

575.825.2; 577.29; 591.16

# Молекулярные механизмы несовместимости гамет беспозвоночных

А. А. Лобов<sup>1,2\*</sup>, А. Л. Мальцева<sup>1</sup>, Н. А. Михайлова<sup>3</sup>, А. И. Гранович<sup>1</sup><sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра зоологии беспозвоночных, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9<sup>2</sup>Институт цитологии РАН, лаборатория регенеративной биомедицины, 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий просп., 4<sup>3</sup>Институт цитологии РАН, центр клеточных технологий, 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий просп., 4

E-mail: arsenylobov@gmail.com

Поступила в редакцию 03.06.2019

Принята к печати 09.09.2019

DOI: 10.32607/20758251-2019-11-3-4-15

**РЕФЕРАТ** Процесс оплодотворения (слияние гамет с образованием зиготы) регулируется при участии парных молекул, обеспечивающих распознавание гамет на ключевых этапах их взаимодействия, таких, как привлечение сперматозоида аттрактантами яйцеклетки, разрушение вителлиновой оболочки акросомными белками сперматозоида и др. Несовместимость гамет – это один из механизмов репродуктивной изоляции. Несовместимость гамет основана на видоспецифичности молекул взаимодействия гамет и проявляется в нарушении распознавания гетероспецифичных гамет при оплодотворении. Хотя несовместимость гамет может проявляться у любых организмов, размножающихся половым путем, известно сравнительно мало модельных систем для ее изучения. Взаимодействия гамет у представителей разных таксонов основаны на сходных процессах, однако в них могут участвовать негомологичные молекулы. Как и в случае белков иммунитета, при изучении белков распознавания гамет, практически во всех группах животных обнаруживали новые семейства белков, многие из которых вовлечены в молекулярные механизмы несовместимости гамет, что отражает многократные эволюционные пути ее становления/поддержания. Несовместимость гамет может реализовываться на любом этапе оплодотворения и проявляться на разных таксономических уровнях – от полной несовместимости у близких видов до частичной несовместимости у животных разных классов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** белки взаимодействия гамет, беспозвоночные, видообразование, несовместимость гамет, репродуктивная изоляция.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** GRM/P – молекулы/белки взаимодействия гамет (Gamete Recognition Molecules/Proteins); GI – несовместимость гамет (Gametic Isolation); AR – акросомная реакция (Acrosome Reaction); FCC – скрытый выбор самки (Female Cryptic Choice); SC – спермальная конкуренция (Sperm Competition); RI – репродуктивная изоляция (Reproductive Isolation); PCPZ – посткопулятивная презиготическая репродуктивная изоляция (Post-Copulatory PreZygotic reproductive barriers).

## ВВЕДЕНИЕ

В основе современных трактовок идентичности видов лежат представления о единстве генетического состава их популяций [1–3]. Гипотезы, описывающие механизмы видообразования (микроэволюции), обращаются к потенциальным способам подразделения вида на относительно или полностью репродуктивно обособленные группировки [3]. Репродуктивная изоляция (RI) – необходимый этап видообразования, но одновременно с этим и ключевой критерий вида [1–3].

RI поддерживается пре- и постзиготическими механизмами, действующими на стадиях до и после формирования зиготы [3]. Их биологическая роль различна: на ранних этапах видообразования формируются и функционируют презиготические репродуктивные барьеры, на более поздних – постзиготические [4–7]. Например, для формирования постзиготической RI между близкими видами птиц понадобилось не менее 22 миллионов лет дивергенции [3]. При этом презиготические репродуктивные барьеры между видами рода *Drosophila* могут

сформироваться менее чем за 10 поколений [8]. Один из таких потенциально быстро формирующихся презиготических барьеров – несовместимость гамет (GI) [3].

GI основана на взаимодействии высокоспециализированных молекул распознавания гамет (GRM). Белки взаимодействия гамет (GRP) экспрессируются в тканях репродуктивной системы и, как правило, не вовлечены в выполнение других функций [9, 10].

Даже единичные аминокислотные замены в GRP влияют на эффективность и/или видоспецифичность взаимодействия гамет [9, 10]. Например, считается, что в акросомном белке биндине морских ежей всего 10 аминокислотных замен достаточно для возникновения RI между двумя формирующимися видами [11]. В то же время структура GRP меняется под действием естественного отбора, делающего адаптивным высокий уровень полиморфизма GRP, и наравне с белками иммунитета они становятся одним из наиболее быстро эволюционирующих признаков [9–20].

Проблема изучения отдельных механизмов RI успешно решается на молекулярном уровне. В постгеномную эру появляются новые методические возможности изучения генома и протеома большого количества организмов, однако многие белки, вовлеченные в RI, представляют новые семейства, а биоинформатические возможности не позволяют адекватно предсказать их вторичные структуры и/или функции.

Среди модельных объектов, позволяющих изучать GI у видов с внешним оплодотворением, можно назвать морских ежей, а также морских моллюсков рода *Halotis* [9, 10]. У других беспозвоночных, о которых речь пойдет ниже, исследованы отдельные этапы взаимодействия гамет. Не обнаружено ни одного молекулярного посредника взаимодействия гамет у представителей многих крупных таксонов беспозвоночных. Например, описанный нами параспермальный белок LOSP стал первым идентифицированным потенциальным GRP ценогастропод [21, 22].

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГАМЕТ

В основе несовместимости гамет лежат изменения структуры молекул, обеспечивающих их специфичное взаимодействие. Распознавание гамет у различных организмов феноменологически протекает одинаково (за рядом исключений, например, нематод) и включает пять стадий (рис. 1, на примере морского ежа) [9, 23].

#### Стадия 1: привлечение сперматозоида (этапы 0–1)

На начальном этапе этой стадии происходит переход от спонтанного движения сперматозоида, как правило, по траектории широкой петли без прямолиней-

ных участков (рис. 1, 0) к «включению программы» привлечения сперматозоида (рис. 1, 1; [24]): действие аттрактанта яйцеклетки приводит к появлению прямолинейных участков в движении сперматозоида, чередующихся с резкими петлевидными разворотами [24]. Этот паттерн движения показан для сперматозоидов многих филогенетически удаленных групп, например, иглокожих, хитонов [25], книдарий [25, 26], полихеты *Arenicola marina* [27].

Общий паттерн движения объясняется сходными молекулярными механизмами, подробно изученными у морских ежей *Strongylocentrotus purpuratus* (рис. 2) [28].

Аттрактант яйцеклетки морских ежей (сперакт) активирует рецептор семейства гуанилатциклаза на мембране сперматозоида, что приводит к появлению cGMP, открывающему cGMP-зависимые калиевые каналы (Sp-tetraKCNG). Открытие этих каналов вызывает гиперполяризацию мембраны и активацию каскада, обеспечивающего колебания концентрации ионов кальция [28]. Колебательный характер сигнала формирует чередование отдельных фаз движения сперматозоида: при низких концентрациях  $Ca^{2+}$  сперматозоид движется прямолинейно, а при высоких совершает петлевой разворот [29].

Структура хемоаттрактантов яйцеклетки у всех изученных групп уникальна (таблица) [30–41].

Вероятно, разные системы привлечения сперматозоида сформировались независимо на основе базового механизма подвижности сперматозоида [42].

#### Стадия 2-3: акросомная реакция и разрушение оболочки яйцеклетки (этапы 2–4)

Ключевой этап оплодотворения – прохождение сперматозоидом оболочек яйцеклетки за счет действия акросомных белков. Эти специализированные белки находятся в акросоме – везикуле в апикальной части клетки [43]. Сперматозоиды большинства животных имеют относительно крупную акросому, однако, она может быть и небольшой, как, например, у филиформных сперматозоидов моллюсков рода *Littorina* или насекомых рода *Lepisma* [44, 45].

Акросомные белки высвобождаются при экзоцитозе акросомы в ходе акросомной реакции (AR; этап 2). AR запускается взаимодействием специфических рецепторов сперматозоида с оболочкой яйцеклетки. У многих животных, например морских ежей, происходят pH-зависимая полимеризация актина и образование актинового филамента (рис. 1, 3–4) [46, 47].

Молекулярные основы этих процессов изучены только у иглокожих, но, вероятно, они различаются у разных групп беспозвоночных. Например, у представителей вторичноротых – морских ежей и млекопитающих – эти процессы происходят по-разному.

