

**Об особенностях эволюционного процесса у растений:
диплоидизация геномов и кариотипов**

**On the features of evolutionary process in plants:
diploidization of the genomes and karyotypes**

Родионов А. В.^{1,2}

Rodionov A. V.^{1,2}

¹ Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: avrodionov@mail.ru

¹ V. L. Komarov Botanical Institute (BIN RAS), St-Petersburg, Russia

² Биологический факультет, Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

² Biological Faculty, St. Petersburg State University, St-Petersburg, Russia

Реферат. По оценкам кариосистематиков, от 30 до 50 % видов наземных растений имеют полиплоидные кариотипы, соответственно, от 50 до 70 % растений – диплоиды. Один из механизмов диплоидизации неополплоидного кариотипа – хромосомные перестройки, ведущие к изменению числа хромосом в кариотипе – дисплоидии. Параллельно с процессами диплоидизации кариотипа, способствуя ей и дополняя ее, идут процессы структурной и эпигенетической диплоидизации генома, утраты части дублированных генов. Может быть, роль полиплоидии геномов в эволюции растений состоит, прежде всего, в том, что это эфемерное состояние, прежде всего, является эффективным способом дестабилизации генома, источником множества новых комбинаций аллелей, проходящих через жесткое решето отбора и реализующихся позже на стадии вторичного диплоида. Переход от полиплоида к диплоидному состоянию обоснован тем, что неополплоиды не могут обеспечить высокий процент сбалансированных гамет из-за проблем с конъюгацией хромосом, а механизмы перехода к строгой попарной конъюгации хромосом таковы, что автоматически ведут к диплоидизации как генома, так и кариотипа. Немаловажно и то, что диплоидный кариотип обеспечивает более жесткий, быстрый, эффективный отбор адаптивно важных новых комбинаций аллелей, тем самым способствуя накоплению таксономически значимых признаков, видообразованию, и, в конце концов, прогрессивной эволюции.

Ключевые слова. Мезополплоид, неополплоид, палеополплоид, полиплоидия, сравнительная геномика, эволюция геномов.

Summary. As estimated by karyosystematists, from 30 to 50 % of land plant species exhibit polyploid karyotypes, respectively, from 50 to 70 % of plants are diploids. One of the mechanisms of diploidization of a neopolyploid karyotype is chromosomal rearrangements leading to a change in the chromosome number in genomes – so-called dysploidy. In parallel with the processes of karyotype diploidization, contributing to it and supplementing it, there are processes of structural and epigenetic diploidization of the genome, the loss of part of the duplicated genes. It may be that the role of genome polyploidy in plant evolution lies primarily in the fact that this ephemeral state is primarily an effective way to destabilize the genome, a source of many new combinations of alleles that pass through a rigid selection sieve and are realized later at the secondary diploid stage. The transition from a polyploid to a diploid state is justified by the fact that neopolyploids cannot provide a high percentage of gametes carrying balanced chromosome sets due to problems with chromosome pairing in meiosis I. The mechanisms of transition to strict pairwise chromosome pairing are such that automatically leads to diploidization of both the genome and the karyotype. It is also important that the diploid karyotype provides more stringent, faster, more efficient selection of adaptively important new combinations of alleles, thereby contributing to the accumulation of taxonomically significant traits, speciation, and, as a result, to progressive evolution.

Key words. Comparative genomics, evolution of genomes, mesopolyploid, neopolyploid, paleopolyploid, polyploidy.

В истории всех современных таксонов цветковых растений неоднократно повторялся цикл: межвидовая гибридизация – полиплоидизация – геномный шок – всплеск изменчивости генома и транскриптома – потеря части генов – стабилизация кариотипа – вторичная диплоидизация – межвидовая гибридизация (Родионов и др., 2019, 2020). В этом нас убеждают, в частности, кариологические исследования. Растений, кариотип которых выглядит как полиплоидный, много. Так, Munzing (1936) и Darlington (1937) полагали, что около половины кариотипов цветковых растений – полиплоидные. Stebbins (1950) полагал, что полиплоидов среди растений 30–35 %. Высокая доля полиплоидов среди растений, обитающих в экстремальных условиях (Пробатова, 1977), позволяет думать, что полиплоидизация генома/кариотипа – это способ освоения новых и нарушенных экологических ниш. Немаловажно и то, что полиплоид часто репродуктивно изолирован от «родителей». Далее, у аллополиплоидов можно ожидать большее разнообразие аллелей, чем у родительских форм. Для аллополиплоидных гибридов характерен гетерозис (механизмы которого требуют изучения), и, наконец, наличие нескольких копий одного гена в геноме у полиплоидов создает условия для дивергенции генов и приобретения ими новых функций.

