

**Зверков О.А.<sup>1</sup>, Рубанов Л.И.<sup>1</sup>, Русин Л.Ю.<sup>1,2</sup>, Селиверстов А.В.<sup>1</sup>, Любецкий В.А.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия

## **ПОИСК ДЛИННЫХ ВЫСОКОКОНСЕРВАТИВНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В ПОЛНЫХ ГЕНОМАХ ЖИВОТНЫХ\***

### **Аннотация**

*Поиск высококонсервативных элементов (ВКЭ) относится к классу трудных вычислительных задач. Для её решения используется оригинальный алгоритм, предложенный авторами. Тезисы представляют работу по поиску ВКЭ в геномах животных, включая относящихся к рано отделившимся ветвям дерева видов. А именно, оригинальным алгоритмом построены высококонсервативные элементы у *Homo sapiens*, *Drosophila melanogaster*, *Helobdella robusta*, *Schistosoma mansoni*, *Nematostella vectensis*, *Mnemiopsis leidyi*, *Trichoplax adhaerens*, *Amphimedon queenslandica*, *Capsaspora owczarzakii*, *Monosiga brevicollis*, *Salpingoeca rosetta*. Методом максимального правдоподобия выполнен анализ их сходства; полученные группировки видов устойчиво воспроизводятся на деревьях высококонсервативных элементов. Один из найденных элементов представлен только у *Schistosoma mansoni*, *Mnemiopsis leidyi*, *Trichoplax adhaerens* (образующих «SMT-группу»); это консервативный домен фермента поли(АДФ-рибоза)-гликогидролазы, который участвует в снабжении энергией сложной системы пространственной модификации хроматина в ядре. Этот элемент служит примером сохранения определённого участка ДНК в геномах, которые подвергаются деминуции генетического материала в ходе онтогенеза. Напротив, семь элементов присутствуют у всех Metazoa, кроме SMT-группы; они позиционно связаны с генами, которые кодируют следующие белки: АТФ-зависимая хеликаза, валил-тРНК-синтетаза, химерный белок, составленный из убиквитина и 60S-рибосомного белка L40, тяжёлая цепь миозина, АМФ-дезаминаза, 8-й фактор сплайсинга пре-мРНК, фактор элонгации 2 – элементы систем белкового синтеза и кислородного дыхания в мышечной ткани. Исследование высококонсервативных элементов может быть полезно для определения филогенетического положения рано отделившихся видов животных; для определения уникальных элементов, характерных для каждой из таксономических групп; в качестве маркера деминуции генетического материала; и т.д.*

### **Ключевые слова**

*Животные; положение рано отделившихся видов животных; высококонсервативные элементы; филогенетическое дерево высококонсервативных элементов; уникальные высококонсервативные элементы.*

**Zverkov O.A.<sup>1</sup>, Rubanov L.I.<sup>1</sup>, Rusin L.Yu.<sup>1,2</sup>, Seliverstov A.V.<sup>1</sup>, Lyubetsky V.A.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

## **FINDING LONG HIGHLY CONSERVED ELEMENTS IN COMPLETE ANIMAL GENOMES**

### **Abstract**

*Finding highly conserved elements (HCE) is a sophisticated computational problem. The authors proposed and used an original solving algorithm. This approach was applied to complete animal genomes, including early diverging animal lineages and choanoflagellates as the outgroup: *Homo sapiens*, *Drosophila melanogaster*, *Helobdella robusta*, *Schistosoma mansoni*, *Nematostella vectensis*,*

\* Труды II Международной научной конференции «Конвергентные когнитивно-информационные технологии» (Convergent'2017), Москва, 24-26 ноября, 2017

Proceedings of the II International scientific conference "Convergent cognitive information technologies" (Convergent'2017), Moscow, Russia, November 24-26, 2017

*Mnemiopsis leidyi*, *Trichoplax adhaerens*, *Amphimedon queenslandica*, *Capsaspora owczarzaki*, *Monosiga brevicollis*, *Salpingoeca rosetta*. Maximum likelihood was applied to define HCE similarity, and the identified clusters robustly reproduced on HCE phylogenetic trees. One unique HCE was found rather unexpectedly only in *Schistosoma mansoni*, *Mnemiopsis leidyi* and *Trichoplax adhaerens* (named the "SMT group"), which represents a conserved domain of the putative protein poly(ADP-ribose) glycohydrolase involved in energy transport during complex spatial chromatin modifications in the nucleus. This observation may witness events of retaining functional genes in smaller genomes of not closely related lineages that probably undergo chromatin diminution during lifetime. On the other hand, only 7 HCEs avoid the SMT group but are present in all other studied metazoans. Those are positionally related to genes encoding an ATP-dependent helicase, valyl-tRNA synthetase, chimeric ubiquitin – 60S ribosomal protein L40, myosin heavy chain, AMP deaminase, pre-mRNA-processing splicing factor 8, elongation factor 2, and represent elements of the protein synthesis and oxygen electron transport in muscles. Research on HCEs may have important implications for phylogenomic studies, identification of genetic functions marking particular lineages, predictions of certain chromatin modification processes, and in other fields.