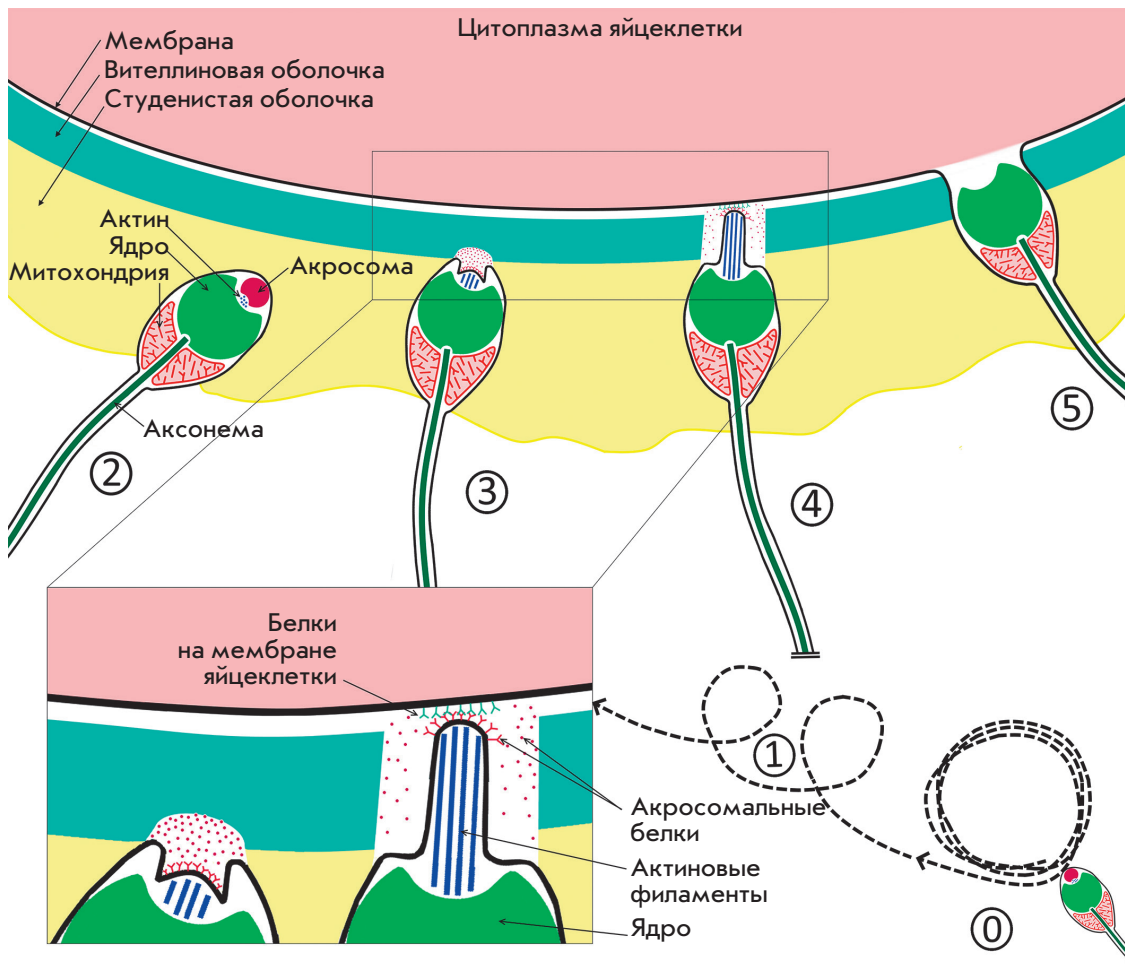


Рис. 1. Этапы взаимодействия гамет морских ежей. Цифрами обозначены последовательные этапы, расшифровка стадий приведена в тексте

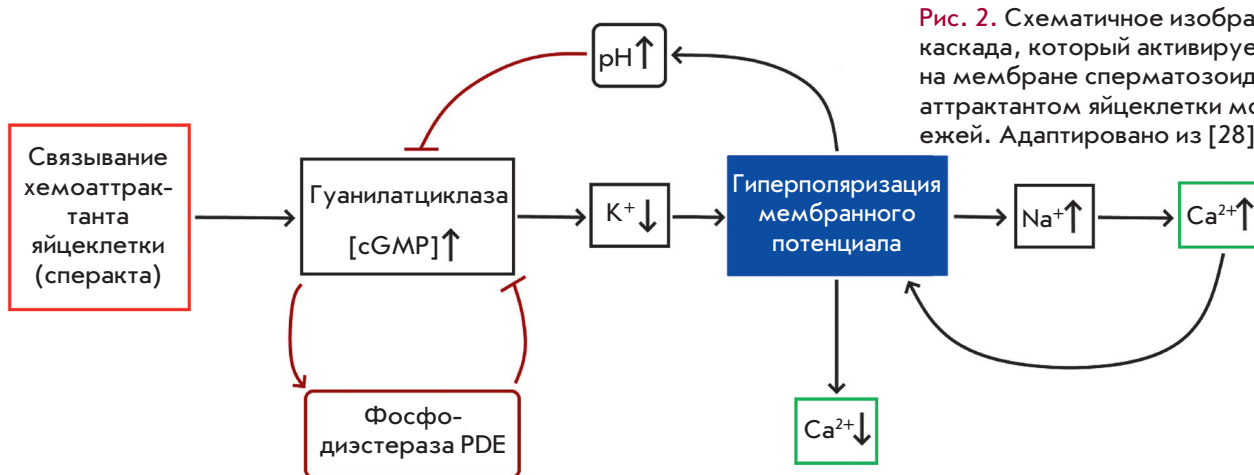


Рис. 2. Схематичное изображение каскада, который активируется на мембране сперматозоида хемоаттрактантом яйцеклетки морских ежей. Адаптировано из [28]

AR индуцируют различные классы молекул: сульфатированные полисахариды и ZP3-гликопротеины соответственно [46, 48]. Как следствие, за рецепцию этих соединений отвечают негомологичные белки: у морских ежей рецептором выступает мембран-

ный гликопротеин массой 210 кДа (REJ), а у мыши – PKDREJ и бета-галактозилтрансфераза [46, 48].

У человека акросомная реакция может индуцироваться не только гликопротеином ZP3, но также ZP1 и ZP4, и, по-видимому, включает дополнительные

Список хемоаттрактантов яйцеклетки, обнаруженных у беспозвоночных и протистов

Группа	Вид	Хемоаттрактант	Ссылка
Cnidaria	<i>Montipora digitata</i> ; <i>Lobophytum crassum</i>	Ненасыщенные жирные спирты; макроциклические дитерпеновые спирты	[30, 31]
Echinodermata		Пептиды	[32, 33]
Mollusca	<i>Octopus vulgaris</i> ; <i>Sepia officinalis</i>		[34, 35]
	<i>Haliotis</i>	L-триптофан	[36]
Ascidia	<i>Ciona intestinalis</i>	Сульфатированные стероиды	[37]
Nematoda	<i>Caenorhabditis elegans</i>	Полиненасыщенные жирные спирты (PUFAs)	[38]
Бурые водоросли	<i>Fucus vesiculosus</i>	Ненасыщенные углеводороды (фукосерратины)	[39, 40]
Инфузории	<i>Euplotes</i>	Белки	[41]

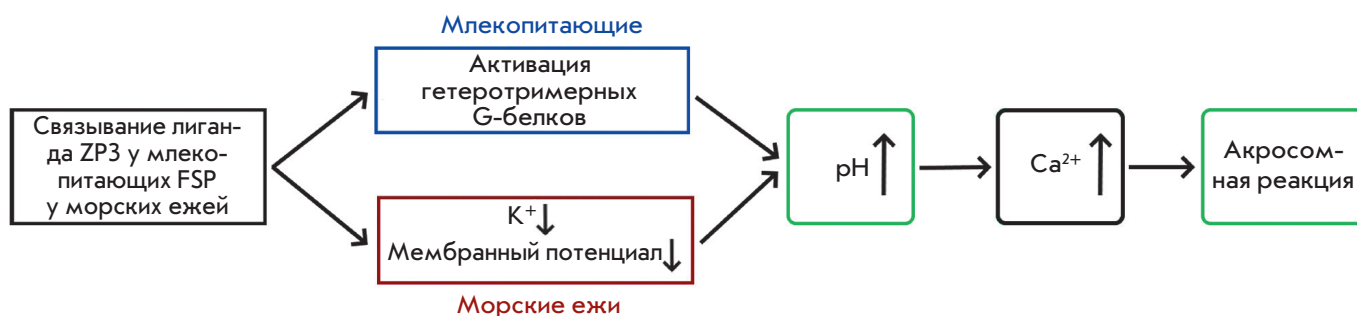


Рис. 3. Схематическое изображение каскадов, индуцирующих акросомную реакцию у сперматозоидов морских ежей и млекопитающих. Адаптировано из [48]

рецепторы [49]. В отличие от активации AR по пути ZP3, активация через ZP1 и ZP4 не задействует сигнальные каскады, связанные с G-белками, и активирует потенциал-зависимые кальциевые каналы не только T-, но и L-типа [49]. Таким образом, у млекопитающих существуют значительные различия в сигнальных каскадах, индуцирующих AR и, по-видимому, несколько независимых путей ее активации.