С другой стороны, сам по себе факт, что полиплоидов в природе относительно много, еще не доказательство того, что они играют выдающуюся роль в эволюции растений. Полиплоидов может быть относительно много, потому что они легко возникают при межвидовой гибридизации, однако ничего принципиально нового в плане эволюционных инноваций полиплоидизация генома не создает (Soltis et al., 2014). Эволюционный прогресс может быть связан только с диплоидами, полиплоиды вполне могут быть лишь терминальными стадиями эволюции филогенетической ветви – «dead-ends» в эволюции (Mayrose et al., 2015). Об этом свидетельствуют, в частности, результаты экспериментов по получению полиплоидов с помощью колхицина, термообработки и т. п. Искусственно полученные полиплоиды не отличаются принципиально от своих диплоидных предков, не имеют перед ними преимуществ. Мутации в геномах полиплоидов «забуферены» и не могут быть подхвачены отбором – поэтому у полиплоидов ограниченный эволюционный потенциал (Soltis et al., 2014).

Эти убедительные аргументы привели к тому, что в какой-то момент интерес к полиплоидии как к фактору прогрессивной эволюции снизился (Soltis et al., 2014). Тем неожиданной оказались результаты сравнения полностью секвенированных геномов цветковых растений. Они показали, что все они, не только виды с характерной морфологией полиплоидного кариотипа, но и виды с хромосомными наборами, выглядящими как диплоиды, кариотипами с надежной бивалентной конъюгацией хромосом в мейозе I, имеют в геноме протяженные дублированные и триплицированные синтенные группы генов – следы актов полногеномной полиплоидизации – WGD (Vanneste et al., 2014; Van de Peer et al., 2017; Benton et al., 2022). То есть, даже имея дело с кариотипом, в котором всего 2 пары хромосом, как в кариотипе цингерии Биберштейна (Kotseruba et al., 2003; Ким и др., 2009), мы должны помнить, что это палеополиплоид, в филогенетической истории которого имели место по крайней мере 5 актов WGD (Van de Peer et al., 2017). Более того, время, когда имели место примерно 75 % актов полиплоидизации генома (полногеномной дубликации – WGD), примерно соответствует границе мезозоя и кайнозоя. Вероятно, аллополиплоиды имели больше шансов выжить в изменившихся экологических условиях (Vanneste et al., 2014; Van de Peer et al., 2017).

Отсюда следует: удивительно не то, что при кариологическом исследовании, по оценкам классиков-кариологов растений, от 30 до 50 % видов наземных растений имеют полиплоидные кариотипы, а то, что, по их же оценкам, от 50 до 70 % растений имеют диплоидный кариотип.

При описании событий, сопровождающих появление нового полиплоида, используют предложенные кариологом Фаварже (Favarger, 1961) термины неополиплоид, мезополиплоид и палеополиплоид в их современной «пост-геномной» интерпертации (Mandáková et al., 2010). При этом неополиплоидом называют недавно возникшие полиплоиды с кариотипом (геномом), число хромосом в котором есть результат сочетания полных наборов хромосом (субгеномов) очевидных или предполагаемых предковых диплоидных видов. Термин «палеополиплоид» используется обозначения генома (кариотипа), морфология кариотипа которого и поведение хромосом которого в мейозе как у диплоида, а полиплоидное прошлое палеополиплоида становится очевидным только после анализа последовательностей ядерного генома. Мезополиплоидные виды демонстрируют диплоидоподобный мейоз, и дисомное наследование аллелей, однако родительские субгеномы в геноме мезополиплоида все еще можно различить сравнительными цитогенетическими и филогенетическими методами (Mandáková et al., 2010). По нашему мнению, в этом потоке событий, между неополиплоидами и мезополиплоидами имеет смысл выделить стадию эуполиплоида (от «эу-» – от др.-греч. εὖ- «хорошо» – хороший, благой,

