

## Митохондрии, уровень метаболизма и продолжительность жизни: Сравнение двух субъединиц АТФ-синтазы у млекопитающих

Шиловский Г.А.<sup>1,2,3</sup>, Зверков О.А.<sup>1</sup>, Гордеев К.В.<sup>4</sup>, Хазиев Г.А.<sup>1</sup>, Селиверстов А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, 127051, г. Москва, Б. Каретный пер., д.19, стр.1

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, 119234, г. Москва, ул. Ленинские горы, д.1, стр. 12

<sup>3</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, НИИ Физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, 119992, г. Москва, ул. Ленинские горы, д.1 стр. 40

<sup>4</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, 119234, г. Москва, ул. Ленинские горы, д.1 стр. 73

shilovsky@iitp.ru

**Аннотация.** Различные группы животных могут иметь уникальные энергетические потребности, обусловленные различиями в способах передвижения, условиях местообитания, способами добывания пищи, и, соответственно, различаться по уровню метаболизма. Это в свою очередь, приводит к различиям в силе давления отбора на гены, кодирующие белки, связанные с энергетическим метаболизмом. В работе рассматривали связь аминокислотных замен в митохондриально кодируемых субъединицах АТФ-синтазы (АТР6 и АТР8) с видовой продолжительностью жизни у 1525 видов млекопитающих. Соответствующие гены заметно перекрываются (со сдвигом рамки считывания), что накладывает дополнительные ограничения на изменения участков вблизи С-конца белка АТР6 и N-конца белка АТР8, соответственно. У хоботных, представленных большим числом видов, включая и вымершие (например, мамонтов), N-концевые участки белков АТР6 и АТР8 заметно отличаются от соответствующих участков у всех других видов млекопитающих. В целом, отличия в некоторых позициях наблюдаются у хоботных и высших приматов, для которых характерно высокое значение видовой продолжительности жизни.

**Ключевые слова:** митохондриальные белки, эволюция, продолжительность жизни, биоинформатика.

## 1 Введение

Митохондрии производят аденозинтрифосфат (АТФ) посредством окислительного фосфорилирования для обеспечения энергетических потребностей организма. Различные группы животных с различными способами передвижения имеют уникальные энергетические потребности, обусловленные различиями в способах передвижения, условиями местообитания, способами добывания пищи, и, соответственно, различаются по базальному уровню метаболизма (basal metabolic rate, BMR). Это приводит к различиям в силе давления отбора на гены, кодирующие белки, связанные с энергетическим метаболизмом, и в том числе и на митохондриально кодируемые субъединицы таких белков. Белки АТР6 и АТР8 кодируются в митохондриях и служат субъединицами АТФ-синтазы. Соответствующие гены заметно перекрываются (со сдвигом рамки считывания), что накладывает дополнительные ограничения на изменения участков вблизи С-конца белка АТР6 и N-конца белка АТР8, соответственно. Некоторые из этих белков были сравнительно хорошо изучены ранее на основе небольшого числа видов [1]. В частности, рассматривалась связь аминокислотных замен с изменением значения the basal metabolic rate (BMR). В частности, высокие значения BMR характерны для хоботных, человека и человекообразных обезьян, некоторых копытных. Однако два коротких белка АТР6 и АТР8 остаются менее изученными. У человека в белке АТР6 шесть трансмембранных спиралей расположены в позициях белка 5–27, 67–89, 98–117, 132–151, 164–186, 191–222, а в белке АТР8 одна трансмембранная спираль расположена в позициях 8–24 (без учёта делеций на выравнивании). Известно, что мутации в соответствующих генах у человека связаны с различными заболеваниями, среди которых синдром Лея, невропатия, атаксия и пигментный ретинит.

## 2 Результаты

Мы рассмотрели 1525 видов млекопитающих, белки которых доступны в RefSeq 215. Этот список включает также некоторые вымершие виды, для которых известны белки, кодируемые в митохондриях. В дальнейшем мы ссылаемся на позиции множественного выравнивания белков, выполненных методом MAFFT в режиме E-INS-i [2; 3]. Трибы Pteromyini (летяги) и Sciurini (древесные белки), два близкородственных таксона семейства Sciuridae, демонстрируют различные способы передвижения, энергетические потребности [4]. Мы проанализировали 13 последовательностей митохондриальных геномов видов, принадлежащих к трибе Pteromyini, и 117 последовательностей видов, принадлежащих к трибе Sciurini. Филогенетический анализ показал, что Pteromyini и Sciurini образуют сестринские отношения внутри семейства Sciuridae. Среди 13 PCG ген АТР8 продемонстрировал самые высокие значения dN/dS, в то время как COX1 – самые низкие. Значения отношения фонового отбора ( $\omega_2$ ) для шести генов (ND1, ND2, ND4, АТР6, ND5 и COX3) у Pteromyini были ниже значений отношения переднего отбора ( $\omega_0$ ), наблюдаемых у Sciurini. Анализ RELAX показал, что гены CYTB, ND4,

