

РЕКОМБИНАЦИЯ И ЭВОЛЮЦИЯ

П.М. Бородин, Е.А. Башева, Н.М. Белоногова, А.А. Торгашева

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: borodin@bionet.nsc.ru

В статье обсуждаются молекулярные и клеточные механизмы рекомбинации у эукариот и их происхождение от предковых прокариотических механизмов репликации и репарации; закономерности распределения точек рекомбинации по хромосомам млекопитающих; пути и механизмы изменения частот рекомбинации в ходе эволюции, при стрессе и доместикации.

Эволюционный смысл рекомбинации

Рекомбинация — это процесс, который обеспечивает формирование новых сочетаний аллелей генов в ряду поколений, образование новых порядков генов в результате инверсий, дупликаций и делеций генов при неравном кроссинговере и целом ряде других генетических событий, связанных с процессом разрыва/воссоединения ДНК/хромосом (Kogol, 2001). При формировании половых клеток аллели, полученные от родителей, «перетасовываются», и в каждую гамету попадает только половина родительских аллелей. При оплодотворении аллели двух родителей случайно комбинируются в зиготе. Сочетание этих двух случайных процессов — «перетасовки» аллелей в генеративных клетках и встречи гамет — обеспечивает фенотипическое разнообразие, те отличия между организмами, которые играют решающую роль в их борьбе за существование.

Рекомбинация, видимо, возникла одновременно или вскоре после появления жизни. Однако на первых порах она была спорадической. Такой она и остается в мире прокариот. Бактерии иногда входят в контакт друг с другом и обмениваются генетической информацией. Чаще всего это происходит при ухудшении условий существования. Регулярная, запланированная и обязательная рекомбинация появилась гораздо позже, одновременно или вскоре после возникновения эукариотических клеток. В пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что у подавляющего большинства современных

эукариот рекомбинация происходит регулярно, а ее молекулярные и клеточные механизмы у самых разных организмов поразительно сходны (Богданов, 2003). Сходство мы обнаруживаем и в том, что у всех них рекомбинация так или иначе связана с размножением. У эукариот в отличие от бактерий результаты рекомбинации проявляются не у самих организмов, а у их потомков.

Очевидно, что эффективность бесполого размножения значительно выше (Мэйнард Смит, 1981), почему же тогда эукариоты, как правило, размножаются половым путем? Именно потому, что при половом размножении возможна рекомбинация. Но если организмы, размножающиеся половым путем, значительно проигрывают бесполому в эффективности размножения, то рекомбинация должна давать им преимущества, покрывающие этот гигантский проигрыш. В чем же они заключаются?

На этот счет было выдвинуто несколько гипотез (Burt, 2000). Наиболее обоснованной представляется гипотеза Г. Мёллера. Он показал, что генофонд клонально размножающихся организмов должен медленно, но неуклонно деградировать за счет последовательного накопления вредных мутаций. Сейчас в научной литературе этот процесс называется храповиком Мёллера (Мэйнард Смит, 1981). Мёллер показал, что бесполое население, несмотря на давление мутационного процесса, могут поддерживать свое существование за счет очень высокой численности и сильного давления стабилизирующего отбора, благодаря которо-

му носители даже не очень вредных мутаций быстро погибают, а их место занимают клоны, свободные от мутаций.

Однако чем больше у организма генов, тем больше он накапливает мутаций. Отсюда третье условие, позволяющее виду жить с храповиком Мёллера: малый размер генома и как следствие относительная простота организации.

Мощное и радикальное средство борьбы с храповиком Мёллера – рекомбинация. Комбинируя аллели генов при образовании гамет, организм, размножающийся половым путем, может «перегрузить» мутациями одни гаметы и одновременно «недогрузить» другие. В итоге особи, возникшие из перегруженных мутациями гамет, погибают, а продукты гамет, очищенных от мутаций, процветают. Это позволяет рекомбинирующим организмам избавиться от ограничений, накладываемых храповиком Мёллера. Они могут позволить себе роскошь иметь большие геномы и на основе таких геномов строить сложные фенотипы.

Молекулярные и клеточные механизмы рекомбинации

У всех эукариот рекомбинация происходит в профазе мейоза. Сближение гомологичных хромосом начинается с того, что их концы, скользя по ядерной мембране, собираются в одной точке и формируется структура, названная букетом (Roeder, 1997). В нем гомологичные хромосомы оказываются поблизости друг от друга и приступают к взаимному опoznанию. Оно, видимо, идет в два этапа: сначала приблизительное, а затем точное. Приблизительное опознание может происходить по принципу штрихкодов. Известно, что хромосомы представляют собой комплекс ДНК с белками, набор которых и характер связывания с ДНК во многом определяются последовательностью нуклеотидов. Поэтому каждая хромосома отличается индивидуальным, только для нее специфичным распределением белков – штрихкодом. Поскольку гомологичные хромосомы в основном сходны по последовательностям ДНК, они должны иметь сходные штрихкоды. Таким образом, грубое распознавание может быть достигнуто простым их совмещением (Zickler, Kleckner, 1999).