В то же время сигнальные каскады, приводящие к индукции AR, принципиально сходны (рис. 3) [48]. В обоих случаях разные классы рецепторов приводят к открытию кальциевых каналов и каналов, вызывающих локальное повышение pH. Эти факторы активируют фосфолипазу C. Появление IP3 приводит к высвобождению внутриклеточного кальция и открытию кальциевых каналов, регулируемых высвобождением Ca<sup>2+</sup> (SOC), и к индукции AR.

Дальнейший ход оплодотворения определяется активностью акросомных белков. В изученных группах организмов эти белки не гомологичны, но при этом они четко подразделяются на три функциональные группы.

(1) Компоненты, разрушающие оболочки яйцеклетки. Чаще всего они представлены протеазами или другими ферментами [9, 10, 50]. В то же время

нарушение целостности оболочек яйцеклетки возможно и без разрыва ковалентных связей.

У моллюсков рода *Haliotis* в акросоме содержится белок лизин с молекулярной массой 16 кДа, разрушающий оболочку яйцеклеток галиотид по неэнзиматическому механизму. Лизин содержит пять альфа-спиралей, образующих две поверхности: с одной стороны гидрофобную, с другой – катионную. Он существует в виде димеров, нековалентно связанных за счет гидрофобных поверхностей. Катионная поверхность выставлена наружу димера и отвечает за взаимодействие с VERL.

Вителлиновая оболочка галиотид состоит из плотных волокон, включающих от 6 до 10 молекул гликопротеинов VERL, ее структура стабилизируется водородными связями между VERL. Взаимодействие димера лизина со специализированными повторами VERL приводит к тому, что лизин мономеризуется и связывается с VERL. Это специфичное распознавание VERL и лизина приводит к замещению водородных связей между молекулами VERL и локальному разрушению оболочки яйцеклетки [51–53].

(2) Компоненты, обеспечивающие адгезию сперматозоида к оболочке яйцеклетки. Первым акросомным белком с такой функцией стал биндин, обнаруженный в гаметах морских ежей [13]. Размер зрело-

го биндина у разных видов ежей составляет от 193 до 418 аминокислот, и он состоит из консервативного коря из 55 аминокислот, вовлеченного в слияние гамет (стадия 4) и двух фланкирующих участков, ответственных за видоспецифичную адгезию к оболочкам яйцеклетки [13]. Аналогичные по функции, но не гомологичные белки обнаружены у эхиуриды *Urechis* sp. [54]. У устриц эту функцию выполняют пять высокоомологичных лектинов [55].

(3) Компоненты, влияющие на физиологию яйцеклетки. Например, акросомные белки М3, М6 и М7 двустворчатых моллюсков рода *Mytilus* индуцируют окончание мейоза яйцеклетки [56], а биндин эхиуриды *Urechis* sp. активирует яйцеклетку [54].

#### Стадия 4: слияние мембран (этап 5)

После локального разрушения внешних оболочек яйцеклетки происходит сближение и слияние мембран взаимодействующих гамет. Сам по себе липидный состав мембран, особенно количество холестерина [57], может влиять на процесс их слияния [58]. Однако ключевую роль играют специализированные белки. Предполагается, что у эукариот в слиянии гамет участвует НАР2 – гомолог вирусного белка слияния II класса (class II fusion proteins) [59]. Экспериментально показано его участие в слиянии гамет у актинии *Nematostella vectensis* [60], цветковых растений рода *Arabidopsis* [61], протистов *Chlamydomonas*, *Tetrahymena* и *Plasmodium* [62, 63]; а ортологичный ген белка НАР2 обнаружен в геномах практически всех многоклеточных животных [64]. Существуют данные об участии и группоспецифичных белков, например, уже упомянутого биндина морских ежей [65–67].

Взаимодействия гамет основаны на консервативных процессах, контролируемых вторичными мессенджерами, в первую очередь, ионами кальция. Однако в ходе эволюции отдельных таксонов эти процессы многократно усложнились; у филогенетически удаленных групп в них вовлекается большое количество неомологичных белков.

#### Механизмы несовместимости гамет беспозвоночных с наружным оплодотворением

Детально GI изучена на модели близких видов морских ежей. У других же видов исследования проведены лишь на отдельных стадиях, однако ни в одной из моделей пока не удалось выявить причины реализации GI на конкретных этапах распознавания гамет.

**Пептидные хемоаттрактанты** (рис. 1, 0–1) морских ежей зачастую имеют видоспецифичные различия в аминокислотной последовательности [68]. Видоспецифичность привлечения сперматозоида

подтверждают и экспериментальные данные, полученные на 17 видах из нескольких родов морских ежей [69]. Например, хемоаттрактант *Arbacia punctulata* не оказывает действия на сперматозоиды *S. purpuratus* или *Lytechinu spictus* [70–72].

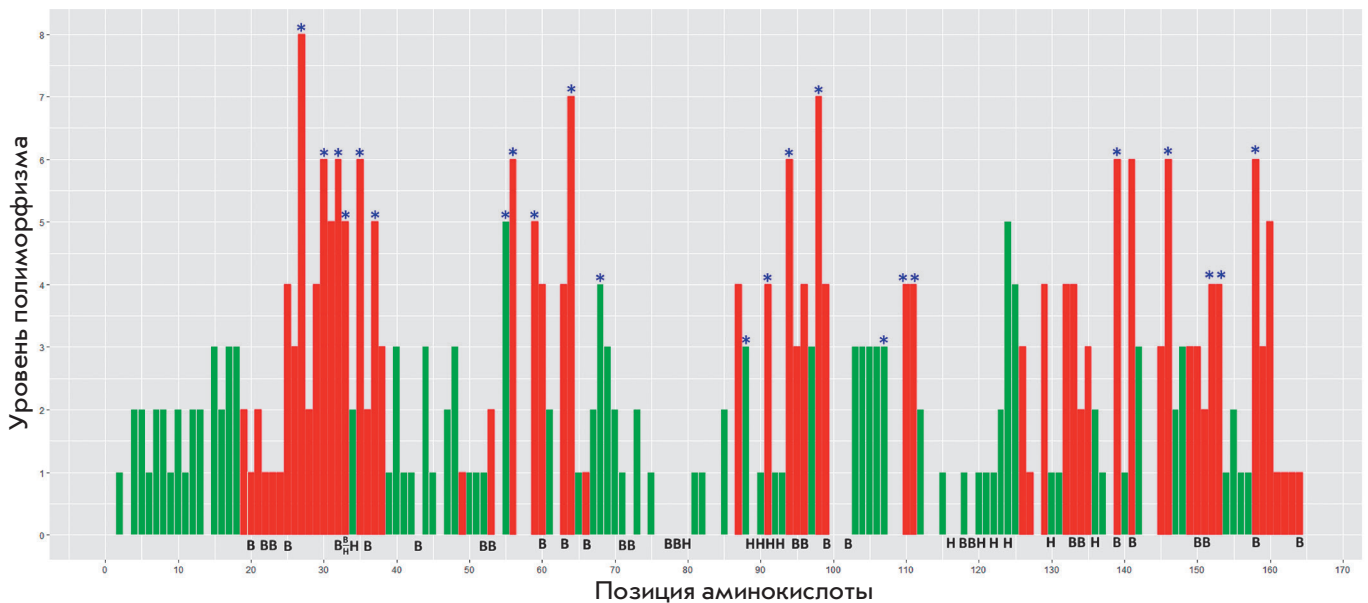
Аналогичный феномен наблюдали у нескольких видов голотурий рода *Bohadschia* и 22 видов офиур [73]. Однако существует и целый ряд примеров с не видоспецифичным действием хемоаттрактантов. У ряда голотурий (например, *Cucumaria piperata*) сперматозоиды реагируют не только на аттрактанты яйцеклеток близких видов, но даже на яйцеклетки морских звезд [74, 75]. У иглокожих специфичность привлечения сперматозоидов варьирует от видового уровня до отсутствия специфичности внутри класса и пока нам не известно, чем вызваны наблюдаемые различия.