## Keywords

*Animals; positions of the early branched animal species; highly conserved elements; phylogenetic tree of highly conserved elements; unique highly conserved elements.*

## Введение

Впервые ультраконсервативные элементы (УКЭ) у млекопитающих описаны в [1]. Для далёких видов естественно искать не ультраконсервативные, а высококонсервативные элементы (ВКЭ) с заменами, делециями и инсерциями небольшого числа нуклеотидов. Случай далёких видов и нетождественных участков представляет новые принципиальные трудности по сравнению с поиском тождественных участков и требует разработки принципиально новых алгоритмических подходов. Один из них приведён в [2], где содержится небольшой обзор публикаций по теме ВКЭ и УКЭ и дальнейшие ссылки по ней.

Поиск ВКЭ для далёких видов имеет самостоятельное значение. Они полезны для определения филогенетического положения рано отделившихся видов животных; для определения уникальных элементов, характерных для каждой из таксономических групп; в качестве маркера деминуции генетического материала; для определения соответствия паралога в дополнение к обычно используемым методам таким, как выравнивание, анализ дерева белков и положения интронов, синтения, и т.д. Они также полезны при поиске ортологичных генов, так как при этом важно учитывать присутствие консервативного участка, включённого в ВКЭ в составе гена, включая интроны, или в окрестности гена; а также и расположение ВКЭ относительно экзонов. Также ВКЭ учитываются при определении синтении генов, что существенно, например, при реконструкции хромосомной структуры вдоль дерева видов. Эти разнообразные направления освещены во многих работах, в частности, в [3, 4].

Поиск ВКЭ относится к классу трудных вычислительных задач. Для её решения используется оригинальный алгоритм, предложенный авторами. Тезисы представляют работу по поиску ВКЭ в геномах животных, включая относящихся к рано отделившимся ветвям дерева видов и особенно принадлежащих к роду *Trichoplax*.

Теперь несколько слов о рассматриваемых 11 видах. Среди билатерально симметричных животных простое строение имеют плоские черви, у которых полость тела не развита, за исключением некоторых фаз жизненного цикла ленточных червей и сосальщиков. Обмен газами осуществляется через всю поверхность тела; органы дыхания и кровеносные сосуды отсутствуют. У многих плоских червей на брюшной поверхности имеется глотка, ведущая в кишку, которая слепо замкнута и сообщается с окружающей средой только через ротовое отверстие. У планарий и трематод кишка сильно ветвится. У ленточных червей кишка отсутствует. В качестве представителя плоских червей мы рассматриваем облигатного паразита с усложнённым жизненным циклом – трематоду *Schistosoma mansoni* [5].

Вид *Trichoplax adhaerens* впервые описан в [6], эволюционные связи *Trichoplax* и природа его простоты (первичность или вторичность) в настоящее время не ясны. Его уплощённое тело достигает 2–3 мм в диаметре и всего лишь 25 мкм в толщину. Это, по-видимому, единственный в настоящее время секвенированный представитель типа Пластинчатых (Placozoa), имеющий простое строение, лишённый нервной системы и мускулов [7–9], у него отсутствует экстрацеллюлярный матрикс. Его наружный слой клеток больше напоминает эпителий Metazoa, чем пинакодерму губок, из-за наличия типичных клеточных контактов. Однако этот слой не подстилается базальной пластинкой, как у настоящего эпителия. Несмотря на отсутствие нервной системы, *Trichoplax* различает вентральную и дорсальную стороны тела и после переворачивания быстро возвращается в исходное положение [10]. Переваривание

пищи, например, бактериально-водорослевых матов осуществляется его вентральным эпителием в основном вне организма. Всё это свидетельствует о крайней примитивности *Trichoplax*. В то же время в ядерном геноме *Trichoplax* обнаружены гены, кодирующие белки, характерные для высших животных, включая те, которые необходимы для развития и работы нервной системы. Например, хотя *Trichoplax* не обладает билатеральной симметрией, в его геноме присутствуют гомеобоксные гены *ParaHox*, *Forkhead*, *Brachyury* и *Sox*; и гены, кодирующие белки сигнальных путей BMP/TGF и Wnt, которые важны для определения осей тела в ходе развития билатерально-симметричного организма [11, 12]. Белки TFG и Wnt найдены также у губки *Amphimedon queenslandica* [13]. С другой стороны, митохондриальная ДНК у *Trichoplax* отличается от таковой у других животных и соответствует базальной (самой рано отделившейся) ветви на дереве митохондрий животных [14]. Таким образом, вопрос о происхождении *Trichoplax* является весьма трудным. Отметим, что значительное упрощение морфологии организма в ходе эволюции описано, например, у животных Dicyemida и Orthonectida [15, 16].