Процесс тонкого опознания начинается с того, что в ДНК мейотических хромосом возникают множественные двунитевые разрывы. Так, у мыши на этой стадии в каждой мейотической клетке образуется около 300 разрывов, а у лилии – несколько тысяч. Двунитевые разрывы индуцируются белком Spo11 (гомологом топоизомеразы II архебактерий). В воссоединении разорванных нитей ДНК активно участвует белок RAD51 (Barlow *et al.*, 1997). У прокариот и в соматических клетках эукариот он задействован в репарации поврежденных ДНК. В комплексе с другими белками RAD51 связывается со свободными концами разорванных ДНК и внедряет их в ДНК гомологичных хромосом, одновременно расплетая ДНК-мишень. Задача внедренных участков состоит в том, чтобы найти комплементарные фрагменты определенной протяженности. К этому моменту гомологи уже прошли грубое выравнивание по штрихкоду, поэтому поиск происходит на относительно небольших расстояниях и именно в тех районах, где гомология наиболее вероятна. Найдя комплементарный участок, внедрившаяся нить ДНК спаривается с ним. С использованием антител к RAD51 нам удалось оценить частоту и распределение сайтов связывания этого белка с хроматином у нескольких видов млекопитающих.

Тонкое опознание заканчивается, когда количество связей между ДНК пары гомологичных хромосом достигает критического уровня. В мейотической клетке начинается разрезание связей. Большая часть разрезается и сшивается таким образом, что восстанавливается исходное состояние цепей ДНК (безобменный путь). Только небольшая их часть сшивается крестнакрест (обменный путь), при этом ДНК одного из гомологов в пункте обмена соединяется с ДНК другого (Bishop, Zickler, 2004). Это и есть точки рекомбинации. Именно в них происходит переключение с одного гомолога на другой.

Устранение опознавательных связей сопряжено с нанесением новых повреждений в ДНК и репарацией этих повреждений. Эти процессы регулируются комплексом специфичных белков. Примечательно, что все они принадлежат к тем семействам белков, которые у прокариот и в соматических клетках эукариот участвуют в репарации мутационных повреждений ДНК.

Опознавательным знаком для точек рекомбинации служит белок MLH1 (Anderson *et al.*, 1999). Он принадлежит к семейству белков мисматч-репарации. Нас этот белок интересует в первую очередь как маркер точек рекомбинации. С помощью антител к MLH1, меченных флуоресцентными красителями, эти точки можно увидеть на хромосомах, а затем проанализировать частоту и распределение рекомбинационных событий по геному (рис. 1).

Мы провели такой анализ на ряде видов млекопитающих (обыкновенной бурозубке, мыши, собаке, кошке, лисице и американской норке). Он позволил нам выявить общие для млекопитающих закономерности распределения точек кроссинговера по хромосомам и видоспецифичные особенности организации рекомбинационного процесса.

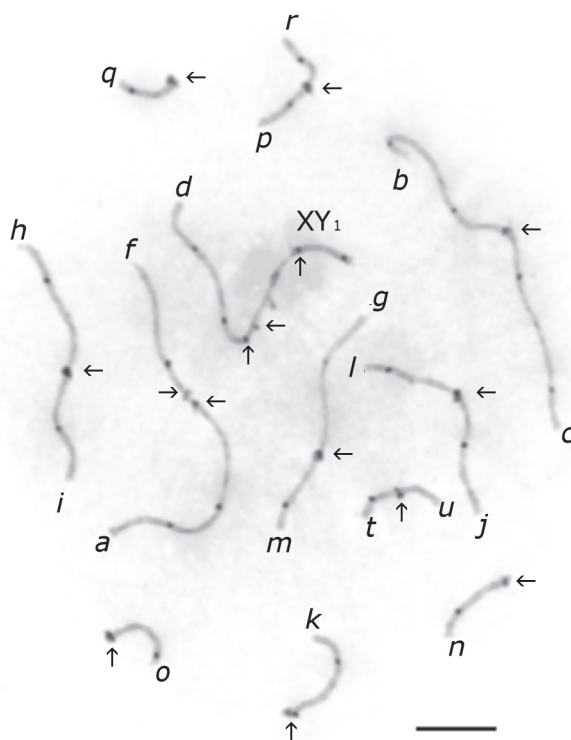


Рис. 1. Микрофотография распластанной пахитенной клетки обыкновенной бурозубки.

Хроматин окрашен по DAPI, сайты локализации MLH1 (мелкие точки), центромеры (крупные точки, отмеченные стрелками) и боковые элементы синаптонемного комплекса детектированы антителами к соответствующим белкам. Масштаб: 5 мкм.

