

Связь видовой продолжительности жизни с эволюцией гена *Fbxl21*

О.А. Зверков¹, Г.А. Шиловский², А.В. Селиверстов¹, В.А. Любецкий¹

¹ Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук,

² Биологический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

lyubetsk@iitp.ru

Биоритмы имеют важное адаптивное значение. Нарушение регуляции циркадных ритмов – одно из характерных возрастных расстройств. Мы показали, что ген *Fbxl21*, участвующий в регуляции циркадных ритмов, тесно связан с видовой продолжительностью жизни (ПЖ). Также рассмотрена эволюция соответствующего белка. Мы показали, что среди генов, ответственных за стабильность основных регуляторов циркадных биоритмов, в ходе эволюции ген *Fbxl21* и белок Fbxl21 подвержены наибольшему изменению.

Величина dN/dS вычислялась для гена, содержащегося в некотором виде, относительно ортогологичного гена в другом виде как отношение несинонимичных к синонимичным заменам нуклеотидов в кодирующей области. Относительная скорость накопления замен в гене вычисляется как медиана m отношений dN/dS по всем другим видам. У Euarchontoglires (включающих грызунообразных и эуархонтов) для гена *Fbxl3* интервал изменения величины m гораздо меньше, чем для гена *Fbxl21*, т.е. последний гораздо чувствительнее к изменению ПЖ и массы тела, чем его паралог *Fbxl3*. Ген *Fbxw11* наиболее консервативный и соответственно его интервал изменения m очень узкий. Все три упомянутых гена участвуют в регуляции циркадных ритмов [1]. В случае псевдогенизации m формально принимает наибольшее возможное значение. В том же надотряде рассматривались зависимости (существование тренда и его вид) между m и ПЖ (или типичной массой тела взрослого представителя вида, которая приводится в базе данных AnAge). Лишь для *Fbxl21* и в меньшей степени для *Fbxl3* и *Fbxw11* наблюдаются высокие значения коэффициента детерминации таких зависимостей. Для ПЖ они были линейными, а для массы – экспоненциальными; в обоих случаях с небольшими значениями главных параметров. Диаграммы рассеяния (рис. 1) для гена *Fbxl21* и его паралога *Fbxl3* у Euarchontoglires показывают, что в целом ПЖ, как и масса взрослого животного (на диаграммах отложен логарифм массы), растут с увеличением медианы. Сходные

зависимости этих величин наблюдаются в надотряде Afrotheria. Напротив, в отряде китопарнокопытных (в составе надотряда Laurasiatheria) зависимость отсутствует (рис. 2). Таким образом, у белка *Fbxl21* в надотряде Laurasiatheria преобладает стабилизирующий отбор, а в надотряде Euarchontoglires – положительный отбор.

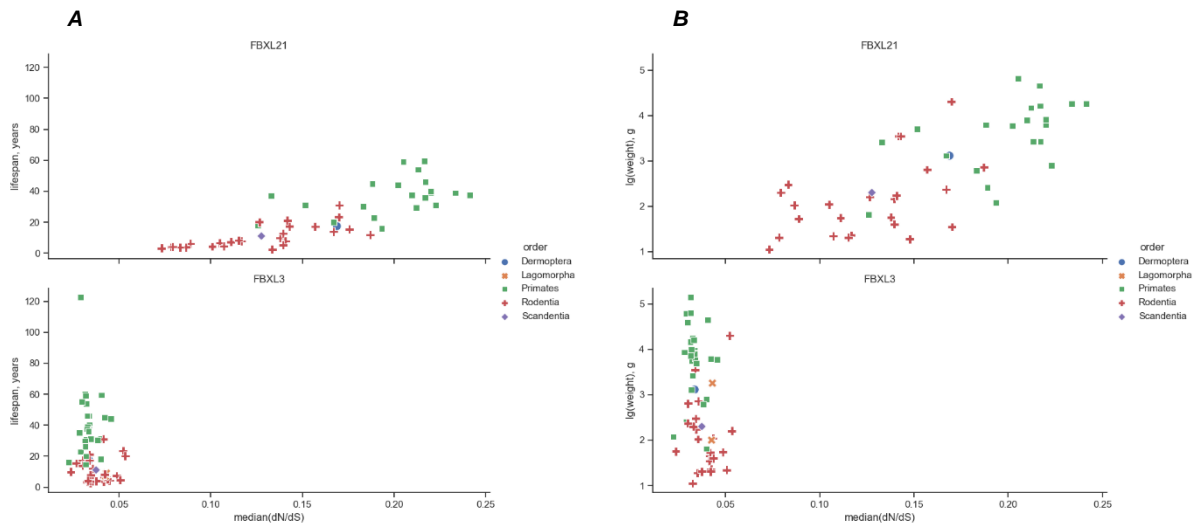


Рис. 1. Диаграммы рассеяния для генов *Fbxl21* и *Fbxl3* у Euarchontoglires; по оси абсцисс – медиана m , по оси ординат – ПЖ в годах (A) и десятичный логарифм массы тела взрослого животного в граммах (B).