Тип Пластинчатых (Placozoa) включает большое число видов, имеющих сходное строение [17], мы рассматриваем *Trichoplax adhaerens* как единственный представленный в GenBank на геномном уровне. Вместе с *Trichoplax* мы рассматриваем геномы билатерально-симметричных животных *Homo sapiens*, *Drosophila melanogaster*, *Helobdella robusta* и *Schistosoma mansoni* и рано отделившихся видов *Amphimedon queenslandica* (губка), *Mnemiopsis leidyi* (гребневик) и *Nematostella vectensis* (актиния). А также в качестве предполагаемой внешней группы – три вида одноклеточных филастерию *Capsaspora owczarzaki* и хоанофлагеллатов *Monosiga brevicollis* и *Salpingoeca rosetta*. Отметим, что эти три вида – близкие родственники животных, а воротничковые жгутиконосцы (*Monosiga* и *Salpingoeca*) – сестринская группа животных [18].

## Результаты

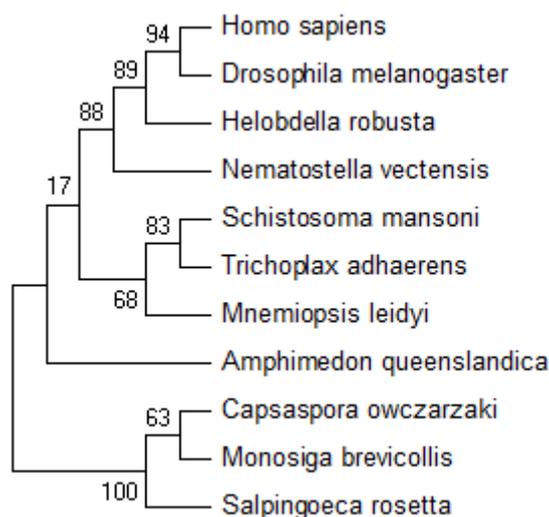
**Алгоритм и поиск плотных подграфов.** Для получения ВКЭ использовался алгоритм из [2] с параметрами, которые приблизительно можно описать как число  $D$  допустимых делеций в участках и минимальная длина  $l$  участков, принадлежащих одному ВКЭ. Более подробное описание алгоритма и его параметров можно найти в [2]. Алгоритм применялся к 11 видам эукариот, которые перечислены выше (и также в разделе «Материалы и методы»). Для значений  $D$  равных 0, 1, 3, а значений  $l$  меняющихся от 60 до 80 с шагом 5, алгоритмом найдены от 911 до 2254 ВКЭ, [19]. Подробное описание найденных ВКЭ из-за его объёма приведено в электронной форме, на веб-странице [19]. Формат этой страницы описан в разделе Материалы и Методы.

**Представление деревом распределения ВКЭ по видам животных.** По бинарной матрице, элементы которой указывают на представленность данного ВКЭ в данном геноме (элементы матрицы – соответственно равны 1 и 0), методом максимального правдоподобия строилось дерево ВКЭ, которое, таким образом, зависит от значений параметров  $D$  и  $l$ . Эти деревья ВКЭ приведены на веб-странице [19]. В результате все полученные деревья ВКЭ оказались похожими. А именно, в них простейшие *Capsaspora*, *Monosiga* и *Salpingoeca* образуют кладу; ближайшим соседом *Trichoplax* является плоский червь *Schistosoma*, виды *Nematostella*, *Helobdella*, *Homo* и *Drosophila* образуют кладу. На деревьях со значениями параметров  $D=0$  и  $l=60$  или  $l=75$ ,  $D=3$  и  $l=75$  и только на них наиболее рано отделившейся ветвью животных служит губка *Amphimedon*; вопрос о филогенетическом положении губки остаётся открытым, но её положение, указанное на рис. 1, согласуется с одной из известных гипотез. Простейшие *Schistosoma mansoni*, *Mnemiopsis leidyi*, *Trichoplax adhaerens* на деревьях ВКЭ образуют в кладу, которую мы обозначаем SMT, что, по-видимому, не соответствует их положению на дереве видов, но в заметке обсуждается их положение на дереве ВКЭ, которое, конечно, отличается от дерева видов. В качестве примера приведём дерево с наименьшими значениями этих параметров  $D=0$  и  $l=60$ .

## Обсуждение

При всех значениях параметров  $D$  и  $l$  построенные деревья ВКЭ мало отличаются. А именно, разумно формируется внешняя группа; род *Trichoplax* – сестринский для рода *Schistosoma*, и вместе с гребневиком *Mnemiopsis* они образуют кладу SMT. Геномы этой кледы потеряли много ВКЭ.