Распределение сайтов рекомбинации по геному

Рекомбинация – это случайный процесс перетасовки генов. Однако сами точки рекомбинации распределены по геному далеко не случайно, а согласно ряду строгих правил.

Правило обязательного обмена. Общее число обменов на хромосому зависит от ее размера. На больших хромосомах их может быть несколько, но и самые маленькие хромосомы как правило имеют хотя бы один обмен. Мы обнаружили обязательные обмены даже на добавочных В-хромосомах у лисиц.

Это правило обусловлено тем, что рекомбинация в мейозе кроме генетического смысла («перетасовки» аллелей генов) несет и чисто механическую функцию: образование и сохранение физической связи между гомологами вплоть до их расхождения в первом делении мейоза. Если между парой гомологов такая связь отсутствует, то их расхождение к полюсам первого деления мейоза нарушается и это ведет к образованию несбалансированных гамет. Смысл этого правила понятен, но механизм, контролирующий образование обязательных обменов, до сих пор неясен. Каким образом молекулярные механизмы рекомбинации распознают хромосомы как отдельные единицы? К этому вопросу мы вернемся чуть позже, а пока рассмотрим следующее правило.

Правило теломерного пика. Рекомбинационные обмены могут возникать в любых районах хромосом, но чаще всего они локализуются на самом краю хромосом – вблизи теломера (рис. 2). Это обусловлено, видимо, механикой рекомбинации, а не ее генетическим смыслом. Было показано, что сближение хромосом начинается с того, что их теломеры собираются в одной точке на ядерной мембране, т. е. самый первый контакт между гомологами происходит именно на краях хромосом, и эти самые края находятся в тесном контакте дольше, чем все остальные районы. Там же возникают первые опознавательные связки на уровне ДНК, и времени на образование и разрешение этих связок отводится больше, чем в других точках хромосом (Roeder, 1997). Именно поэтому обмены чаще всего обнаруживаются в районе теломера. Видимо, тот же механизм обеспечивает

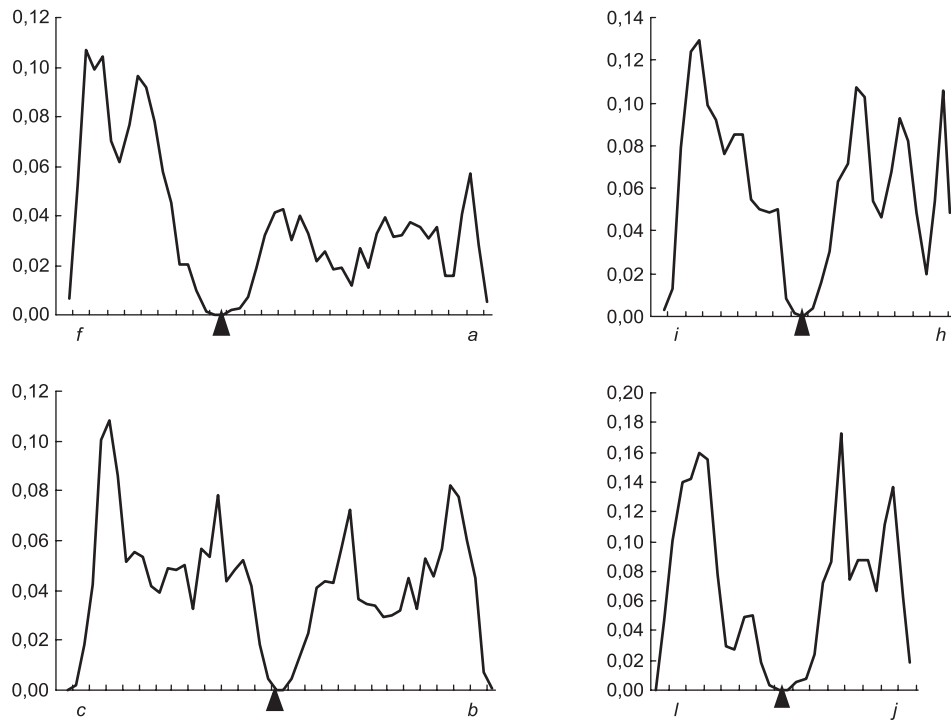


Рис. 2. Распределение сайтов связывания MLH1 на мейотических хромосомах обыкновенной бурозубки.

По оси X отложены позиции сайтов на хромосоме. Размер интервала 1 мкм. По оси Y отмечена частота локализации сайтов в каждом из интервалов. Стрелками обозначены позиции центромер, буквами – плечи хромосом.

правило обязательного обмена. Каждая, даже самая маленькая, хромосома имеет теломеру, а в теломерном районе обмена происходят практически всегда.