добротный; настоящий, подлинный, истинный) – такое состояние полиплоида, когда его полиплоидная природа не вызывает никаких сомнений, но геном (кариотип) эуполиплоида, в отличие от неополиплоида, уже относительно стабилен (Родионов и др., 2010; 2019). Именно в состоянии эуполиплоида находится большинство геномов/кариотипов многочисленных «хороших» полиплоидных видов растений, которых среди цветковых растений только в родах, где можно видеть полиплоидные ряды, не менее 15 % (а в родах с низким основным числом хромосом $x = 2-7$ до 50 %), а среди папоротников – треть (типичный пример эуполиплоида – кариотип и геном *Triticum aestivum*, $2n = 42$, $x = 7$).

Проблема «упорядоченного» спаривания гомологов у полиплоидов недооценивается кариологами. Barker et al. (2016) показали, что из 208 видов полиплоидных цветковых растений, у которых был описан мейоз, только у 92 видов во время первого мейотического деления мультиваленты не наблюдались. Между тем мультиваленты в мейозе I – угроза неправильного расхождения хромосом (Soares et al., 2021).

Один из механизмов диплоидизации неополиплоидного кариотипа – хромосомные перестройки, ведущие к изменению числа хромосом в кариотипе – диспloidии. При этом изменение числа хромосом происходит, как правило, не за счет утраты какой-либо пары гомологичных хромосом, а в результате тандемных слияний, иногда – разделений хромосом, а также в результате встраивания целых хромосом во внутренние районы другой хромосомы (Mandáková et al., 2010; Schubert, Lysak, 2011; Mandáková, Lysak, 2018). Так, например, у вида *Gossypium hirsutum* (хлопчатник) $n=13$, а у близкого ему вида из другого рода *Gossypioides kirkii* ($n = 12$). Сравнение геномов показало, что причина различий в числе хромосом – серия транслокаций. Половина хромосомы 4 *G. kirkii* гомологична половине хромосом 4 *G. hirsutum*, вторая половина генов хромосомы 4 *G. kirkii* у *G. hirsutum* лежит в хромосоме 2. Хромосома 6 *G. kirkii* – результат слияния части хромосомы 2 *G. hirsutum*, встроившейся в центр хромосомы 6 *G. hirsutum*, где, кроме того, еще и часть генов хромосомы 4 *G. hirsutum* (Udall et al., 2019). Этот и другие примеры показывают, что в родах, где кариологически определяются несколько основных чисел хромосом, по-видимому, активно идут процессы диспloidизации (Mandáková, Lysak, 2018).

Исследование кариотипов сотен видов разных семейств показало, что при реорганизации кариотипа полиплоида в ряду поколений чаще число хромосом уменьшается, чем увеличивается (Mandáková, Lysak, 2018).

Параллельно с кариологической диплоидизацией кариотипа постепенно идет функциональная (эпигенетическая) и структурная диплоидизация генома полиплоидов. Как правило, у неополиплоидов и мезополиплоидов идет процесс потери части генов. С легкой руки R. J. Langham и др. (2004) структурную диплоидизацию генома обозначают термином «фракционирование генома». Значение этого процесса в эволюции геномов растений трудно переоценить. Если предположить, что гаплоидный геном общего предка наземных растений имел один геном (был истинным гаплоидом), то после серии полногеномных дупликаций и трипликаций генома у яблони каждый ген должен быть представлен 24-мя аллелями (повторен 24 раза), у злаков 32 раза, у капусты *Brassica oleraceae* 144 раза (Liang, Schnable, 2018), а число генов в геноме растений должно быть значительно больше, чем число генов в геноме позвоночных, в истории которых два WGD имели место около 450 млн. лет назад (Sacerdot et al., 2018). Действительно, в геноме человека около 20 тыс. протеин-кодирующих генов, а в геномах растений число генов, как правило, больше – варьирует от 8166 у одноклеточной зеленой водоросли *Ostreococcus tauri* до примерно 95000–125000 у пшеницы *Triticum aestivum*. В среднем, 64,5 % генов в гаплоидном геноме растений имеют копии (паралоги), доля генов, имеющих в геноме паралоги, варьирует от 45,5 % у мха *Physcomitrella* до 84,4 % у яблони *Malus domestica* (Panchy et al., 2016). Так, геном бананов *Musa accuminata* ($2n = 22$) 75–100 млн лет назад прошел через три раунда аллополиплоидизации и состоит сейчас из 36542 протеин-кодирующих генов. Большинство (65,4 %) генов представлены в геноме лишь одной копией, и только 10 % сохранили 4 копии предковых геномов (D'hont et al., 2012). «Фракционирование» генома, как правило, неслучайно – предпочтительно теряются гены одного из родительских субгеномов, а гены второго родителя предпочтительно остаются. Например, сравнивая геном тетраплоида *Zingiber trichopoda* ($2n = 8$) с геномом его диплоидного предка *Z. biebersteiniana* ($2n = 4$, второй предок неизвестен) можно видеть, что *Z. trichopoda* утратила почти все гены 35S рРНК, значительную часть генов 5S рРНК и все центромерные повторы, а копии этих генов в субгеноме второго «родителя» сохранились (Kotseruba et al., 2003). Сохраняются гены, продукты которых работают в составе мультипротеиновых комплексов, и регуляторные гены (D'hont et al., 2012; Wang et al., 2021). Чтобы оценить скорость «фракционирования» генома, рассмотрим, что происходит с геномом рапса. Амфидиплоид рапс (*Brassica napus*, геном ААСС, $2n = 36$) образовался примерно 7500 лет назад в результа-