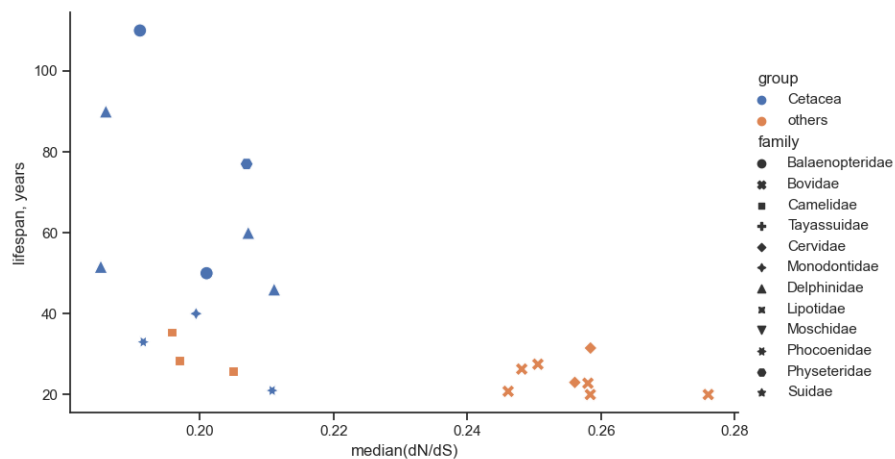


Рис. 2. Диаграмма рассеяния для генов *Fbxl21* у китопарнокопытных (из Laurasiatheria); по оси абсцисс отложены значения медианы m , по оси ординат – ПЖ в годах.

У некоторых видов с высокой ПЖ, включая человека, гориллу и слона *Loxodonta africana*, ген *Fbxl21* стал псевдогеном, а у ламантина *Trichechus manatus* (Afrotheria, Sirenia) произошла замена в Сгу-связывающем домене, которая, по-видимому, существенно меняет свойства белка.

Рассмотрено выравнивание белка Fbxl21 у 146 видов млекопитающих. Из 54 позиций Сгу-связывающего домена лишь 12 абсолютно консервативны. В ещё 12 позициях у Euarchontoglires наблюдается полное совпадение с консенсусом. У Laurasiatheria таких позиций 8, и они почти не совпадают с таковыми у Euarchontoglires.

В наименее консервативной позиции Сгу-связывающего домена аспарагин встречается лишь у 56 из 146 видов, но зато он наблюдается у большинства из этих 56 видов с высоким значением ПЖ, в то время как оставшиеся 90 видов имеют маленькое значение ПЖ (точнее, маленький коэффициент долголетия LQ). Эти 56 видов включают бобра *Castor canadensis*, голого землекопа *Heterocephalus glaber*, галилейского слепыша *Nannospalax galili*, полосатого суслика *Ictidomys tridecemlineatus*, сурка *Marmota spp.*, шерстокрыла *Galeopterus variegatus*, мартышковых и человекообразных обезьян (кроме человека и гориллы, у которых ген *Fbxl21* псевдогенезировался), большинство китообразных (кроме кашалота *Physeter catodon*).

Ген *Fbxl21* отсутствует или псевдогенезировался у Metatheria и Prototheria. Среди плацентарных млекопитающих белок Fbxl21 отсутствует у многих видов, включая человека, гориллу, кролика *Oryctolagus cuniculus*, зайца-беляка *Lepus timidus*, саванного слона *Loxodonta africana*, девятипоясного броненосца *Dasypus novemcinctus*. Хотя у некоторых видов аннотации, приведённые в RefSeq, содержат в качестве Fbxl21 белки низкого качества, кодирующая область этих белков прерывается стоп-кодоном. Например, так обстоит дело у тюленя *Neomonachus schauinslandi* (Laurasiatheria, Phocidae), кодирующая область которого содержит стоп-кодон в Сгу-связывающем домене.

У того же ламантина уникальный цистеин С364У заменён на тирозин. У модельного организма эта мутация в паралоге Fbxl3 приводит к изменению периода биоритмов. Нами у зайца-беляка предсказан псевдоген, содержащий стоп-кодона, который соответствует у человека псевдогену *FBXL21P*; у гориллы *Gorilla gorilla* предсказан псевдо-

ген, который соответствует у человека тому же псевдогену и отмечен как ENSGGOG00000014124 (в Ensembl) и как белок низкого качества XP_004042594 (в RefSeq). Для систематического компьютерного поиска потерянных и псевдогенезированных генов нами применялись оригинальные методы, изложенные в [2, 3], которые основаны на рассмотрении ортологичности генов, находящихся в окрестности данного локуса. Например, у также найденного нашим методом псевдогена *FBXL21P* человека на той же хромосоме рядом с ним расположены консервативные гены *IL9* и *LECT2*. Ген *LECT2* расположен на комплементарной цепи ДНК и накладывается на *FBXL21P*, и у многих плацентарных млекопитающих гены *IL9* и *LECT2* синтеничны. В нашем методе гены *IL9* и *LECT2* свидетельствуют о локусе *FBXL21P*, который не может быть геном. Вычисления выполнялись с использованием суперкомпьютеров Межведомственного суперкомпьютерного центра Российской академии наук (МСЦ РАН).

1. G.A. Shilovsky *et al.* (2021) A crosstalk between the biorhythms and gatekeepers of longevity: dual role of glycogen synthase kinase-3, *Biochemistry (Moscow)*, 86:433–448. doi: 10.1134/S0006297921040052
2. L.I. Rubanov *et al.* (2019) Screening for mouse genes lost in mammals with long lifespans, *BioData Mining*, 12:20. doi: 10.1186/s13040-019-0208-x
3. L.I. Rubanov *et al.* (2020) Protein-coding genes in Euarchontoglires with pseudogene homologs in humans, *Life*, 10:192. doi: 10.3390/life10090192