Это механическое правило может иметь очень глубокий генетический и эволюционный смысл. Инверсии — одни из самых частых хромосомных перестроек, которые встречаются в природных популяциях и/или отличают виды друг от друга. Можно думать, что естественный отбор способствует фиксации инверсий, переносащих на края хромосом (т. е. в рекомбинационно-горячие зоны) именно те блоки генов, которые нужно часто перетасовывать, и наоборот в холодные зоны попадают те блоки генов, в которых рекомбинация может привести к образованию гамет и затем организмов с пониженной приспособленностью.

Правило интерференции. Два обмена редко возникают в непосредственной близости друг от друга. Создается впечатление, что уже возникший обмен мешает другому обмену возникнуть рядом. Это отталкивание обменов друг от друга

получило название интерференции (*interfere*) (Jones, Franklin, 2006). Существует очень большой разброс в дистанциях между соседними обменами: от 1 мкм (т. е. на пределе разрешающей способности микроскопа) до 10 и более, а средние дистанции между соседними обменами у млекопитающих составляют 5–6 мкм. Наиболее короткие дистанции мы обнаружили у котов (3–4 мкм).

Было предложено несколько гипотез о молекулярных механизмах интерференции. Ни одна из них не доказана, ни одна не считается общепринятой. Наиболее правдоподобной кажется «счетная» гипотеза интерференции (McPeck, Speed, 1995). Предполагается, что только небольшая часть двунитевых разрывов ДНК, возникающих в самом начале профазы мейоза, репарируется по кроссоверному пути, тогда как большинство разрывов репарируется безобменно по пути генной конверсии. Выбор пути репарации каждого конкретного разрыва происходит случайно.

В ряде работ было показано, что распределение дистанций между кроссоверными обме-

нами лучше всего аппроксимируется гамма-распределением (McPeck, Speed, 1995; de Boer *et al.*, 2006). Данное распределение описывает вероятность дистанций, которые должны быть между точками кроссинговера, если двуниевые разрывы распределены по биваленту случайно и каждый n -й разрыв репарируется по кроссоверному пути. Если каждый разрыв дает кроссинговер ($n = 1$), то интерференция отсутствует. Чем больше значение n , тем меньшая доля разрывов трансформируется в кроссоверы и тем сильнее интерференция. Значение n может быть оценено через параметр формы (v) гамма-распределения. На рис. 3 показано распределение относительных дистанций между соседними точками локализации MLH1 на мейотических хромосомах обыкновенной бурозубки (а) и домашней кошки (б). Исследования рекомбинации у мыши и бурозубки дали близкие значения этого параметра – 8,9–11,7 (de Boer *et al.*, 2006) и 14–18 (Borodin *et al.*, 2008). Для собак и кошек мы получили значительно более низкие значения параметра v (6,5 и 3,5 соответственно) (Бородин и др., 2008).

В рамках счетной гипотезы интерференции это значит, что у мыши и бурозубки лишь 5–7 % двуниевых разрывов ДНК репарируется по кроссоверному пути, у собак к кроссинговеру приводит примерно 15 %, а у кошки – 28 % всех двуниевых разрывов ДНК.

Выше мы говорили о том, что RAD51 избирательно связывается со свободными концами ДНК, образующимися после двуниевых разрывов. Следовательно, количество сайтов связывания RAD51 может дать нам приблизительную оценку количества двуниевых разрывов. Если справедлива счетная гипотеза интерференции, то отношение количества сайтов связывания RAD51 в ранней профазе мейоза к количеству сайтов связывания MLH1 в пахитене должно совпадать с оценкой параметра v , полученной при аппроксимации распределения интерференционных дистанций гамма-распределением. Мы провели такой анализ на хромосомах собаки. Соотношение RAD51/MLH1 было равно 6,0, v -параметр был равен 6,5. Большое сходство между этими двумя параметрами было обнаружено и на хромосомах мыши: 9 и 8,9–11,7 соответственно (Baudat, Massy, 2007). Эти результаты

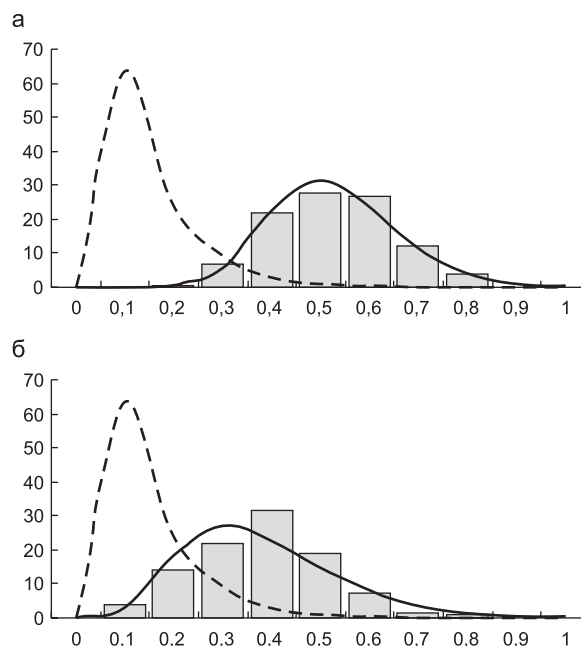


Рис. 3. Распределение относительных дистанций между соседними точками локализации MLH1 на мейотических хромосомах обыкновенной бурозубки (а) и домашней кошки (б).