Полные экстракты тканей репродуктивной системы двустворчатых моллюсков *Dreissena polymorpha* и *D. bugensis* могут привлекать как гомо-, так и гетероспецифичные сперматозоиды. Заметим, что для привлечения гетероспецифичных гамет концентрация аттрактанта должна быть в 100 раз выше [75]. Аналогичная ситуация характерна и для актиний рода *Montipora*: эксперименты с тремя искусственно синтезированными аналогами хемоаттрактантов показали, что сперматозоиды разных видов по-разному реагируют на различные соотношения этих веществ [30]. Наконец, известны случаи, когда химическая структура аттрактанта яйцеклетки не различается между изучаемыми группами, так как участвует в основополагающих физиологических процессах. Таков, например, L-триптофан (хемоаттрактант галиотид), высвобождаемый в неизменном виде [36].

**Индукция AR** (рис. 1, 2–3) морских ежей, по всей видимости, видоспецифична. Это обеспечивается различиями в положении и количестве сульфатных группировок в полисахаридной цепи сульфатированных полисахаридов оболочки яйцеклетки [15].

У морских звезд видоспецифичность индукции AR проявляется лишь на уровне подсемейств, например, между видами родов *Asterias* и *Aphelasterias* (подсем. *Asteriinae*), *Distolasterias* (подсем. *Coscinasteriinae*) и *Asterina* (сем. *Asterinidae*) [76]. Кроме того, AR может активироваться множеством неспецифических воздействий, например, механическим контактом с предметным стеклом.

Ферментативное **разрушение оболочки яйцеклетки** (рис. 1, 4) морских ежей, по-видимому, носит не видоспецифичный характер [77]. В то же время считается, что в большинстве случаев при скрещивании



**Рис. 4.** Диаграмма, показывающая вариабельность первичной структуры белка лизина. В анализ включены последовательности лизина 25 видов моллюсков из двух семейств (*Trochidae* и *Haliotidae* [53]). По оси X – позиция аминокислоты в порядке расположения в молекуле; по оси Y – число зарегистрированных замен; сайты радикальных замен (замены гидрофобной аминокислоты на гидрофильную, катионной на анионную или делеции) обозначены красным; \* – сайты, находящиеся под действием позитивного отбора. Н – гидрофобные аминокислоты, образующие гидрофобную поверхность; В – основные аминокислоты, взаимодействующие с VERL

близких видов нарушается адгезия сперматозоида к оболочкам яйцеклетки [78–82]. Например, в экспериментах по гетероспецифичному взаимодействию гамет между 11 видами морских ежей в девяти комбинациях происходила индукция акросомной реакции, но во всех случаях отсутствовала гетероспецифичная адгезия [80, 81]. Доказано, что изменчивость биндина играет ключевую роль в видоспецифичности этих процессов у совместно обитающих видов морских ежей родов *Echinometra*, *Heliocidaris*, *Strongylocentrotus* [83–85]. Видоспецифичность достигается за счет структурного соответствия фланкирующих участков биндина и его рецептора EBR1. В популяции ежей присутствуют аллели с разной эффективностью взаимодействия, однако до сих пор не удалось построить модель, объясняющую их соответствие.

Видоспецифичное разрушение оболочки яйцеклетки найдено только у моллюсков *Haliotis* spp. Как уже отмечалось, лизин галиотид разрушает оболочку яйцеклетки путем специфичных взаимодействий с VERL. Например, в экспериментах *in vitro* с яйцеклетками трех видов (*H. rufescens*, *H. cracherodii* и *H. corrugata*) показано, что белок лизин либо не растворяет оболочки гетероспецифических яйцеклеток, либо делает это неэффективно [86]. Специфичность достигается за счет соответствующей

мутаций в повторах VERL и в позитивно заряженном участке лизина, содержащем 24 катионных аминокислотных остатка, лишь семь из которых консервативны (рис. 4).

Существуют данные о видоспецифичных различиях акросомных белков у устриц и мидий: предполагается, что именно полиморфизм акросомных белков поддерживает репродуктивные барьеры между близкими видами *Crassostrea* [54, 87] и *Mytilus* [88].

Отмечается видоспецифичность **слияния мембран** (рис. 1, 5), например, при гетероспецифичном оплодотворении гамет морских ежей *Echinometra mathaei* и *E. oblonga* [78]. Однако, вероятно, эта видоспецифичность связана не с различиями в структуре белка HAR2, контролирующего слияние гамет у всех эукариот, а с другими еще не известными факторами [58, 59].

Вариабельность отдельных белков взаимодействия гамет может приводить к снижению эффективности оплодотворения и даже к полной несовместимости гамет. При этом GI может формироваться на любой стадии взаимодействия гамет.

У беспозвоночных GI реализуется на различных таксономических уровнях. У ряда изученных групп она не эффективна на межвидовом уровне [30, 68, 69, 73–75]. Заметим, что однозначные при-

меры поддержания RI между близкородственными видами за счет несовместимости гамет получены только для комплексов близких видов моллюсков родов *Haliotis* и *Tegula*, а также морских ежей родов *Echinometra*, *Heliocidaris*, *Strongylocentrotus*. Зачастую гетероспецифичное оплодотворение возможно; оно, в частности показано в экспериментах *no choice*, хотя оказывается и не столь эффективным, как взаимодействия гомоспецифичных гамет [52, 75, 77, 89–91]. Вероятно, в ряде изученных групп GI между близкими видами достигается только при конкуренции между гомо- и гетероспецифичными гаметами. Определенный прорыв в данной области намечается в связи с применением широкопрофильного секвенирования и полногеномного описания многих из перечисленных в данном разделе видов наряду с прогрессом в биоинформатических методах предсказания вторичных структур искомым белков.

### Несовместимость гамет у видов с внутренним оплодотворением

У животных с внутренним оплодотворением процессы взаимодействия гамет во многом определяются состоянием самки, например, созревание ооцитов у насекомых запускается синтезом вителлогенина, выработка которого регулируется ювенильным гормоном, эдизостероидами и целым рядом различных пищевых сигналов [92]. Важную роль играет и иммунный статус самки: он влияет на хранение и выживание сперматозоидов. Чем активнее иммунная система самки, тем меньший период времени хранится сперма (см. обзор [93]). Это проявляется, прежде всего, у насекомых, копулирующих единожды в жизни. Высокий уровень активности иммунной системы царицы в колонии муравьев *Attacolombica* негативно влияет на выживаемость спермы, и для ее длительного хранения в организме самки включаются механизмы подавления активности иммунной системы [94]. Для сравнения активности иммунной системы измеряли эффективность реакции инкапсуляции: в полость тела насекомых вводили фрагменты нейлона через равные промежутки времени, измеряли количество меланизированных гемоцитов, инкапсулирующих это инородное тело [94]. Такой метод лишь косвенно отражает связь иммунной системы насекомых с хранением спермы, а выяснение конкретных молекулярных каскадов, вовлеченных в эти процессы, представляется крайне актуальной задачей.

GI у животных с внутренним оплодотворением правильнее заменить более удачным термином: посткопулятивная презиготическая репродуктивная изоляция (*post-copulatory prezygotic reproductive barriers*, PCPZ). Это понятие включает целый ряд

схожих по проявлению механизмов репродуктивной изоляции, но основанных на разных молекулярных каскадах.

