

DOROTA KANNENBERG-LESZCZYŃSKA , **BARTOSZ ULASZEWSKI** ,
JAROSŁAW BURCZYK 

Autor korespondencyjny / corresponding author: e-mail: dorota.kannenberg@wp.pl

Katedra Genetyki, Wydział Nauk Biologicznych, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy,
Polska, Chodkiewicza 30, Bydgoszcz 85-064, Polska

Department of Genetics, Faculty of Biological Sciences, Kazimierz Wielki University,
Chodkiewicza 30, Bydgoszcz 85-064, Poland

Molekularni imigranci, czyli inserty organellarne w genomie jądrowym roślin

Molecular immigrants, or organellar inserts in the nuclear genome of plants

DOI: <https://doi.org/10.12775/KOSMOS.2025.003>

Abstrakt

Materiał genetyczny występuje u roślin w trzech różnych organellach: jądrze komórkowym, mitochondriach oraz chloroplastach. Badania molekularne wykazały, że fragmenty materiału genetycznego organelli mogą migrować do jądra komórkowego i podlegać tam integracji z jądrowym DNA. Sekwencjonowanie genomów (czyli uzyskiwanie informacji o sekwencji nukleotydów w genomie) wykonywane obecnie przede wszystkim za pomocą metod sekwencjonowania trzeciej generacji tzw. TGS (Third Generation Sequencing) pozwala na identyfikację DNA organellarnego w genomach jądrowych. Szczególnie interesujące są inserty pochodzenia mitochondrialnego - NUMT (ang. Nuclear Mitochondrial DNA) oraz inserty chloroplastowe – NUPT (ang. Nuclear Plastid DNA). Wykazano, że zjawisko przenoszenia insertów zachodzi z różnym natężeniem u różnych gatunków. Poszukiwanie NUMT oraz NUPT stanowi obszar dla innowacyjnych badań. Analizy polegają na porównaniu sekwencji genomu chloroplastowego/mitochondrialnego z genomem jądrowym i sprawdzeniu czy fragmenty genomu organellarnego są odnajdywane w genomie jądrowym. Poznanie mechanizmów i znaczenia transferu fragmentów DNA z organelli do jądra komórkowego może doprowadzić do przełomu w rozumieniu funkcjonowania genomów roślinnych.

Słowa kluczowe w języku polskim: NUMT, NUPT, insercje organellarne, genom roślinny, genomika roślin

Abstract

Genetic material is found in plants in three different organelles: the cell nucleus, mitochondria, and chloroplasts. Molecular research has shown that fragments of the organelle's genetic material can migrate to the cell nucleus and integrate with the nuclear DNA. Particularly interesting are inserts of mitochondrial origin – NUMT (Nuclear Mitochondrial DNA) and chloroplast inserts - NUPT (Nuclear Plastid DNA). It has been shown that the phenomenon of insert migration occurs with varying intensity in different species. The search for NUMT and NUPT is an area for innovative research. The analysis involves comparing the sequences of the chloroplast/mitochondrial genome with the nuclear genome and checking whether fragments of the organellar genome are found in the nuclear genome. Understanding the mechanisms and significance of DNA transfer from organelles to the cell nucleus could lead to a breakthrough in the understanding of plant genome function.

Keywords: NUMT, NUPT, organellar insertions, plant genome, plant genomics

WPROWADZENIE

Genomy roślinne, podobnie jak w przypadku innych organizmów wyższych, zbudowane są z nici DNA zorganizowanych w postaci chromosomów (Vivante i in. 2017). Zarówno rozmiary genomu roślinnego, jak i liczba chromosomów są bardzo zróżnicowane w zależności od gatunku (Heslop-Harrison i Schwarzhacher 2011). Materiał genetyczny występuje u roślin w trzech różnych organellach: jądrze komórkowym, mitochondriach oraz chloroplastach. Materiał genetyczny zawarty w jądrze komórkowym pełni rolę nadrzędną. Obejmuje on zdecydowanie największą część informacji genetycznej osobnika (Vivante i in. 2017). Genom jądrowy dowolnego wielokomórkowego organizmu eukariotycznego zawiera ten sam zestaw informacji w każdej z komórek, natomiast różnice w funkcjonowaniu komórek wynikają przede wszystkim ze zróżnicowanej ekspresji materiału genetycznego (Matsunaga i in. 2013). Mitochondria i chloroplasty, chociaż mniej bogate pod względem ilości materiału genetycznego, nie ustępują pod względem jego istotności dla funkcjonowania organizmu (Silva i in. 2017; Wynn i Christensen 2019). Uważa się, że chloroplasty oraz mitochondria to organelle pochodzenia endosymbiotycznego (Hamaji i in. 2013). Posiadając własne DNA oraz systemy regulacji i ekspresji genów są one jednak częściowo zależne od genów zlokalizowanych w jądrze komórkowym i tym samym niezdolne do

samodzielnego funkcjonowania, z tego względu nazywamy je organellami półautonomicznymi (Wróbel i in. 2015).