Клада SMT устойчиво воспроизводится на большом числе деревьев ВКЭ, построенных методом максимального правдоподобия. Это можно пояснить следующим образом: например, при  $D=0$  и  $l=60$  большинство из 2196 найденных ВКЭ не представлены как в SMT, так и, хотя бы в одном, виде из Metazoa за пределами SMT; хотя только восемь ВКЭ отделяют SMT от его дополнения в Metazoa. А именно, только семь присутствуют у всех Metazoa за пределами SMT.



**Рис. 1.** Дерево высококонсервативных элементов с параметрами  $D=0$  и  $l=60$  (их смысл кратко отмечен выше и подробно в [2])

Только один ВКЭ, представленный в SMT, не встречается у других животных: это консервативный домен фермента поли(АДФ-рибоза)-гликогидролаза, который участвует в снабжении энергией сложной системы пространственной модификации хроматина в ядре. Этот ВКЭ служит примером сохранения определённого участка ДНК в геномах, которые подвергаются деминуции генетического материала в ходе онтогенеза. Семь, упомянутых выше ВКЭ, позиционно связаны с генами, которые кодируют белки: АТФ-зависимая хеликаза, валил-тРНК-синтетаза, химерный белок, составленный из убиквитина и 60S-рибосомного белка L40, тяжёлая цепь миозина, АМФ-дезаминаза, 8-й фактор сплайсинга пре-мРНК, фактор элонгации 2. Эти семь генов – элементы систем белкового синтеза и кислородного дыхания в мышечной ткани.

Число генов, позиционно связанных с найденными ВКЭ, за пределами SMT равно 1219. Это значительное число по сравнению с 147-ю генами, которые в аналогичном смысле представлены за пределами внешней группы. Это поддерживает группировку SMT по сравнению с внешней группой.

Можно думать, что такой состав ВКЭ возник в силу независимой редукции у паразита *Schistosoma* и, возможно, их изначального отсутствия у значительно ранее отделившихся гребневикулов и пластинчатых.

## Материалы и методы

Мы рассмотрели геномы 11 видов эукариот: *Homo sapiens*, *Drosophila melanogaster* [20], *Helobdella robusta* [21], *Schistosoma mansoni* [5], *Nematostella vectensis* [22], *Mnemiopsis leidyi* [23], *Trichoplax adhaerens* [11], *Amphimedon queenslandica* [13], *Capsaspora owczarzaki*, *Monosiga brevicollis* [18], *Salpingoeca rosetta*. Все геномы получены из базы данных GenBank.

ВКЭ построены с помощью оригинальной программы, реализующей алгоритм, который основан на нахождении плотных подграфов и описан в [2], а апробирован в [24]. В [2] подробно описаны параметры  $D$  и  $l$ . Веб-страница [19] содержит общие сведения о найденных ВКЭ и в её строке, помеченной (\*), приведены ссылки на электронные таблицы Excel, которые содержат полученные ВКЭ; описание этих таблиц приведено в конце той же страницы [19]. В строке, помеченной (\*\*), содержатся ссылки на деревья ВКЭ, полученные по соответствующим множествам ВКЭ. Таким образом, доступны распределения ВКЭ по видам, участки ДНК, составляющие ВКЭ, их координаты; и также – сведения о белках и РНК, у которых кодирующие области перекрывают участки найденных ВКЭ, и т.д. Для других значений параметров  $D$  и  $l$  данные не приводятся, но доступны по запросу от авторов.

Деревья ВКЭ построены методом максимального правдоподобия с помощью программы IQ-TREE v.1.5 [25]. Оптимальная бинарная эволюционная модель (GTR2+FO+R4 в случае, приведённом на рис. 1) выбиралась в соответствии с байесовским информационным критерием с помощью алгоритма ModelFinder [26]. Значения поддержки ветвей получены методом ultrafast bootstrap [27], реализованным в программе IQ-TREE.

Визуализация деревьев выполнена в программе MEGA6 [28].

## Благодарности

Исследование выполнено в ИППИ РАН за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-50-00150). Вычисления производились на суперкомпьютере МСЦ РАН (<http://www.jsc.ru/>).