Зачастую PCPZ основана на возможности самца влиять на физиологию самки. Например, у мух *Anastrepha suspensa* в присутствии самцов ускоряется развитие репродуктивной системы самок [95]. Еще пример – ритуал передачи самке «брачных подарков» (*Nuptial Gifts*), которые оказывают влияние на ее физиологию и плодовитость (см. обзор [96]). Существенную роль играют белки семенной жидкости, которые самец передает вместе со спермой при внутреннем оплодотворении. Так, компоненты семенной жидкости мотылька *Heliothis virescens* стимулируют самку к продукции ооцитов [97], а у сверчков рода *Allonemobius* известен и конкретный белок, индуцирующий продукцию ооцитов самками своего вида [98, 99]. Мы предполагаем, что, несмотря на функциональное сходство, эти белки не гомологичны.

Показано, что белки семенной жидкости разнообразны как по функциям, так и по структуре. Например, в семенной жидкости жука *Callosobruchus maculatus* обнаружено не менее 127 белков [100]. Эти белки влияют на продукцию яйцеклеток, изменение формы репродуктивных протоков, обеспечивают антимикробную активность и готовность самки к следующему оплодотворению. Они могут определять длительность хранения спермы, модулировать активность сперматозоидов и соответственно влиять на их потенциальную конкуренцию. Наконец, показана роль этих белков в блокировании семяприемника (формированием *mating plugs*; см. обзор [101]). Протеомный анализ компонентов семенной жидкости представляет актуальную задачу, поскольку многие белки семенной жидкости относятся к новым семействам, а их функции неизвестны. Накопленные к настоящему моменту данные не позволяют провести их сравнительный структурный анализ и в полной мере оценить степень участия в процессе размножения. Например, в 2009 году в результате протеомного анализа семенной жидкости дрозофилы – одного из ключевых модельных объектов, при помощи биоинформатического анализа полногеномных данных удалось обнаружить 19 ранее не аннотированных белков с неизвестной функцией [102]. Вероятно, эта проблема будет решена с развитием биоинформатических алгоритмов предсказания структуры и функции белков на основе первичной структуры.

Тем не менее, PCPZ реализуется по тем же принципам лиганд-рецепторных взаимодействий. Как и в случае несовместимости гамет, их видоспецифичность обусловлена коэволюцией отдельных пар молекул. Условно такие механизмы можно разделить

на две группы: скрытый выбор самки и спермальную конкуренцию.

### **Спермальная конкуренция (Sperm Competition; SC)**

При полиандрии (множественное отцовство) в репродуктивную систему самки попадают сперматозоиды нескольких партнеров своего, а иногда и другого вида. Семенная жидкость участвует в формировании/поддержании активного состояния сперматозоидов; ее компоненты могут определять вероятность оплодотворения яйцеклетки. При контакте спермы разных видов компоненты семенной жидкости могут определять исход конкуренции сперматозоидов (см. обзоры [103, 104]). В результате этой конкуренции может формироваться преимущество конспецифичной спермы (Conspecific sperm precedence). Например, между особями близких видов *Drosophila* возможна межвидовая гибридизация при одиночных спариваниях. Однако при спаривании с гетеро- и гомоспецифичными самцами большая часть потомства будет получена от гомоспецифичного самца [105]. Экспериментально показано, что этот эффект связан именно с белками семенной жидкости [105]. Детально подобные механизмы изучены у близких видов *Drosophila simulans* и *D. mauritiana*. PCPZ между ними основана на двух механизмах, зависящих от последовательности копуляции. (1) Если гомоспецифичная копуляция была первой, то компоненты семенной жидкости инактивируют поступающую следом гетероспецифичную сперму. (2) Если первым копулировал гетероспецифичный самец, то при последующем гомоспецифичном осеменении происходит замещение гетероспецифичной спермы в органах хранения спермы [106]. Аналогичный феномен показан и у мучных хрущаков [107], сверчков [108], жуков-зерновок [109], стрекоз [110] и божьих коровок [111].

### **Скрытый выбор самки (Female cryptic choice; FCC)**

FCC – это совокупность поведенческих, анатомических и физиологических особенностей, позволяющих самке контролировать эффективность передачи половых продуктов (прекопулятивный FCC) или оплодотворения (посткопулятивный FCC; см. обзор [112]). Например, при спаривании мух-навозниц *Scathophaga stercoraria* вероятность оплодотворения яйцеклетки определяется тем, в какой семяприемник попадает сперма. Самка контролирует распределение спермы, тем самым определяя неравный вклад самцов в потомство [113]. Кроме того, компоненты вспомогательных репродуктивных желез самки влияют на выживаемость спермы, которая отличается у самцов с разными генотипами [113].

Как и в случае SC, FCC обеспечивает преимущественное участие гомоспецифичной спермы в оплодотворении [112]. Так, при скрещиваниях сверчков двух видов – *Allonemobius fasciatus* и *A. socius* – гетероспецифичная сперма теряет подвижность в репродуктивной системе самки [108].

Очевидно, что SC и FCC феноменологически схожи, и на практике сложно определить конкретные механизмы, обеспечивающие репродуктивную изоляцию. Например, самка вида *L. saxatilis*, входящего в изучаемую нами группу промискуитетных криптических видов рода *Littorina*, хранит сперму и способна давать потомство от 20 и более самцов одновременно. Однако распределение генотипов эмбрионов значительно отклоняется от случайного – большая часть потомства происходит от одного или нескольких самцов [114]. Считается, что это результат SC [114]. Мы предполагаем, что наблюдаемый феномен связан с обнаруженным нами параспермальным (т.е. находящимся в «парасперматозоидах» – клетках спермального ряда, не способных к оплодотворению, но присутствующих в сперме) белком LOSP и белками семенной жидкости [21, 22]. Однако пока у нас нет прямых подтверждений этого.

### **Эволюционные трактовки несовместимости гамет**

Полиморфизм GRP ограничивает панмиксию (свободное скрещивание) в популяциях беспозвоночных с наружным и внутренним оплодотворением. Коэволюция отдельных пар белков напрямую влияет на видообразование. Особенное внимание привлекает феномен быстрой эволюции GRP, который широко обсуждался в обзорных статьях начиная с 2002 года [9, 10, 12]. Уровень полиморфизма GRP у ряда организмов, от протистов до многоклеточных животных, значительно превосходит ожидаемый. Несинонимичные замены в генах этих белков в популяции встречаются чаще синонимичных (коэффициент  $dN/dS > 1$ ), что отражает действие отбора на анализируемые локусы и, по-видимому, связано с высоким уровнем полиморфизма соответствующих белков [9, 10, 115]. Таковы, например, феромоны *Euplotes* и *Basidiomycetes*, акросомный белок лизин моллюсков *Tegula* и *Halitotida*, а также биндин морских ежей [9, 10, 12]. Эволюционные трактовки этого явления можно условно разделить на два направления: объяснение причин высокого уровня полиморфизма GRP и анализ роли полиморфизма GRP и GI в видообразовании.

### **Причины высокого уровня полиморфизма GRP**

Хотя изменения GRP потенциально снижают эффективность оплодотворения, вероятно, существуют факторы, которые поддерживают/формируют высокий уровень полиморфизма.



**Обитание в условиях симпатрии** (виды обитают совместно на полностью или частично перекрывающихся ареалах) тесно связано с высоким темпом эволюции GRP. Так GI и  $dN/dS$  GRP  $> 1$  наблюдаются только между симпатрическими видами морских ежей родов *Echinometra*, *Heliocidaris*, *Strongylocentrotus* [11, 13–15]. Аналогичная ситуация характерна и для большинства описанных выше групп, у которых GI показана на видовом уровне. GI наблюдается и у насекомых при соблюдении еще одного условия – полигамии – репродуктивной стратегии, при которой самка способна спариваться с несколькими (зачастую десятками) самцами.

**Отбор против гибридов (reinforcement):** особая форма отбора, направленная на формирование репродуктивной изоляции между экологически подразделенными субпопуляциями одного вида, адаптированными к различным микронишам. Нами обнаружено только одно опубликованное экспериментальное подтверждение, полученное на модели близких видов дрозофилы. При создании условий искусственной симпатрии у *D. yakuba* и *D. santomea* из аллопатических популяций (у этих видов известны и симпатрические популяции) этологическая изоляция и PCPZ достоверно усиливаются уже после четырех поколений [8]. Вероятно, дополнительным подтверждением указанных концепций может стать обнаруженный нами полиморфизм белка LOSP, потенциально вовлеченного в RI в группе видов-двойников рода *Littorina* [21, 22]. По предварительным данным, полиморфизм LOSP оказывается максимальным в популяциях *L. saxatilis* – вида, обладающего значительным потенциалом формирования рас, локальных экотипов [115–119], обитающего в симпатрии с популяциями генетически близких криптических видов *L. arcana* и *L. compressa* [120–122]. В то же время этот белок практически мономорфен в популяциях *L. obtusata*, обитающих в симпатрии с *L. fabalis*, но не формирующих экотипы в изученных популяциях.