те гибридизации капусты *B. oleracea* (геном CC, $2n = 18$) и репы *B. rapa* (геном AA, $2n = 20$). В дикорастущем состоянии неизвестен. В гаплоидном геноме *B. oleracea* 58 315 генов, в геноме *B. rapa* 59 864 генов. Можно было ожидать, что в геноме *B. napus* будет (A+C) 118 179 генов – на самом деле их 108 580 генов, кроме того, 955 генов *B. napus* уникальны и не найдены у родителей. То есть, за короткий период в 7,5 тыс. лет из генома рапса утрачено 10 тысяч генов, 1 тыс. генов приобретена новых (Bayer et al., 2021).

Молекулярные механизмы «фракционирования» генома у растений оказались совсем не такими, как это наблюдается у животных. У животных, как правило, происходит функциональная диплоидизация генома – дублированные копии генов накапливают мутации и псевдогенизируются. У растений фракционирование генома предпочтительно идет за счет внутривидовой рекомбинации (Li et al., 2021). Возможное исключение из этого правила: папоротники. Среди современных папоротников 30 % видов – полиплоиды (Wood et al., 2009). При этом у папоротников наблюдается необычная для растений закономерность: размер их генома пропорционален числу хромосом в кариотипе, при этом хромосом в геноме много (средний индекс $x =$ около 55). (Nakazato et al., 2008). Предполагается, что причина этого в том, что у папоротников при диплоидизации происходит псевдогенизация дублированных генов, а не делеция их (Szövényi et al., 2021).

Приведенные факты показывают, всю обоснованность вставшей перед современными исследователями проблемы: если в истории всех современных таксонов цветковых растений постоянно появляются неополплоиды, то почему среди растений так много диплоидов (палеополплоидов)?

Может быть, полиплоидия только эфемерное состояние, только способ дестабилизации генома, источник множества новых комбинаций генов, проходящих через жесткое решето отбора и реализующихся уже на стадии диплоидов?

Может быть, полиплоиды не могут обеспечить высокий процент сбалансированных гамет из-за проблем с конъюгацией хромосом, а переход к строгой попарной конъюгации хромосом автоматически ведет к диплоидизации кариотипа?

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ #22-24-01117 и, на начальных этапах исследования, гранта СПбГУ PURE ID 60256916.

ЛИТЕРАТУРА

Ким Е. С., Большева Н. Л., Саматадзе Т. Е., Носов Н. Н., Носова И. В., Зеленин А. В., Пунина Е. О., Муравенко О. В., Родионов А. В. Уникальный геном двуххромосомных злаков *Zingeria* и *Colpodium*, его происхождение и эволюция // Генетика, 2009. – Т. 45, №11. – С. 1506–1515.