## Литература

1. Bejerano G., Pheasant M., Makunin I., Stephen S., Kent W.J., Mattick J.S., Haussler D. Ultraconserved elements in the human genome // *Science*. 2004. V. 304. № 5675. P. 1321–1325. doi: 10.1126/science.1098119
2. Rubanov L.I., Seliverstov A.V., Zverkov O.A., Lyubetsky V.A. A method for identification of highly conserved elements and evolutionary analysis of superphylum Alveolata // *BMC Bioinformatics*. 2016. 17:385. doi: 10.1186/s12859-016-1257-5
3. Lyubetsky V.A., Gershgorin R.A., Seliverstov A.V., Gorbunov K.Yu. Algorithms for reconstruction of chromosomal structures // *BMC Bioinformatics*. 2016. 17:40. doi: 10.1186/s12859-016-0878-z
4. Gorbunov K.Yu., Lyubetsky V.A. Linear algorithm for minimal rearrangement of structures // *Problems of Information Transmission*. 2017. V. 53. № 1. P. 55–72. doi: 10.1134/S0032946017010057
5. Protasio A.V., Tsai I.J., Babbage A., Nichol S., Hunt M., Aslett M.A., De Silva N., Velarde G.S., Anderson T.J., Clark R.C., Davidson C., Dillon G.P., Holroyd N.E., LoVerde P.T., Lloyd C., McQuillan J., Oliveira G., Otto T.D., Parker-Manuel S.J., Quail M.A., Wilson R.A., Zerlotini A., Dunne D.W., Berriman M. A systematically improved high quality genome and transcriptome of the human blood fluke *Schistosoma mansoni* // *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2012. 6(1):e1455. doi: 10.1371/journal.pntd.0001455
6. Schulze F.E. *Trichoplax adhaerens*, nov. gen., nov. spec // *Zoologischer Anzeiger*. 1883. V. 6. P. 92–97.
7. Малахов В.В. Загадочные группы морских беспозвоночных. М.: Издательство Московского университета, 1990.
8. Серавин Л.Н., Гудков А.В. *Trichoplax adhaerens* (тип Placozoa) – одно из самых примитивных многоклеточных животных (Учебное пособие для студентов-биологов). – СПб: «ТЕССА», 2005.
9. Nikitin M. Bioinformatic prediction of *Trichoplax adhaerens* regulatory peptides // *General and Comparative Endocrinology*. 2015. V. 212. P. 145–155. doi: 10.1016/j.ygcen.2014.03.049
10. Серавин Л.Н. Особенности ориентировки беспозвоночных в пространстве. 4. Реакция переворачивания животных со спинной стороны на брюшную // *Зоологический журнал*. 1989. V. 68. P. 18–28.
11. Srivastava M., Begovic E., Chapman J., Putnam N.H., Hellsten U., Kawashima T., Kuo A., Mitros T., Salamov A., Carpenter M.L., Signorovitch A.Y., Moreno M.A., Kamm K., Grimwood J., Schmutz J., Shapiro H., Grigoriev I.V., Buss L.W., Schierwater B., Dellaporta S.L., Rokhsar D.S. The *Trichoplax* genome and the nature of placozoans // *Nature*. 2008. V. 454. P. 955–960. doi: 10.1038/nature07191
12. Schierwater B., de Jong D., DeSalle R. Placozoa and the evolution of Metazoa and intrasomatic cell differentiation // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2009. V. 41. № 2. P. 370–379. doi: 10.1016/j.biocel.2008.09.023
13. Adamska M., Degnan S., Green K., Adamski M., Craigie A., Larroux C., Degnan B., Fraser J. Wnt and TGF-beta expression in the sponge *Amphimedon queenslandica* and the origin of metazoan embryonic patterning // *PLoS ONE*. 2007. 2(10):e1031. doi: 10.1371/journal.pone.0001031
14. Dellaporta S. L., Xu A., Sagasser S., Jakob W., Moreno M. A., Buss L. W., Schierwater B. Mitochondrial genome of *Trichoplax adhaerens* supports Placozoa as the basal lower metazoan phylum // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2006. V. 103. № 23. P. 8751–8756. doi: 10.1073/pnas.0602076103
15. Mikhailov K.V., Slyusarev G.S., Nikitin M.A., Logacheva M.D., Penin A.A., Aleoshin V.V., Panchin Y.V. The genome of *Intoshia linei* affirms orthonectids as highly simplified spiralian // *Current Biology*. 2016. V. 26. № 13. P. 1768–1774. doi: 10.1016/j.cub.2016.05.007
16. Slyusarev G.S., Starunov V.V. The structure of the muscular and nervous systems of the female *Intoshia linei* (Orthonectida) // *Organisms, Diversity & Evolution*. 2016. V. 16. № 1. P. 65–71. doi: 10.1007/s13127-015-0246-2
17. Paknia O., Schierwater B. Global habitat suitability and ecological niche separation in the phylum Placozoa // *PLoS One*. 2015. 10(11):e0140162. doi: 10.1371/journal.pone.0140162
18. Lang B.F., O'Kelly C., Nerad T., Gray M.W., Burger G. The closest unicellular relatives of animals // *Current Biology*. 2002. V. 12. № 20. P. 1773–1778.
19. Найденные ВКЭ для 11 видов [электронный ресурс] // URL: <http://lab6.iitp.ru/docs/metazoa/hces.html> (01.10.2017)
20. Hoskins R.A., Carlson J.W., Kennedy C., Acevedo D., Evans-Holm M., Frise E., Wan K.H., Park S., Mendez-Lago M., Rossi F., Villasante A., Dimitri P., Karpen G.H., Celniker S.E. Sequence finishing and mapping of *Drosophila melanogaster* heterochromatin // *Science*. 2007. V. 316. № 5831. P. 1625–1628. doi: 10.1126/science.1139816
21. Simakov O., Marletaz F., Cho S.J., Edsinger-Gonzales E., Havlak P., Hellsten U., Kuo D.H., Larsson T., Lv J., Arendt D., Savage R., Osoegawa K., de Jong P., Grimwood J., Chapman J.A., Shapiro H., Aerts A., Otilar R.P., Terry A.Y., Boore J.L., Grigoriev I.V., Lindberg D.R., Seaver E.C., Weisblat D.A., Putnam N.H., Rokhsar D.S. Insights into bilaterian evolution from three spiralian genomes // *Nature*. 2013. V. 493. № 7433. P. 526–531. doi: 10.1038/nature11696
22. Putnam N.H., Srivastava M., Hellsten U., Dirks B., Chapman J., Salamov A., Terry A., Shapiro H., Lindquist E., Kapitonov V.V., Jurka J., Genikhovich G., Grigoriev I.V., Lucas S.M., Steele R.E., Finnerty J.R., Technau U., Martindale M.Q., Rokhsar D.S. Sea anemone genome reveals eumetazoan gene repertoire and genomic organization // *Science*. 2007. V. 317. № 5834. P. 86–94. doi: 10.1126/science.1139158
23. Ryan J.F., Pang K., Schnitzler C.E., Nguyen A.D., Moreland R.T., Simmons D.K., Koch B.J., Francis W.R., Havlak P., Smith S.A., Putnam N.H., Haddock S.H., Dunn C.W., Wolfsberg T.G., Mullikin J.C., Martindale M.Q., Baxevanis A.D. The genome of the ctenophore *Mnemiopsis leidyi* and its implications for cell type evolution // *Science*. 2013. V. 342. I. 6164. 1242592. doi: 10.1126/science.1242592
24. Gershgorin R.A., Gorbunov K.Yu., Zverkov O.A., Rubanov L.I., Seliverstov A.V., Lyubetsky V.A. Highly conserved elements and chromosome structure evolution in mitochondrial genomes in ciliates // *Life*. 2017. 7:9. doi: 10.3390/life7010009
25. Nguyen L.-T., Schmidt H.A., von Haeseler A., Minh B.Q. IQ-TREE: A fast and effective stochastic algorithm for estimating maximum likelihood phylogenies // *Molecular Biology and Evolution*. 2015. V. 32. P. 268–274. doi: 10.1093/molbev/msu300
26. Kalyaanamoorthy S., Minh B.Q., Wong T.K.F., von Haeseler A., Jermini L.S. ModelFinder: Fast Model Selection for Accurate Phylogenetic Estimates // *Nature Methods*. 2017. V. 14. № 6. P. 587–589. doi: 10.1038/nmeth.4285
27. Minh B.Q., Nguyen M.A.T., Haeseler A. von. Ultrafast approximation for phylogenetic bootstrap // *Molecular Biology and Evolution*. 2013. V. 30. P. 1188–1195. doi: 10.1093/molbev/mst024
28. Tamura K., Stecher G., Peterson D., Filipiński A., Kumar S. MEGA6: molecular evolutionary genetics analysis version 6.0 // *Molecular Biology and Evolution*. 2013. V. 30. № 12. P. 2725–2729. doi: 10.1093/molbev/mst197