Можно предположить, что высокая вероятность контакта гетероспецифичных гамет или гибридогенеза между близкими подвидовыми группами делает адаптивными высокий уровень полиморфизма GRP и формирование GI [8, 122–126].

**Половой конфликт** внутри вида также может приводить к повышению полиморфизма GRP в популяции [18, 19, 127–129]. Логическая основа этой модели – в простых стохастических принципах: вероятность оплодотворения пассивного партнера (яйцеклетки) каким-либо сперматозоидом всегда высока, а сперматозоид конкурирует за оплодотворение конкретной

яйцеклетки. Из-за этого наибольший риск для яйцеклетки – это полиспермия (снижение эффективности взаимодействия гамет адаптивно), а для сперматозоида – конкуренция с другими сперматозоидами (повышение эффективности взаимодействия гамет адаптивно). В этой разнонаправленности заключается предпосылка молекулярной «гонки вооружений» между сперматозоидом и яйцеклеткой, результатом которой и может быть высокий полиморфизм GRP в популяции [18, 19].

### **Связь полиморфизма GRP и видообразования**

Учитывая описанное влияние единичных аминокислотных замен в GRP на GI, высокий уровень полиморфизма GRP, поддерживаемый в популяции, неизбежно приведет к частичному ограничению свободного скрещивания (панмиксии).

**Видообразование первично.** Предположение, что отбор против гибридов непосредственно влияет на полиморфизм GRP, хорошо соотносится с одним из первых определений этой формы отбора Э. Майра (1970): формирование репродуктивной изоляции между двумя группам будет адаптивно, если приспособленность гибридов ниже приспособленности материнских организмов [124]. Гены GRP – это одни из немногих локусов, продукты которых преимущественно или исключительно связаны с оплодотворением – именно эта часть генома может быть наиболее «чувствительной» к отбору против гибридов [8, 125–127]. Такая точка зрения значительно дополняет классическую модель экологического видообразования. Феномен высокого полиморфизма GRP, как прямого следствия отбора против гибридов, объясняет механизмы формирования репродуктивно изолированных группировок и подтверждает саму возможность экологического видообразования в симпатрии.

**Ограничение панмиксии первично.** Данные о потенциальной связи полиморфизма GRP с видообразованием можно трактовать и противоположным образом. Подразделенность генных пулов в этом случае обусловлена «фоновыми» процессами, не вовлеченными непосредственно в видообразование. В качестве такого фактора может выступать половой конфликт. В этом случае внутривидовая конкуренция будет формировать первичную генетическую подразделенность. В пользу этой трактовки говорит, например, тот факт, что при формировании внутри- и межвидовой SC у дрозофилы происходят сходные изменения генома, затрагивающие одни и те же локусы [130].

Приведенные здесь точки зрения не противоположны, но во многом дополняют друг друга. С одной стороны, половой конфликт снижает стабильность видового генного пула за счет высокого уровня по-

лиморфизма GRP. С другой – отбор против гибридов может приводить к направленному формированию репродуктивно изолированных групп. Согласно концепции экологического видообразования, адаптивной будет любая форма RI, а формирование именно GI можно связывать с биологическими свойствами отдельных групп.

Верификация этих построений затруднительна и требует разработки новых модельных систем. Одной из таких моделей могут считаться группы видов-двойников морских моллюсков рода *Littorina* (Mollusca: Caenogastropoda) с внутренним оплодотворением. Эта модель многосторонне изучена в связи с проблемами экологического видообразования, локальной адаптации, репродуктивного поведения, взаимодействий паразит–хозяин и пр. [116–122, 131–133]. Активно проводится поиск потенциальных эффекторов взаимодействия гамет (параспермальный белок LOSP, вовлеченный в RI между близкими видами посредством одного из описанных выше механизмов, например SC [21, 22, 118]). Уже сейчас известно и в ближайшее время будет опубликовано по меньшей мере несколько десятков новых белков семенной жидкости, вероятно, вовлеченных в формирование межвидовых репродуктивных барьеров.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействия гамет всех изученных видов включают одни и те же стадии, но у филогенетически удаленных групп в них вовлечены негомологичные белки. GI может возникать на любом этапе взаимодействия гамет в связи с изменениями в структуре соответствующих молекул и проявляться на различных таксономических уровнях: между представителями разных классов; на уровне родов; между близкими видами; и даже на внутривидовом уровне.

Несмотря на широкое внедрение полногеномного секвенирования, изучение новых, высоковариабельных семейств белков представляет нетривиальную задачу и данные о GRP все еще фрагментарны.

Ключевые направления в развитии этой тематики связаны с: (1) разработкой новых модельных систем, относящихся к различным таксономическим группам, и «ручной» аннотацией новых семейств белков; (2) усовершенствованием биоинформатических алгоритмов автоматической аннотации и предсказания структуры и функции белков. ●

*Работа поддержана грантом  
РФФИ № 18-34-00873 (ААЛ) и грантом  
РНФ № 19-14-00321 (АЛМ, НАМ, АИГ).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- De Queiroz K. // *Systematic Biol.* 2007. V. 56. № 6. P. 879–886.
- Mallet J. // *Biol. Philosophy.* 2010. V. 25. № 4. P. 497–527.
- Coyne J.A., Orr H.A. *Speciation.* Sunderland: Sinauer Associates, 2004. 545 с.
- Turissini D.A., McGirr J.A., Patel S.S., David J.R., Matute D.R. // *Mol. Biol. Evol.* 2017. V. 35. № 2. P. 312–334.
- Servedio M.R., Noor M.A. // *Annu. Rev. Ecol. Evol. Systemat.* 2003. V. 34. № 1. P. 339–364.
- Schluter D. // *Trends Ecol. Evol.* 2001. V. 16. № 7. P. 372–380.
- Coyne J.A., Orr H.A. // *Evolution.* 1997. V. 51. № 1. P. 295–303.
- Matute D.R. // *PLoS Biol.* 2010. V. 8. № 3. P. e1000341.
- Swanson W.J., Vacquier V.D. // *Nat. Rev. Genet.* 2002. V. 3. № 2. P. 137.
- Wilburn D.B., Swanson W.J. // *J. Proteomics.* 2016. V. 135. P. 12–25.
- Zigler K.S., McCartney M.A., Levitan D.R., Lessios H.A. // *Evolution.* 2005. V. 59. № 11. P. 2399–2404.
- Clark N.L., Aagaard J.E., Swanson W.J. // *Reproduction.* 2006. V. 131. № 1. P. 11–22.
- Zigler K.S. // *Internat. J. Dev. Biol.* 2004. V. 52. № 5–6. P. 791–796.
- Lessios H.A., Zigler K.S. *Rates of sea urchin bindin evolution.* Oxford: Oxford Univ. Press, 2012. P. 136–143.
- Pomin V.H. // *Glycoconjugate J.* 2015. V. 32. № 1–2. P. 9–15.
- Kvarnemo C., Simmons L.W. // *Philosoph. Transact. Royal Society B: Biol. Sci.* 2013. V. 368. № 1613. P. 20120042.
- Dorus S., Evans P.D., Wyckoff G.J., Choi S.S., Lahn B.T. // *Nat. Genet.* 2004. V. 36. № 12. P. 1326.
- Parker G.A. // *Biol. Rev.* 1970. V. 45. № 4. P. 525–567.
- Levitan D.R., Stapper A.P. // *Evol. Internat. J. Organic Evol.* 2010. V. 64. № 3. P. 785–797.
- Levitan D.R., Ferrell D.L. // *Science.* 2006. V. 312. № 5771. P. 267–269.
- Lobov A.A., Maltseva A.L., Starunov V.V., Babkina I.Y., Ivanov V.A., Mikhailova N.A., Granovitch A.I. // *J. Exp. Zool. Part B: Mol. Dev. Evol.* 2018. V. 330. № 4. P. 193–201.
- Lobov A.A., Maltseva A.L., Mikhailova N.A., Granovitch A.I. // *J. Molluscan Studies.* 2015. V. 81. № 4. P. 512–515.
- Vacquier V.D. // *Science.* 1998. V. 281. № 5385. P. 1995–1998.
- Wood C.D., Nishigaki T., Furuta T., Baba S.A., Darszon A. // *J. Cell Biol.* 2005. V. 169. № 5. P. 725–731.
- Miller R.L. // *J. Exp. Zool.* 1977. V. 202. № 2. P. 203–211.
- Miller R.L. // *Marine Biol.* 1979. V. 53. № 2. P. 99–113.
- Pacey A., Cosson J., Bentley M. // *J. Exp. Biol.* 1994. V. 195. № 1. P. 259–280.
- Espinal J., Aldana M., Guerrero A., Wood C., Darszon A., Martínez-Mekler G. // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 8. P. e22619.
- Guerrero A., Nishigaki T., Carneiro J., Tatsu Y., Wood C.D., Darszon A. // *Dev. Biol.* 2010. V. 344. № 1. P. 52–65.
- Coll J.C., Bowden B.F., Meehan G.V., König G.M., Carroll A.R., Tapiolas D.M., Aliño P.M., Heaton A., De Nys R., Leone P.A., et al. // *Marine Biol.* 1994. V. 118. № 2. P. 177–182.
- Coll J.C., Leone P.A., Bowden B.F., Carroll A.R., König G.M., Heaton A., De Nys R., Maida M., Aliño P.M., Willis R.H., et al. // *Marine Biol.* 1995. V. 123. № 1. P. 137–143.
- Hansbrough J.R., Garbers D.L. // *J. Biol. Chem.* 1981. V. 256. № 3. P. 1447–1452.
- Suzuki N., Garbers D.L. // *Biol. Reprod.* 1984. V. 30. № 5. P. 1167–1174.
- Zatylny C., Marvin L., Gagnon J., Henry J. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. V. 296. № 5. P. 1186–1193.
- De Lisa E., Salzano A.M., Moccia F., Scaloni A., Di Cosmo A. // *J. Exp. Biol.* 2013. V. 216. № 12. P. 2229–2237.