Столбцами обозначено наблюдаемое распределение. Сплошные линии обозначают аппроксимацию наблюдаемого распределения гамма-распределением. Пунктирная линия показывает ожидаемое распределение дистанций при отсутствии интерференции ($v = 1$).

свидетельствуют в пользу счетной гипотезы интерференции.

Все перечисленные выше правила так или иначе обусловлены позиционными эффектами, которые играют, видимо, главную роль в распределении обменов по хромосомам.

Правило светлого района. Рекомбинация происходит в G-негативных (светлых) районах хромосом чаще, чем G-позитивных (Каурри *et al.*, 2004). Можно думать, что ДНК G-негативных районов более активно участвует в поиске гомологии, в ней чаще возникают опознавательные связки и рекомбинационные обмены. На это указывает тот факт, что в мейотических хромосомах относительный размер G-негативных районов непропорционально больше, чем в митотических, а темных – G-позитивных районов – непропорционально меньше. До наших экспериментов было известно, что хромосомы, содержащие много G-негативных районов, в мейозе оказываются относительно более длинными, чем в митозе. Нам впервые

удалось это увидеть, применив дифференциальное окрашивание мейотических хромосом обыкновенной бурозубки. На рис. 4 показаны относительные размеры G-негативных и G-положительных районов в митотических хромосомах, мейотических хромосомах и на рекомбинационных картах хромосом обыкновенной бурозубки. Мы показали, что относительные размеры G-негативных районов в составе мейотических хромосом в среднем в 1,3 раза превышают относительные размеры этих районов в митотических хромосомах. G-положительные районы, наоборот, недопредставлены в составе мейотических хромосом. При этом частота рекомбинации на единицу длины мейотической хромосомы одинакова для G-негативных и G-положительных районов.

Правило светлого района на первый взгляд кажется нецелесообразным. Одним из следствий рекомбинации является «перетасовка» аллелей генов. Но из этого не следует, что рекомбинация должна происходить именно в тех районах, где сконцентрированы гены. Гораздо логичней было бы производить обмены там, где генов нет. Итог был бы тем же, а риск повреждения генов за счет их разрезания, спаривания свободных цепей, подчистки результатов неверного спаривания был бы сведен к нулю. Следует напомнить о том, что рекомбинация тесно сопряжена с репарацией. Большинство белков, обеспечивающих рекомбинацию, – это гомологи бактериальных и эукариотических

белков, участвующих в репарации, залечивании мутационных повреждений ДНК. Поскольку рекомбинация возникла в эволюции позже репарации и использует слегка измененную «машину» репарации, можно заключить, что она и произошла от репарации. Скорее всего, на первых этапах, когда еще не было мейоза, она была всего лишь одним из вариантов репарации, предназначенным для «залечивания» самых опасных и тяжелых повреждений ДНК – двуниевых разрывов. Если разорвана одна нить, то разрыв можно залечить, используя вторую нить в качестве матрицы. Если же разорваны две нити, нужно найти гомологичный участок ДНК в другом месте генома, расплести его и использовать как матрицу (Чмуж и др., 2006).

С этой точки зрения становится понятной и концентрация обменов в G-негативных, богатых генами районах хромосом, и кажущаяся избыточность разрывов ДНК на ранних стадиях точного опознавания гомологов, и тот факт, что только малая часть этих разрывов превращается в обмены, а большая – ни к каким обменам не ведет. В ходе репарации необменных связей может происходить исправление потенциальных повреждений в генах.

Все вышеперечисленные правила распределения кроссинговера справедливы для всех исследованных нами видов млекопитающих. Однако виды значительно отличаются друг от друга по общему числу событий рекомбинации на геном и, следовательно, по частоте