Badania molekularne wykazały, że fragmenty materiału genetycznego organelli mogą migrować do jądra komórkowego i podlegać tam integracji z jądrowym DNA (określamy je wówczas jako tzw. inserty), pozostając w nim przez dłuższy czas (van den Boogaart i in. 1984). Tak zmienione DNA przekazywane jest z pokolenia na pokolenie (Huang i in. 2005). Do tej pory nie udało się w sposób doświadczalny wykazać zjawiska transportu fragmentów DNA w kierunku odwrotnym, tzn. z jądra komórkowego do organelli (Kleine i in. 2009), chociaż u drożdży w genomie mitochondrialnym zaobserwowano fragmenty charakterystyczne dla genomu jądrowego (Thorsness i in. 1990). Wyróżnia się inserty pochodzenia mitochondrialnego - NUMT (ang. *Nuclear Mitochondrial DNA*) oraz inserty chloroplastowe - NUPT (ang. *Nuclear Plastid DNA*). Wykazano, że zjawisko wbudowywania do genomu jądrowego insertów pochodzenia organellarnego zachodzi z różnym natężeniem u różnych gatunków (Zhang i in. 2020). Poznanie mechanizmów i znaczenia transferu fragmentów DNA z organelli do jądra komórkowego u roślin może doprowadzić do przełomu w rozumieniu funkcjonowania genomów roślinnych.

SEKWENCJONOWANIE GENOMÓW

Identyfikacja insertów organellarnych w jądrowym DNA możliwa jest dzięki precyzyjnej znajomości sekwencji genomów zarówno jądrowych, jak i organellarnych. Obecnie sekwencjonowanie genomów, czyli uzyskiwanie informacji o kompletnej sekwencji nukleotydów w genomie badanego osobnika wykonuje się przede wszystkim za pomocą metod sekwencjonowania trzeciej generacji tzw. TGS (*Third Generation Sequencing*). Wyróżniamy tu głównie dwie metody: HiFi PacBio (Pacific Biociences) oraz ONT Nanopore (Oxford Nanopore Technologies), pozwalające na uzyskiwanie fragmentów DNA o długości od kilku do kilkudziesięciu tysięcy par zasad, które następnie podlegają procesowi asemblacji, czyli składania całości genomu w oparciu o te fragmenty. Umożliwia to obecnie wydajne i precyzyjne opracowywanie kompletnych genomów T2T (telomere-to-telomere) większości jądrowych genomów eukariotycznych. Określenie sekwencji DNA organellarnego, z uwagi na małą wielkość i specyficzną organizację jest zadaniem łatwiejszym.

PODSTAWOWE METODY ANALIZY INSERTÓW

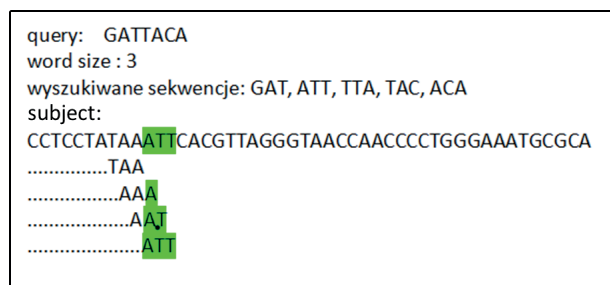
Dane genetyczne niezbędne do prowadzenia podstawowych analiz insercji organellarnych występujących w genomach jądrowych są w zasadzie dostępne w bazach sekwencji DNA, np. w bazie NCBI (*National Center for Biotechnology Information*). W badaniach najlepiej wykorzystywać gatunki, dla których opracowano genom jądrowy na poziomie chromosomów, a poza genomem jądrowym jest opracowany genom chloroplastowy i/lub mitochondrialny. Ograniczenie się do tego typu danych zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników. Analizy polegają generalnie na porównaniu sekwencji genomu chloroplastowego/mitochondrialnego (cpDNA/mtDNA) z genomem jądrowym (nDNA), i sprawdzeniu czy jakiegokolwiek fragmenty genomu organellarnego są odnajdywane w genomie jądrowym. Inaczej mówiąc, formułuje się pytanie (*query*) stanowiące sekwencję np. genomu chloroplastowego, i porównuje się ją

z bazą danych (*subject*) będącą genomem jądrowym tego samego gatunku. Niezbędne jest tu także określenie optymalnych wartości parametrów analitycznych, w tym minimalna długość badanych fragmentów (*word size*) oraz akceptowalny poziom błędów dopasowania (*e-value*).