Пробатова Н. С. Хромосомные числа в семействе Роасеае и их значение для систематики, филогении и фитогеографии (на примере злаков Дальнего Востока России) // Комаровские чтения. – Вып. 55. – Владивосток: Дальнаука, 2007. – С. 9–103.

Родионов А. В., Амосова А. В., Беляков Е. А., Журбенко П. М., Михайлова Ю. В., Пунина Е. О., Шнеер В. С., Лоскутов И. Г., Муравенко О. В. Генетические последствия межвидовой гибридизации, ее роль в видообразовании и фенотипическом разнообразии растений // Генетика, 2019. – Т. 55, № 3. – С. 255–272. DOI: 10.1134/S0016675819030159

Родионов А. В., Носов Н. Н., Ким Е. С., Мачс Э. М., Пунина Е. О., Пробатова Н. С. Происхождение полиплоидных геномов мятликов (*Poa* L.) и феномен потока генов между Северной Пацификой и суб-антарктическими островами // Генетика, 2010. – Т. 46, № 12. – С. 1598–1608.

Родионов А. В., Шнеер В. С., Гнутиков А. А., Носов Н. Н., Пунина Е. О., Журбенко П. М., Лоскутов И. Г., Муравенко О. В. Диалектика видов: от исходного единообразия, через максимально возможное разнообразие к конечному единообразию // Бот. журн., 2020. – Т. 105, № 9. – С. 835–853. DOI: 10.31857/S0006813620070091

Barker M. S., Arrigo N., Baniaga A. E., Li Z., Levin D. A. On the relative abundance of autopolyploids and allopolyploids // New Phytologist, 2016. – Vol. 210. – P. 391–398. DOI: <https://www.jstor.org/stable/newphytologist.210.2.391>

Bayer P. E., Scheben A., Golicz A. A., Yuan Y., Faure S., Lee H., Chawla H. S., Anderson R., Bancroft I., Raman H., Lim Y. P. Modelling of gene loss propensity in the pangenomes of three Brassica species suggests different mechanisms between polyploids and diploids // Plant Biotechnology Journal, 2021. – Vol. 19. – P. 2488–2500. DOI: 10.1111/pbi.13674

Benton M. J., Wilf P., Sauquet H. The Angiosperm terrestrial revolution and the origins of modern biodiversity // New Phytologist, 2022. – Vol. 233. – P. 2017–2035. DOI: 10.1111/nph.17822

D’hont A., Denoeud F., Aury J. M., Baurens F. C., Carreel F., Garsmeur O., Noel B., Bocs S., Droc G., Rouard M., Da Silva C. The banana (*Musa acuminata*) genome and the evolution of monocotyledonous plants // Nature, 2012. – Vol. 488. – P. 213–217. DOI: 10.1038/nature11241