АТР6 и COX3 подверглись усилению отбора. Анализ BUSTED выявил более сильные признаки диверсифицирующего отбора в СУТВ и АТР6, подчеркивая изменения аминокислот. MEME выявил эпизодический диверсифицирующий отбор на определенных участках среди восьми PCG. Эти результаты выявили различное селективное давление на PCG у белок-летяг и древесных белок. У хоботных (Proboscidea) N-концевые участки обоих белков АТР6 и АТР8 заметно отличаются от соответствующих участков у всех других видов млекопитающих. При этом хоботные представлены большим числом видов, включая вымершие виды: *Elephas antiquus*, *E. maximus*, *Loxodonta africana*, *L. cyclotis*, *Mammuth americanum*, *Mammuthus columbi*, *M. primigenius*.

### 3 Выводы

В целом отличия в некоторых позициях наблюдаются у хоботных и некоторых групп приматов, для которых характерно высокое значение BMR. На диаграммах Logo эти позиции легко выделяются. Приведём несколько примеров. В белке АТР6:

- В позиции 3 обычно глутаминовая кислота Е (включая всех хоботных, всех Tarsiiformes и большинства Lemuriformes), но у многих приматов в этом месте присутствует глутамин Q.
- В позиции 17 обычно глицин G, но у некоторых приматов - аспарагин N.
- В позиции 208 обычно аланин А, но у большинства широконосых обезьян (Platyrrhini) - глицин G.
- В позиции 227 обычно аспарагиновая кислота D, но у некоторых приматов - аспарагин N.

В белке АТР8:

- В позиции 5 обычно находится аспарагиновая кислота D, но у человека, человекообразных и многих мартышковых - аспарагин N, а у некоторых видов с низким значением BMR здесь присутствует глутаминовая кислота Е.
- В позиции 68 обычно расположен тирозин Y, но у человека, человекообразных и многих мартышковых - цистеин С, причём цистеин является наиболее редкой из аминокислот в белках, кодируемых в митохондриях.

С другой стороны, белок АТР8 у голого землекопа (*Heterocephalus glaber*) оказался в целом гораздо больше похож на ортолог у домового мышца *Mus musculus*, чем на ортолог у человека (по проценту идентичности на парном выравнивании). При этом голый землекоп имеет высокое значение LQ. Это подтверждает, что АТФ-синтаза слабо связана с продолжительностью жизни или значением коэффициента долголетия (longevity quotient, LQ).

Отметим, что после завершения трансляции могут происходить изменения в белках, которые приведут к замене аспарагиновой кислоты на аспарагин или замене глутаминовой кислоты на глутамин и обратно. Поэтому часто встречающиеся замены аминокислот D-N и E-Q можно рассматривать особо. Но замены

глицина на аспарагин, аланина на глицин (в составе АТР6) или тирозина на цистеин (в составе АТР8) выглядят весьма необычно.

**Финансирование (Acknowledgements)** Работа выполнена в рамках государственного задания ИППИ РАН, утвержденного Минобрнауки России.

## Список литературы

1. Author, F.: Article title. *Journal* 2(5), 99–110 (2016). da Fonseca, R.R., Johnson, W.E., O'Brien, S.J., Ramos, M.J., Antunes, A.: The adaptive evolution of the mammalian mitochondrial genome. *BMC Genomics*, 9, 119 (2008). <https://doi.org/10.1186/1471-2164-9-119>
2. Katoh, K., Rozewicki, J., Yamada, K.D.: MAFFT online service: multiple sequence alignment, interactive sequence choice and visualization. *Briefings in Bioinformatics* 20(4), 1160-1166 (2019) <https://doi.org/10.1093/bib/bbx108>.
3. Rozewicki, J., Li S., Amada K.M., Standley D.M., Katoh K.: MAFFT-DASH: integrated protein sequence and structural alignment. *Nucleic Acids Research* 47, 5-10 (2019) <https://doi.org/10.1093/nar/gkz342>.
4. Tu, F., Qiao, Y., Zhao, W., Wu, T.: Comparative selective pressure analysis on mitochondrial protein-coding genes in flying squirrels (*Pteromyini*) and tree squirrels (*Sciurini*). *Mitochondrial DNA A DNA Mapp. Seq. Anal.* 35(3-4), 75-83 (2025) doi: 10.1080/24701394.2024.2416179.