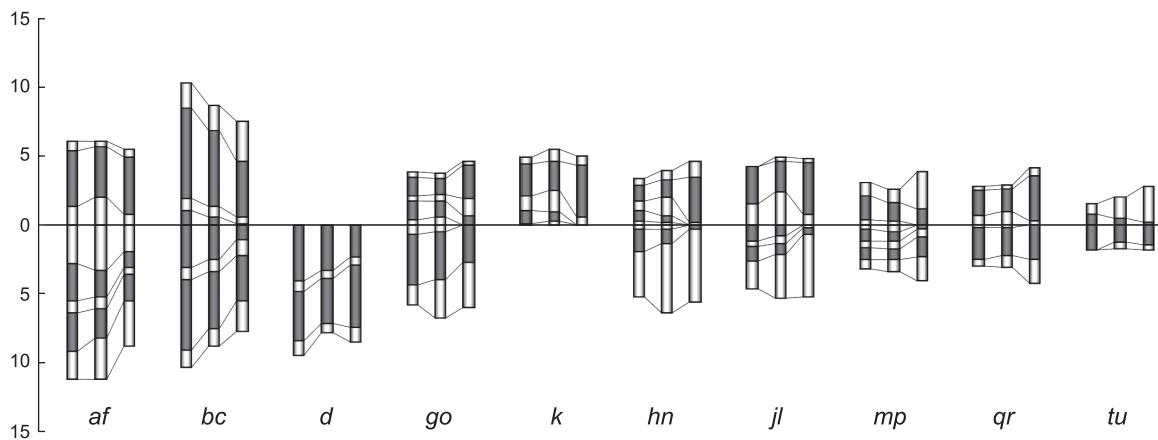


Рис. 4. Относительные размеры G-негативных (светлых) и G-положительных (темных) районов в митотических хромосомах (слева), мейотических хромосомах (в центре) и на рекомбинационных картах (справа) хромосом обыкновенной бурозубки (обозначены буквами).

образования кроссоверов, несмотря на то, что все они имеют примерно одинаковый размер генома (около 3 миллиардов пар оснований). Так, 1сМ рекомбинационной карты кошки и собаки соответствует 1,3 млн п.н. (Бородин и др., 2008). Эта оценка идентична значению, полученному для человека (Sun *et al.*, 2004), и вдвое выше оценок, полученных для мыши – 2,8 млн п.н. (Anderson *et al.*, 1999) и обыкновенной бурозубки – 2,5 млн п.н. (Borodin *et al.*, 2008). Чем обусловлены эти различия и каков их эволюционный смысл?

Как эволюционирует частота рекомбинации

Пожалуй, самым важным параметром, определяющим частоту образования кроссоверов, является число хромосомных плеч, или фундаментальное число (Pardo-Manuel de Villena, Sapienza, 2001). Именно этот параметр задает нижний предел рекомбинации. У человека, кошки и собаки этот показатель в 1,5–2 раза больше, чем у мыши и бурозубки. Хотя для нормального расхождения гомологов достаточно одного обязательного обмена на хромосому, практически каждое плечо хромосомы имеет хотя бы один обмен. Исключение составляют только очень маленькие плечи. Отсюда следует, что Робертсоновские слияния акроцентрических хромосом в метацентрические как правило не приводят к резкому снижению общей частоты рекомбинации. Однако они приводят к существенному перераспределению частот рекомбинации по плечам хромосом. Как показали наши исследования на обыкновенной бурозубке, распределение обменов по плечам у гомозигот по метацентрическим хромосомам более сильно сдвинуто к теломерам, чем у гомозигот по соответствующим акроцентрическим хромосомам (Borodin *et al.*, 2008).

Второй параметр, влияющий на частоту образования кроссоверов, – это интерференция. Чем она слабее, тем больше обменов может возникнуть на единицу длины хромосомы. Мы обнаружили значительные отличия по этому параметру между представителями разных видов млекопитающих.

Частота образования двунитевых разрывов может также сказываться на уровне рекомби-

нации, хотя соотношения между этими двумя величинами не просты и не линейны. На пекарских дрожжах с использованием серии мутаций в гене *spo11*, белковый продукт которого вызывает образование ДНК в профазе мейоза, было показано, что снижение числа разрывов в 3–5 раз не приводило к достоверному снижению выхода кроссоверов (Martini *et al.*, 2006). С другой стороны, было установлено, что введение самцам мышей индуктора двунитевых разрывов цисплатина приводило к достоверному увеличению частоты рекомбинации (Hanneman *et al.*, 1997). Наконец, соотношение долей G-негативных и G-позитивных районов в геноме также может модифицировать частоту рекомбинации.

Было предпринято несколько попыток связать общую частоту рекомбинации с экологией и образом жизни разных видов млекопитающих. Наиболее интересным было тестирование двух гипотез: Red Queen (красной королевы) и Tangled Bank (заросшего берега). Согласно первой гипотезе, уровень рекомбинации должен быть тем больше, чем больше время смены поколений. Если поколения сменяются каждый год, высока вероятность, что дети будут жить в тех же условиях, что и их родители и, следовательно, те же комбинации аллелей будут давать адаптивные преимущества. Если же разрыв между поколениями составляет 10–20 лет, то дети будут жить в несколько ином мире, чем их родители, с иными критериями приспособленности, и новые комбинации аллелей могут оказаться лучше старых. Согласно второй гипотезе, уровень рекомбинации должен быть пропорционален количеству потомков (Ridley, 1995). Чем оно больше, тем больше потомки должны отличаться друг друга по своим фенотипическим признакам, чтобы избежать конкуренции друг с другом. Анализ показал отсутствие корреляции частоты рекомбинации со средним размером помета и очень высокую корреляцию со временем смены поколений (Burt, Bell, 1987). Мы повторили этот анализ с использованием современных данных и получили тот же результат. Межвидовые различия по времени смены поколений описывали более половины различий по частоте рекомбинации ($R^2 = 0,558$, $P < 0,001$, рис. 5).