## References

1. Bejerano G., Pheasant M., Makunin I., Stephen S., Kent W.J., Mattick J.S., Haussler D. Ultraconserved elements in the human genome // *Science*. 2004. V. 304. № 5675. P. 1321–1325. doi: 10.1126/science.1098119

2. Rubanov L.I., Seliverstov A.V., Zverkov O.A., Lyubetsky V.A. A method for identification of highly conserved elements and evolutionary analysis of superphylum Alveolata // *BMC Bioinformatics*. 2016. 17:385. doi: 10.1186/s12859-016-1257-5
3. Lyubetsky V.A., Gershgorin R.A., Seliverstov A.V., Gorbunov K.Yu. Algorithms for reconstruction of chromosomal structures // *BMC Bioinformatics*. 2016. 17:40. doi: 10.1186/s12859-016-0878-z
4. Gorbunov K.Yu., Lyubetsky V.A. Linear algorithm for minimal rearrangement of structures // *Problems of Information Transmission*. 2017. V. 53. № 1. P. 55–72. doi: 10.1134/S0032946017010057
5. Protasio A.V., Tsai I.J., Babbage A., Nichol S., Hunt M., Aslett M.A., De Silva N., Velarde G.S., Anderson T.J., Clark R.C., Davidson C., Dillon G.P., Holroyd N.E., LoVerde P.T., Lloyd C., McQuillan J., Oliveira G., Otto T.D., Parker-Manuel S.J., Quail M.A., Wilson R.A., Zerlotini A., Dunne D.W., Berriman M. A systematically improved high quality genome and transcriptome of the human blood fluke *Schistosoma mansoni* // *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2012. 6(1):e1455. doi: 10.1371/journal.pntd.0001455
6. Schulze F.E. *Trichoplax adhaerens*, nov. gen., nov. spec // *Zoologischer Anzeiger*. 1883. V. 6. P. 92–97.
7. Malahov V.V. Zagadochnye gruppy morskikh bespozvonochnyh. M.: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta, 1990.
8. Seravin L.N., Gudkov A.V. *Trichoplax adhaerens* (tip Placozoa) – odno iz samykh primitivnykh mnogokletochnykh zhivotnykh (Uchebnoe posobie dlja studentov-biologov). – Spb: «TESSA», 2005.
9. Nikitin M. Bioinformatic prediction of *Trichoplax adhaerens* regulatory peptides // *General and Comparative Endocrinology*. 2015. V. 212. P. 145–155. doi: 10.1016/j.ygcen.2014.03.049
10. Seravin L.N. Osobennosti orientirovki bespozvonochnykh v prostranstve. 4. Reakcija perevorachivaniya zhivotnykh so spinnoj storony na brjushnuju // *Zoologicheskij zhurnal*. 1989. V. 68. P. 18–28.
11. Srivastava M., Begovic E., Chapman J., Putnam N.H., Hellsten U., Kawashima T., Kuo A., Mitros T., Salamov A., Carpenter M.L., Signorovitch A.Y., Moreno M.A., Kamm K., Grimwood J., Schmutz J., Shapiro H., Grigoriev I.V., Buss L.W., Schierwater B., Dellaporta S.L., Rokhsar D.S. The *Trichoplax* genome and the nature of placozoans // *Nature*. 2008. V. 454. P. 955–960. doi: 10.1038/nature07191
12. Schierwater B., de Jong D., DeSalle R. Placozoa and the evolution of Metazoa and intrasomatic cell differentiation // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2009. V. 41. № 2. P. 370–379. doi: 10.1016/j.biocel.2008.09.023
13. Adamska M., Degnan S., Green K., Adamski M., Craigie A., Larroux C., Degnan B., Fraser J. Wnt and TGF- $\beta$  expression in the sponge *Amphimedon queenslandica* and the origin of metazoan embryonic patterning // *PLoS ONE*. 2007. 2(10):e1031. doi: 10.1371/journal.pone.0001031
14. Dellaporta S. L., Xu A., Sagasser S., Jakob W., Moreno M. A., Buss L. W., Schierwater B. Mitochondrial genome of *Trichoplax adhaerens* supports Placozoa as the basal lower metazoan phylum // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2006. V. 103. № 23. P. 8751–8756. doi: 10.1073/pnas.0602076103