36. Riffell J.A., Krug P.J., Zimmer R.K. // *J. Exp. Biol.* 2002. V. 205. № 10. P. 1439–1450.
37. Yoshida M., Murata M., Inaba K., Morisawa M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. № 23. P. 14831–14836.
38. Kubagawa H.M., Watts J.L., Corrigan C., Edmonds J.W., Sztul E., Browse J., Miller M.A. // *Nat. Cell Biol.* 2006. V. 8. № 10. P. 1143.
39. Derenbach J.B., Gereck M.V. // *Marine Biol. Ecol.* 1980. V. 44. № 1. P. 61–65.
40. Hombeck M., Boland W. // *Tetrahedron.* 1998. V. 54. № 37. P. 11033–11042.
41. Vallesi A., Giuli G., Bradshaw R.A., Luporini P. // *Nature.* 1995. V. 376. № 6540. P. 522.
42. Kaupp U.B., Strünker T. // *Trends Cell Biol.* 2017. V. 27. № 2. P. 101–109.
43. Pitnick S., Hosken D.J., Birkhead T.R. *Sperm biology.* Cambridge: Acad. Press, 2009. P. 69–149.
44. Reid D.G. *Systematics and evolution of Littorina.* London: The Ray Society, 1996. 463 c.
45. Wingstrand K.G. // *Acta Zoologica.* 1973. V. 54. № 1. P. 31–52.
46. Moy G.W., Mendoza L.M., Schulz J.R., Swanson W.J., Glabe C.G., Vacquier V.D. // *J. Cell Biol.* 1996. V. 133. № 4. P. 809–817.
47. Dan J.C. // *Internat. Rev. Cytol.* Cambridge: Acad. Press, 1965. V. 5. P. 365–393.
48. Darszon A., Espinosa F., Galindo B., Sánchez D., Beltrán C. *Fertilization.* Cambridge: Acad. Press, 2002. P. 225–264.
49. Gupta S.K., Bhandari B. // *Asian J. Androl.* 2011. V. 13. № 1. P. 97.
50. Talbot P., Chanmanon P. // *J. Ultrastruct. Res.* 1980. V. 70. № 3. P. 287–297.
51. Vacquier V.D., Lee Y.H. // *Zygote.* 1993. V. 1. № 3. P. 181–196.
52. Galindo B.E., Moy G.W., Swanson W.J., Vacquier V.D. // *Gene.* 2002. V. 288. № 1–2. P. 111–117.
53. Kresge N., Vacquier V.D., Stout C.D. // *Bioessays.* 2001. V. 23. № 1. P. 95–103.
54. Gould M., Stephano J., Holland L.Z. // *Dev. Biol.* 1986. V. 117. № 1. P. 306–318.
55. Wu Q., Li L., Zhang G. // *Marine Biotechnol.* 2011. V. 13. № 2. P. 327–335.
56. Takagi T., Nakamura A., Deguchi R., Kyoizuka K.I. // *J. Biochem.* 1994. V. 116. № 3. P. 598–605.
57. Yang S.T., Kreutzberger A.J., Lee J., Kiessling V., Tamm L.K. // *Chem. Phys. Lipids.* 2016. V. 199. P. 136–143.
58. Chernomordik L., Kozlov M.M., Zimmerberg J. // *J. Membrane Biol.* 1995. V. 146. № 1. P. 1–14.
59. Fedry J., Forcina J., Legrand P., Péhau-Arnaudet G., Haouz A., Johnson M., Rey F.A., Krey T. // *PLoS Biol.* 2018. V. 16. № 8. P. e2006357.
60. Ebchuiqin E., Yokota N., Yamada L., Yasuoka Y., Akasaka M., Arakawa M., Deguchid R., Mori T., Sawada H. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014. V. 451. № 4. P. 522–528.
61. von Besser K., Frank A.C., Johnson M.A., Preuss D. // *Development.* 2006. V. 133. № 23. P. 4761–4769.
62. Liu Y., Tewari R., Ning J., Blagborough A.M., Garbom S., Pei J., Grishin N.V., Steele R.E., Sinden R.E., Snell W.J., Billker O. // *Genes Dev.* 2008. V. 22. № 8. P. 1051–1068.
63. Cole E.S., Cassidy-Hanley D., Pinello J.F., Zeng H., Hsueh M., Kolbin D., Ozzello C., Giddings T., Winey M.J., Clark T.G. // *Curr. Biol.* 2014. V. 24. № 18. P. 2168–2173.
64. Steele R.E., Dana C.E. // *PLoS One.* 2009. V. 4. № 11. P. e7680.
65. Moy G.W., Vacquier V.D. // *Curr. Topics Dev. Biol.* 1979. V. 13. P. 31–44.
66. Rufas O., Fisch B., Ziv S., Shalgi R. // *Mol. Hum. Reprod.* 2000. V. 6. № 2. P. 163–169.
67. Ulrich A.S., Otter M., Glabe C.G., Hoekstra D. // *J. Biol. Chem.* 1998. V. 273. № 27. P. 16748–16755.
68. Suzuki N., Yoshino K.I. // *Comp. Biochem. Physiol. Part B: Comp. Biochem.* 1992. V. 102. № 4. P. 679–690.
69. Suzuki N. // *Zool. Sci.* 1995. V. 12. № 1. P. 13–28.
70. Hathaway R.R. // *Biol. Bull.* 1963. V. 125. № 3. P. 486–498.
71. Suzuki N., Garbers D.L. // *Biol. Reprod.* 1984. V. 30. № 5. P. 1167–1174.
72. Ward G.E., Brokaw C.J., Garbers D.L., Vacquier V.D. // *J. Cell Biol.* 1985. V. 101. № 6. P. 2324–2329.
73. Miller R.L. // *J. Exp. Zool.* 1997. V. 279. № 2. P. 189–200.
74. Miller R.L. *Biology of fertilization.* London: Elsevier, 1985. 496 c.
75. Miller R.L., Mojares J.J., Ram J.L. // *Canad. J. Zool.* 1994. V. 72. № 10. P. 1764–1770.
76. Nakachi M., Moriyama H., Hoshi M., Matsumoto M. // *Dev. Biol.* 2006. V. 298. № 2. P. 597–604.
77. Yokota N., Sawada H. // *Dev. Biol.* 2007. V. 308. № 1. P. 222–231.
78. Metz E.C., Kane R.E., Yanagimachi H., Palumbi S.R. // *Biol. Bull.* 1994. V. 187. № 1. P. 23–34.
79. Glabe C.G., Vacquier V.D. // *Nature.* 1977. V. 267. № 5614. P. 836.
80. Summers R.G., Hylander B.L. // *Exp. Cell Res.* 1975. V. 96. № 1. P. 63–68.
81. Summers R.G., Hylander B.L. // *Exp. Cell Res.* 1976. V. 100. № 1. P. 190–194.
82. Palumbi S.R., Metz E.C. // *Mol. Biol. Evol.* 1991. V. 8. № 2. P. 227–239.
83. Zigler K.S., McCartney M.A., Levitan D.R., Lessios H.A. // *Evolution.* 2005. V. 59. № 11. P. 2399–2404.
84. Zigler K.S. // *Internat. J. Dev. Biol.* 2004. V. 52. № 5–6. P. 791–796.
85. Vacquier V.D., Swanson W.J., Hellberg M.E. // *Dev. Growth Differ.* 1995. V. 37. № 1. P. 1–10.
86. Vacquier V.D., Lee Y.H. // *Zygote.* 1993. V. 1. № 3. P. 181–196.
87. Moy G.W., Springer S.A., Adams S.L., Swanson W.J., Vacquier V.D. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105. № 6. P. 1993–1998.
88. Riginos C., McDonald J.H. // *Mol. Biol. Evol.* 2003. V. 20. № 2. P. 200–207.
89. Geyer L.B., Palumbi S.R. // *Evolution.* 2005. V. 59. № 1. P. 97–105.
90. Levitan D.R. // *Evolution.* 2002. V. 56. № 8. P. 1599–1689.
91. Evans J.P., Garcia-Gonzalez F., Almbro M., Robinson O., Fitzpatrick J.L. // *Proc. Royal Soc. B: Biol. Sci.* 2012. V. 279. № 1739. P. 2855–2861.
92. Roy S., Saha T.T., Zou Z., Raikhel A.S. // *Annu. Rev. Entomol.* 2018. V. 63. P. 489–511.
93. Lawniczak M.K., Barnes A.I., Linklater J.R., Boone J.M., Wigby S., Chapman T. // *Trends Ecol. Evol.* 2007. V. 22. № 1. P. 48–55.
94. Baer B., Armitage S.A., Boomsma J.J. // *Nature.* 2006. V. 441. № 7095. P. 872.
95. Pereira R., Teal P.E., Sivinski J., Dueben B.D. // *J. Insect Behav.* 2006. V. 19. № 1. P. 31–43.
96. Gwynne D.T. // *Annu. Rev. Entomol.* 2008. V. 53. P. 83–101.
97. Park Y.I., Ramaswamy S.B., Srinivasan A. // *J. Insect Physiol.* 1998. V. 44. № 10. P. 903–908.
98. Marshall J.L., DiRienzo N. // *Internat. J. Evol. Biol.* 2012. V. 2012. P. 7.
99. Marshall J.L., Huestis D.L., Hiromasa Y., Wheeler S., Oppert C., Marshall S.A., Tomich J.M., Oppert B. // *PLoS One.* 2009. V. 4. № 10. P. e7537.
100. Goenaga J., Yamane T., Rönn J., Arnqvist G. // *BMC Evol. Biol.* 2015. V. 15. № 1. P. 266.
101. Avila F.W., Sirot L.K., LaFlamme B.A., Rubinstein C.D.,