Млекопитающие, по-видимому, могут оперативно менять частоту рекомбинации, отвечая

на резкие изменения условий существования. В 1970-х гг. Д.К. Беляев начал серию исследований по изучению влияния стресса на генетическую изменчивость (Беляев, 1979). Был проведен анализ эффектов стресса на рекомбинацию. Мыши-самцы, гетерозиготные по нескольким мутациям, маркирующим первую и вторую хромосомы, подвергались иммобилизационному стрессу в течение одной недели. Через 3 недели (когда клетки, подвергнутые стрессу на стадии ранней профазы мейоза, достигали стадии сперматозоидов) самцов скрещивали с самками тестерной линии и учитывали частоту кроссоверных и некроссоверных потомков. Было обнаружено достоверное повышение частоты рекомбинации у стрессированных самцов по сравнению с контрольными (Бородин, Беляев, 1980, Belyaev, Borodin, 1982, Бородин, 1987). Неясно, какой из параметров рекомбинации меняется под действием стресса. Но из того, что мы знаем сегодня о молекулярных механизмах рекомбинации, наиболее вероятными представляются частота образования двунитевых разрывов и сила интерференции, т. е. доля разрывов, репарируемых по кроссоверному и некроссоверному пути.

Другая проблема, которую предстоит решить, лежит в русле основного интереса Д.К. Беляева – доместикиации. Было показано, что домашние животные и культурные растения характеризуются более высокой частотой рекомбинации, чем их дикие сородичи (Burt, Bell, 1987; Ross-Ibañeta, 2004). Неясно, являются ли эти различия непосредственным следствием доместикиации, или подобным эффектом интенсивного отбора по хозяйственно полезным признакам, или тем, что виды с высоким уровнем рекомбинации оказались более способными к доместикиации. Созданная Д.К. Беляевым и Л.Н. Трут уникальная модель доместикиации на серебристо-черных лисцах (Трут, 2007) позволит решить эту проблему в хорошо контролируемом эксперименте.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 01-04-48875 и 04-04-48024), ИНТАС и программ президиума РАН «Происхождение и эволюция жизни на Земле» и «Биоразнообразие

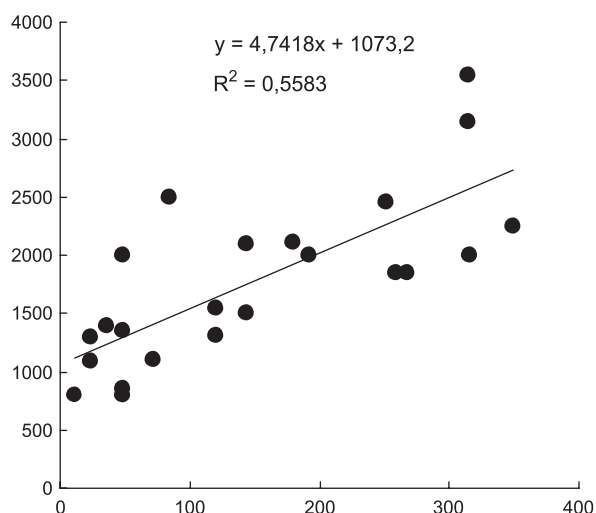


Рис. 5. Зависимость между общей длиной генетической карты (в сантиморганах по оси Y) и временем смены поколений (в месяцах по оси X).

и динамика генофондов». В работе участвовали А.В. Поляков, М.И. Родионова, Т.В. Карамышева и Н.Б. Рубцов, которым мы искренне признательны.

Литература

- Беляев Д.К. Некоторые генетико-эволюционные проблемы стресса и стрессуемости // Вестник АМН СССР. 1979. № 7. С. 9–147.
- Богданов Ю.Ф. Изменчивость и эволюция мейоза // Генетика. 2003. Т. 39. С. 453–473.
- Бородин П.М. Стресс и генетическая изменчивость // Генетика. 1987. Т. 23. С. 1003–1010.
- Бородин П.М., Карамышева Т.В., Рубцов Н.Б. Иммуно-флуоресцентный анализ мейотической рекомбинации и интерференции у домашней кошки // Цитология. 2008. Т. 50. № 1. С. 60–64.
- Бородин П.М., Беляев Д.К. Влияние стресса на частоту кроссинговера во 2-й хромосоме домашней мыши // Докл. АН СССР. 1980. Т. 253. С. 727–729.
- Мэйнард Смит Дж. Эволюция полового размножения. М.: Мир, 1981. 271 с.
- Трут Л.Н. Доместикация животных в историческом процессе и в эксперименте // Информ. вестник ВОГиС. 2007. Т. 11. № 2. С. 273–289.
- Чмуж Е.В., Шестакова Л.А., Волкова В.С., Захаров И.К. Разнообразие механизмов действия и функций ферментативных систем репарации повреждений ДНК у *Drosophila melanogaster* // Генетика. 2006. Т. 42. С. 462–476.
- Anderson L.K., Reeves A., Webb L.M., Ashley T.