15. Mikhailov K.V., Slyusarev G.S., Nikitin M.A., Logacheva M.D., Penin A.A., Aleoshin V.V., Panchin Y.V. The genome of *Intoshia linei* affirms orthonectids as highly simplified spiralian // *Current Biology*. 2016. V. 26. № 13. P. 1768–1774. doi: 10.1016/j.cub.2016.05.007
16. Slyusarev G.S., Starunov V.V. The structure of the muscular and nervous systems of the female *Intoshia linei* (Orthonectida) // *Organisms, Diversity & Evolution*. 2016. V. 16. № 1. P. 65–71. doi: 10.1007/s13127-015-0246-2
17. Paknia O., Schierwater B. Global habitat suitability and ecological niche separation in the phylum Placozoa // *PLoS One*. 2015. 10(11):e0140162. doi: 10.1371/journal.pone.0140162
18. Lang B.F., O'Kelly C., Nerad T., Gray M.W., Burger G. The closest unicellular relatives of animals // *Current Biology*. 2002. V. 12. № 20. P. 1773–1778.
19. Найденные ВКЭ для 11 видов [электронный ресурс] // URL: <http://lab6.iitp.ru/docs/metazoa/hces.html> (01.10.2017)
20. Hoskins R.A., Carlson J.W., Kennedy C., Acevedo D., Evans-Holm M., Frise E., Wan K.H., Park S., Mendez-Lago M., Rossi F., Villasante A., Dimitri P., Karpen G.H., Celniker S.E. Sequence finishing and mapping of *Drosophila melanogaster* heterochromatin // *Science*. 2007. V. 316. № 5831. P. 1625–1628. doi: 10.1126/science.1139816
21. Simakov O., Marletaz F., Cho S.J., Edsinger-Gonzales E., Havlak P., Hellsten U., Kuo D.H., Larsson T., Lv J., Arendt D., Savage R., Osoegawa K., de Jong P., Grimwood J., Chapman J.A., Shapiro H., Aerts A., Otilar R.P., Terry A.Y., Boore J.L., Grigoriev I.V., Lindberg D.R., Seaver E.C., Weisblat D.A., Putnam N.H., Rokhsar D.S. Insights into bilaterian evolution from three spiralian genomes // *Nature*. 2013. V. 493. № 7433. P. 526–531. doi: 10.1038/nature11696
22. Putnam N.H., Srivastava M., Hellsten U., Dirks B., Chapman J., Salamov A., Terry A., Shapiro H., Lindquist E., Kapitonov V.V., Jurka J., Genikhovich G., Grigoriev I.V., Lucas S.M., Steele R.E., Finnerty J.R., Technau U., Martindale M.Q., Rokhsar D.S. Sea anemone genome reveals ancestral eumetazoan gene repertoire and genomic organization // *Science*. 2007. V. 317. № 5834. P. 86–94. doi: 10.1126/science.1139158
23. Ryan J.F., Pang K., Schnitzler C.E., Nguyen A.D., Moreland R.T., Simmons D.K., Koch B.J., Francis W.R., Havlak P., Smith S.A., Putnam N.H., Haddock S.H., Dunn C.W., Wolfsberg T.G., Mullikin J.C., Martindale M.Q., Baxevanis A.D. The genome of the ctenophore *Mnemiopsis leidyi* and its implications for cell type evolution // *Science*. 2013. V. 342. I. 6164. 1242592. doi: 10.1126/science.1242592
24. Gershgorin R.A., Gorbunov K.Yu., Zverkov O.A., Rubanov L.I., Seliverstov A.V., Lyubetsky V.A. Highly conserved elements and chromosome structure evolution in mitochondrial genomes in ciliates // *Life*. 2017. 7:9. doi: 10.3390/life7010009
25. Nguyen L.-T., Schmidt H.A., von Haeseler A., Minh B.Q. IQ-TREE: A fast and effective stochastic algorithm for estimating maximum likelihood phylogenies // *Molecular Biology and Evolution*. 2015. V. 32. P. 268–274. doi: 10.1093/molbev/msu300
26. Kalyaanamoorthy S., Minh B.Q., Wong T.K.F., von Haeseler A., Jermin L.S. ModelFinder: Fast Model Selection for Accurate Phylogenetic Estimates // *Nature Methods*. 2017. V. 14. № 6. P. 587–589. doi: 10.1038/nmeth.4285
27. Minh B.Q., Nguyen M.A.T., Haeseler A. von. Ultrafast approximation for phylogenetic bootstrap // *Molecular Biology and Evolution*. 2013. V. 30. P. 1188–1195. doi: 10.1093/molbev/mst024
28. Tamura K., Stecher G., Peterson D., Filipi A., Kumar S. MEGA6: molecular evolutionary genetics analysis version 6.0 // *Molecular Biology and Evolution*. 2013. V. 30. № 12. P. 2725–2729. doi: 10.1093/molbev/mst197