- Darlington C. D.** Recent Advances in Cytology. – Philadelphia: Blakiston, 1937. – 768 p.
- Favarger C.** Sur l'emploi des nombres chromosomiques en géographie botanique historique // *Ber. Geobot. Inst. Rübél.*, 1961. – Т. 32. – С. 119–146.
- Kotseruba V., Gernand D., Meister A., Houben A.** Uniparental loss of ribosomal DNA in the allotetraploid grass *Zinigeria trichopoda* ($2n = 8$) // *Genome*, 2003. – Vol. 46. – P. 156–163. DOI:10.1139/g02-104
- Langham R. J., Walsh J., Dunn M., Ko C., Goff S. A., Freeling M.** Genomic duplication, fractionation and the origin of regulatory novelty // *Genetics*, 2004. – Vol. 166. – P. 935–945. DOI: 10.1093/genetics/166.2.935
- Li Z., McKibben M. T., Finch G. S., Blischak P. D., Sutherland B. L., Barker M. S.** Patterns and processes of diploidization in land plants // *Annual Review of Plant Biology*, 2021. – Vol. 72. – P. 387–410. DOI: 10.1146/annurev-arplant-050718-100344
- Liang Z., Schnable J. C.** Functional divergence between subgenomes and gene pairs after whole genome duplications // *Molecular Plant*, 2018. – Vol. 11. – P. 388–397. DOI: 10.1016/j.molp.2017.12.010
- Mandáková T., Joly S., Krzywinski M., Mummenhoff K., Lysak M. A.** Fast diploidization in close mesopolyploid relatives of *Arabidopsis* // *The Plant Cell*, 2010. – Vol. 22. – P. 2277–2290. DOI: 10.1105/tpc.110.074526
- Mandáková T., Lysak M. A.** Post-polyploid diploidization and diversification through dysploid changes // *Current Opinion in Plant Biology*, 2018. – Vol. 42. – P. 55–65. DOI: 10.1016/j.pbi.2018.03.001
- Mayrose I., Zhan S. H., Rothfels C. J., Arrigo N., Barker M. S., Rieseberg L. H., Otto S. P.** Methods for studying polyploid diversification and the dead end hypothesis: a reply to Soltis et al. (2014) // *New Phytologist*, 2015. – Vol. 206. – P. 27–35.
- Müntzing A.** The evolutionary significance of autopolyploidy // *Hereditas*, 1936. – Vol. 21. – P. 263–378.
- Nakazato T., Barker M. S., Rieseberg L. H., Gastony G. J.** Evolution of the nuclear genome of ferns and lycophytes // Ranker N. A., Haufler C. H. (eds.) *Biology and Evolution of Ferns and Lycophytes*. – Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press, 2008. – P. 175–198.
- Panchy N., Lehti-Shiu M., Shiu S. H.** Evolution of gene duplication in plants // *Plant Physiology*, 2016. – Vol. 171 – P. 2294–2316. DOI: 10.1104/pp.16.00523
- Sacerdot C., Louis A., Bon C., Berthelot C., Roest Crollius H.** Chromosome evolution at the origin of the ancestral vertebrate genome // *Genome Biology*, 2018. – Vol. 19. – P. 1–15. – P. DOI: 10.1186/s13059-018-1559-1
- Schubert I., Lysak M. A.** Interpretation of karyotype evolution should consider chromosome structural constraints // *Trends in Genetics*, 2011. – Vol. 27. – P. 207–216. DOI: 10.1016/j.tig.2011.03.004
- Soares N. R.; Mollinari M., Oliveira G. K.; Pereira G. S.; Vieira M. L. C.** Meiosis in polyploids and implications for genetic mapping: A review // *Genes*, 2021. – Vol. 12. – P. 1517. DOI: 10.3390/genes12101517
- Soltis D. E., Visger C. J., Soltis P. S.** The polyploidy revolution then... and now: Stebbins revisited // *American Journal of Botany*, 2014. – Vol. 101. – P. 1057–1078. DOI: 10.3732/ajb.1400178
- Stebbins G. L.** *Variation and Evolution in Plants*. – New York: Columbia Univ. Press, 1950. – 623 p.
- Szövényi P., Gunadi A., Li F. W.** Charting the genomic landscape of seed-free plants // *Nature Plants*, 2021. – Vol. 7. – P. 554–65.
- Udall J. A., Long E., Ramaraj T., Conover J. L., Yuan D., Grover C. E., Gong L., Arick M. A., Masonbrink R. E., Peterson D. G., Wendel J. F.** The genome sequence of *Gossypioides kirkii* illustrates a descending dysploidy in plants // *Frontiers in Plant Science*, 2019. – Vol. 10. – P. 1541. DOI: 10.3389/fpls.2019.01541
- Van de Peer Y., Mizrachi E., Marchal K.** The evolutionary significance of polyploidy // *Nature Reviews Genetics*, 2017. – Vol. 18. – P. 411–424. DOI: 10.1038/nrg.2017.26
- Vanneste K., Baele G., Maere S., Van de Peer Y.** Analysis of 41 plant genomes supports a wave of successful genome duplications in association with the Cretaceous–Paleogene boundary // *Genome Research*, 2014. – Vol. 24. – P. 1334–1347. DOI: 10.1101/gr.168997.113
- Wang X., Morton J. A., Pellicer J., Leitch I. J., Leitch A. R.** Genome downsizing after polyploidy: mechanisms, rates and selection pressures // *The Plant Journal*, 2021. – Vol. 107. – P. 1003–1015. DOI: 10.1111/tpj.15363
- Wood T. E., Takebayashi N., Barker M. S., Mayrose I., Greenspoon P. B., Rieseberg L. H.** The frequency of polyploid speciation in vascular plants // *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009. – Vol. 106. – P. 13875–13879. DOI: 10.1073/pnas.0811575106