- Wolfner M.F. // *Annu. Rev. Entomol.* 2011. V. 56. P. 21–40.
102. Findlay G.D., MacCoss M.J., Swanson W.J. // *Genome Res.* 2009. V. 19. № 5. P. 886–896.
103. Parker G.A. // *Biol. Rev.* 1970. V. 45. № 4. P. 525–567.
104. Smith R.L. *Sperm competition and the evolution of animal mating systems.* Cambridge: Acad. Press, 1984. 710 c.
105. Price C.S. // *Nature.* 1997. V. 388. № 6643. P. 663.
106. Price C.S., Kim C.H., Posluszny J., Coyne J.A. // *Evolution.* 2000. V. 54. № 6. P. 2028–2037.
107. Wade M.J., Patterson H., Chang N.W., Johnson N.A. // *Heredity.* 1994. V. 72. № 2. P. 163.
108. Gregory P.G., Howard D.J. // *Evolution.* 1994. V. 48. № 3. P. 705–710.
109. Rugman-Jones P.F., Eady P.E. // *Proc. Royal Soc. B: Biol. Sci.* 2007. V. 274. № 1612. P. 983–988.
110. Sánchez-Guillén R.A., Córdoba-Aguilar A., Cordero-Rivera A. // *Internat. J. Odonatol.* 2013. V. 16. № 3. P. 259–267.
111. Katakura H. // *Zool. Sci.* 1997. V. 14. № 6. P. 869–882.
112. Firman R.C., Gasparini C., Manier M.K., Pizzari T. // *Trends Ecol. Evol.* 2017. V. 32. № 5. P. 368–382.
113. Ward P.I. // *Adv. Study Behav.* 2007. V. 37. P. 343–369.
114. Johannesson K., Saltin S.H., Charrier G., Ring A.K., Kvarnemo C., André C., Panova M. // *Behav. Ecol. Sociobiol.* 2016. V. 70. № 8. P. 1357–1366.
115. Kryazhimskiy S., Plotkin J.B. // *PLoS Genet.* 2008. V. 4. № 12. P. e1000304.
116. Ravinet M., Westram A., Johannesson K., Butlin R., André C., Panova M. // *Mol. Ecol.* 2016. V. 25. № 1. P. 287–305.
117. Grahame J.W., Wilding C.S., Butlin R.K. // *Evolution.* 2006. V. 60. № 2. P. 268–278.
118. Johannesson K. // *J. Sea Res.* 2003. V. 49. № 2. P. 107–117.
119. Rolán-Alvarez E. // *J. Molluscan Studies.* 2007. V. 73. № 1. P. 1–10.
120. Mikhailova N.A., Gracheva Y.A., Backeljau T., Granovitch A.I. // *Genetica.* 2009. V. 137. № 3. P. 333.
121. Small M.P., Gosling E.M. // *Heredity.* 2000. V. 84. № 6. P. 692.
122. Granovitch A.I., Sokolova I.M. // *Sarsia.* 2001. V. 86. № 3. P. 241–243.
123. Лухтанов В.А. // *Журн. общей биологии.* 2010. Т. 71. № 5. С. 372–385.
124. Mayr E. *Populations, species, and evolution: an abridgment of animal species and evolution.* Cambridge: Harvard Univ. Press, 1970. 453 c.
125. Lorch P.D., Servedio M.R. // *J. Evol. Biol.* 2007. V. 20. № 3. P. 937–949.
126. Matute D.R. // *Am. Naturalist.* 2015. V. 185. № 2. P. 253–269.
127. Albrecht T., Opletalová K., Reif J., Janoušek V., Piálek L., Cramer E.R., Johnsen A., Reifová R. // *Evolution.* 2019. V. 73. № 2. P. 202–213.
128. Ting J.J., Woodruff G.C., Leung G., Shin N.R., Cutter A.D., Haag E.S. // *PLoS Biol.* 2014. V. 12. № 7. P. e1001915.
129. Levitan D.R., TerHorst C.P., Fogarty N.D. // *Evolution.* 2007. V. 61. № 8. P. 2007–2014.
130. Civetta A., Finn S. // *G3: Genes, Genomes, Genetics.* 2014. V. 4. № 9. P. 1701–1707.
131. Maltseva A.L., Varfolomeeva M.A., Lobov A.A., Mikhailova N.A., Renaud P.E., Grishankov A.V., Volovik K.Y., Granovitch A.I. // *Marine Ecol. Prog. Ser.* 2016. V. 552. P. 177–193.
132. Granovitch A., Johannesson K. // *Ophelia.* 2000. V. 53. № 1. P. 55–65.
133. Granovitch A.I., Sergievsky S.O., Sokolova I.M. // *Dis. Aquatic Organisms.* 2000. V. 41. № 1. P. 53–64.