#### Об авторах:

**Зверков Олег Анатольевич**, кандидат физико-математических наук, научный сотрудник лаборатории № 6, Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук, [zverkov@iitp.ru](mailto:zverkov@iitp.ru)

**Рубанов Лев Израилевич**, кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории № 2, Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук,

[rubanov@iitp.ru](mailto:rubanov@iitp.ru)

**Русин Леонид Юрьевич**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории № 6, Институт проблем передачи информации им. А.А.Харкевича Российской академии наук; научный сотрудник биологического факультета, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, [roussine@yandex.ru](mailto:roussine@yandex.ru)

**Селиверстов Александр Владиславович**, кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории № 6, Институт проблем передачи информации им. А.А.Харкевича Российской академии наук, [slvstv@iitp.ru](mailto:slvstv@iitp.ru)

**Любецкий Василий Александрович**, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий лабораторией № 6, Институт проблем передачи информации им. А.А.Харкевича Российской академии наук; профессор механико-математического факультета, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, [lyubetsk@iitp.ru](mailto:lyubetsk@iitp.ru)

**Note on the authors:**

**Zverkov Oleg A.**, Candidate of Science in physics and mathematics, researcher at the Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences, [zverkov@iitp.ru](mailto:zverkov@iitp.ru)

**Rubanov Lev I.**, Candidate of Science in physics and mathematics, leading researcher, Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences, [rubanov@iitp.ru](mailto:rubanov@iitp.ru)

**Rusin Leonid Yu.**, Candidate of Science in physics and mathematics, senior researcher fellow, Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences; researcher at the Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, [roussine@yandex.ru](mailto:roussine@yandex.ru)

**Seliverstov Alexandr V.**, Candidate of Science in physics and mathematics, senior researcher, Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences, [slvstv@iitp.ru](mailto:slvstv@iitp.ru)

**Lyubetsky Vassily A.**, Doctor of Science in physics and mathematics, professor, head of the laboratory, Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences; professor at the Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University, [lyubetsk@iitp.ru](mailto:lyubetsk@iitp.ru)