pattas S. et al.* Multiple rescue factors within a *Wolbachia* strain // Genetics. 2008. V. 178. P. 2145–2160. https://doi.org/10.1534/genetics.107.086488
111. *Hurst L.D.* The evolution of cytoplasmic incompatibility or when spite can be successful // J. Theor. Biol. 1991. V. 148. P. 269–277. https://doi.org/10.1016/S0022-5193(05)80344-3
112. *Beckmann J.F., Fallon A.M.* Detection of the *Wolbachia* protein WPIP0282 in mosquito spermathecae: implications for cytoplasmic incompatibility // Insect Biochemistry and Mol. Biol. 2013. V. 43. P. 867–878. https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2013.07.002
113. *Poinsot D., Charlat S., Mercot H.* On the mechanism of *Wolbachia*-induced cytoplasmic incompatibility: confronting the models with the facts // BioEssays. 2003. V. 25. P. 259–265. https://doi.org/10.1002/bies.10234
114. *Beckmann J.F., Ronau J., Hochstrasser M.* A *Wolbachia* deubiquitylating enzyme induces cytoplasmic incompatibility // Nat. Microbiol. 2017. V. 2. Article number 17007. https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.7
115. *Serbus L.R., Casper-Lindley C., Landmann F., Sullivan W.* The genetics and cell biology of *Wolbachia*-host interactions // Ann. Rev. Genetics. 2008. V. 42. P. 683–707. https://doi.org/10.1146/annurev.genet.41.110306.130354
116. *Bordenstein S.R., Bordenstein S.R.* Lateral genetic transfers between eukaryotes and bacteriophages // BioRxiv. 2016. https://doi.org/10.1101/049049
117. *Lorenzen M.D., Gnirke A., Margolis J. et al.* The maternal-effect, selfish genetic element Medea is associated with a composite Tc1 transposon // Proc. Natl Acad.

Sci. USA. 2008. V. 105. P. 10085–10089. https://doi.org/10.1073/pnas.0800444105

118. *Iyer L.M., Burroughs A.M., Aravind L.* The prokaryotic antecedents of the ubiquitin-signaling system and the early evolution of ubiquitin-like beta-grasp domains // Genome Biol. 2006. V. 7. Iss. 7. Article R60. https://doi.org/10.1186/gb-2006-7-7-r60

119. *Тихонович И.А., Проворов Н.А.* Эпигенетика экологических ниш // Экол. генетика. 2010. Т. 8. № 4. С. 30–38.

120. *Проворов Н.А., Тихонович И.А.* Надвидовые генетические системы // Журн. общ. биологии. 2014. Т. 75. № 4. С. 247–260.

121. *Zilber-Rosenberg I., Rosenberg E.* Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution // FEMS Microbiol. Rev. 2008. V. 32. P. 723–735.

122. *Захаров И.А.* Горизонтальный перенос генов в геномы насекомых // Генетика. 2016. Т. 52. № 7. С. 804–809. https://doi.org/10.7868/S0016675816070110

## Hereditary Symbionts: Genomes Integration

**I. A. Zakharov[a, *] and I. I. Goryacheva[a, b, **]**

[a] *Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Science, Moscow, 119991 Russia*

[b] *Moscow Region State University, Moscow oblast, Mytishchi, 114014 Russia*

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

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

The article summarizes the information about hereditary insect symbionts, i.e. about symbiotic bacteria that live in the cytoplasm of cells and are transmitted in a number of generations transovarially, through the egg. Cases of obligate symbiosis, in which bacteria provide the host with substances that the insect does not receive from food (amino acids, vitamins), and cases of reproductive parasitism, in which the bacterium manipulates the host reproduction, in a number of generations, are considered. The integration of the host and symbiont genomes is discussed, the functional combination of which creates a combined genome – symbiogenome.

**Keywords:** bacteria, insects, symbiosis, transovarial transmission, syntrophy, reproductive parasites, male killing, feminization, cytoplasmic incompatibility, parthenogenesis, symbiogenome.