- Distribution of crossovers on mouse chromosomes using immunofluorescent localization of MLH1 protein // *Genetics*. 1999. V. 151. P. 1569–1579.
- Barlow A.L., Benson F.E., West S.C., Hulten M.A. Distribution of the Rad51 recombinase in human and mouse spermatocytes // *The EMBO J*. 1997. V. 16. P. 5207–5215.
- Baudat F., Massy B. Regulating double-stranded DNA break repair towards crossover or non-crossover during mammalian meiosis // *Chromosome Res*. 2007. V. 15. № 5. P. 565–577.
- Belyaev D.K., Borodin P.M. The influence of stress on variation and its role in evolution // *Biol. Zentr.-Bl*. 1982. V. 100. P. 705–714.
- Bishop D.K., Zickler D. Early decision; meiotic crossover interference prior to stable strand exchange and synapsis // *Cell*. 2004. V. 117. P. 9–15.
- Borodin P.M., Karamysheva T.V., Belonogova N.M. *et al.* Recombination map of the common shrew, *Sorex araneus* (Eulipotyphla, Mammalia) // *Genetics*. 2008. V. 178. № 2. P. 621–632.
- Burt A. Perspective: sex, recombination, and the efficacy of selection—was Weismann right? // *Evolution*. 2000. V. 54. P. 337–351.
- Burt A., Bell G. Mammalian chiasma frequencies as a test of two theories of recombination // *Nature*. 1987. V. 326. P. 803–805.
- de Boer E., Stam P., Dietrich A.J.J. *et al.* Two levels of interference in mouse meiotic recombination // *Proc. Natl Acad. Sci*. 2006. V. 103. P. 9607–9612.
- Hanneman W.H., Legare M.E., Sweeney S., Schimenti J.C. Cisplatin increases meiotic crossing-over in mice // *Proc. Natl Acad. Sci*. 1997. V. 94. P. 8681–8685.
- Jones G.H., Franklin F.C. Meiotic crossing-over: obligation and interference // *Cell*. 2006. V. 126. P. 246–248.
- Kauppi L., Jeffreys A.J., Keeney S. Where the crossovers are: recombination distributions in mammals // *Nat. Rev. Genet*. 2004. V. 5. P. 413–424.
- Korol A.B. Recombination // *Encyclopedia of Biodiversity*. V. 5. Academic Press. 2001. P. 53–71.
- Martini E., Diaz R.L., Hunter N., Keeney S. Crossover homeostasis in yeast meiosis // *Cell*. 2006. V. 126. P. 285–295.
- McPeck M.S., Speed T.P. Modeling interference in genetic recombination // *Genetics*. 1995. V. 139. P. 1031–1044.
- Pardo-Manuel de Villena F., Sapienza C. Recombination is proportional to the number of chromosome arms in mammals // *Mamm. Genome*. 2001. V. 12. P. 318–322.
- Ridley M. *The Red Queen: Sex and the Evolution of Human Nature*. Penguin, 1995. ix+405 p.
- Roeder G.S. Meiotic chromosomes: it takes two to tango // *Genes Dev*. 1997. V. 11. P. 2600–2621.
- Ross-Ibarra J. The evolution of recombination under domestication: a test of two hypotheses // *Amer. Nat*. 2004. V. 163. P. 105–112.
- Sun F., Oliver-Bonet M., Liehr T. *et al.* Human male recombination maps for individual chromosomes // *Am. J. Hum. Genet*. 2004. V. 74. P. 521–531.
- Zickler D., Kleckner N. Meiotic chromosomes: integrating structure and function // *Annu. Rev. Genet*. 1999. V. 33. P. 603–754.

RECOMBINATION AND EVOLUTION

P.M. Borodin, E.A. Basheva, N.M. Belonogova, A.A. Torgasheva

Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia,
e-mail: borodin@bionet.nsc.ru

Summary

The paper discusses molecular and cellular mechanism of recombination in eukaryotes and their origin from ancestral prokaryote and somatic cell functions of DNA replication and repair; the factor outlining distribution of recombination sites along mammalian chromosomes; and the ways and mechanisms of changes in recombination rate in the course of evolution and domestication.