MECHANIZM DZIAŁANIA ALGORYTMU BLAST

Podstawową metodą wyszukiwania i dopasowania fragmentów DNA jest algorytm BLAST (ang. *Basic Local Alignment Search Tool*). Jest to w sumie grupa algorytmów dopasowania globalnego i lokalnego (Needleman i Wunsch 1970; Smith i Waterman 1981) stosowana do porównywania i oceny podobieństw sekwencji nukleotydowych (BLASTn) i aminokwasowych (BLASTp) (Altschul i in. 1990). Ze względu na swoją elastyczność oraz szybkość działania jest to najczęściej wykorzystywane narzędzie bioinformatyczne w szeroko pojętych naukach o życiu. Sama technika działania programu BLAST opiera się na podzieleniu zapytania (ang. *query*) na mniejsze fragmenty tzw. słowa (ang. *word*) i przeszukaniu pod tym kątem bazy danych (ang. *subject*) (Ryc. 1). Zwiększenie długości słowa prowadzi do zmniejszenia liczby sekwencji konwergentnych, zwiększając wiarygodność otrzymanych wyników. Odnalezienie dopasowania przedstawione na rycinie 1 kolorem zielonym nazywane jest potocznie 'hitem', czyli sekwencją zgodną pod względem zawartości z zapytaniem o zdefiniowanej wartości słowa. Podczas analiz, w przypadku odnalezienia fragmentu DNA organellarnego w genomie jądrowym, program rozszerza zakres porównywania sekwencji DNA poza minimalny, deklarowany zakres długości słowa w celu sprawdzenia maksymalnej długości fragmentu zgodnego pod względem składni dla zapytania oraz dla przeszukiwanej bazy danych. Szybkie działanie algorytmu BLASTn możliwe jest również dzięki zastosowaniu w procesie analiz zasady tolerancji dopasowania. Można bowiem założyć pewien procent błędów, tzn. niezgodności pomiędzy sekwencjami, które w ostatecznym wyniku zostają uznane za zgodne (homologiczne).

Prowadzone tak analizy pozwalają na zebranie informacji o liczbie, rozmiarach i lokalizacji insertów NUPT/NUMT w genomach jądrowych, w których mogło dojść do mutacji, a które mogą być poddane dalszym analizom.



Ryc. 1. Schemat ilustrujący mechanizm wyszukiwania fragmentów sekwencji genomu organellarnego (*query*) w sekwencji genomu jądrowego (*subject*). Wybierając długość poszukiwanych fragmentów równą 3 nukleotydy, odnaleziono jeden fragment genomu organellarnego w genomie jądrowym o sekwencji AAT

Obecność insertów mitochondrialnych i plastydowych w genomach jądrowych uznaje się za zjawisko powszechne (Zhang i in. 2020), jednakże ich liczba i rozmiary mogą się znacząco różnić u różnych gatunków (Smith 2011). Przenoszenie plastydowego DNA do genomu jądrowego to proces ciągły, który zwiększa złożoność genomów jądrowych (Timmis i in. 2004). Na podstawie badań przeprowadzonych przez Listera i in. (2003) można wnioskować, że część różnic warunkowana jest przez zróżnicowanie liczebności organelli będących źródłem insertów trafiających do jądra. Zjawisko to opisuje tzw. hipoteza ograniczonego okna transferu. Zakłada ona, że gatunki o mniejszej liczbie chloroplastów będą wykazywały zdecydowanie słabszą intensywność transferu insertów (Lister i in. 2003). Jednocześnie nie wykazano związku między wielkością genomu organellarnego, a liczbą insertów odnotowanych w jądrze komórki (Smith i in. 2011). Kolejnym czynnikiem mającym wysoce prawdopodobny wpływ na pojawianie się insertów u danego osobnika są warunki środowiskowe. Wykazano, że transfer z organelli do jądra ulega znacznej intensy-

fikacji w przypadku oddziaływania na roślinę cieplnego bodźca stresowego (Wang i in. 2012).

Dotychczas ukazały się nieliczne prace przeglądowe obejmujące kilka, kilkanaście, czy nawet kilkadziesiąt różnych gatunków i analizujące inserty organellarne obecne w genomie jądrowym. Inserty były obecne niemal we wszystkich analizowanych do tej pory genomach. Yoshida i in. (2014) przeanalizowali 17 gatunków roślin. Wśród zidentyfikowanych sekwencji NUPT dominowały krótkie fragmenty (średnio 175 par zasad (pz) dla *L. Japonicus*; 514 pz dla *P. trichocarpa*). Zdecydowana większość insertów była krótsza niż 200 pz (Yoshida i in. 2014). W innej pracy przeanalizowano 30 gatunków roślin (Smith i in. 2011). Również w tym wypadku u wszystkich gatunków wykazano obecność zarówno sekwencji NUMT, jak i NUPT. Jednocześnie wskazano, że wraz ze wzrostem rozmiarów genomu jądrowego wzrastała liczba obecnych w nim insertów (Smith i in. 2011). U kukurydzy (*Zea mays*) przeprowadzono badania występowania insertów u różnych osobników tego samego gatunku (Lough i in. 2015). Wykazano powtarzalność lokalizacji oraz rodzajów sekwencji insertów organellarnych, co może sugerować, że sekwencje te były wbudowane na wcześniejszym etapie rozwoju filogenetycznego gatunku (Lough i in. 2015). Poza liczbą insertów analizom poddawane są również ich cechy jakościowe – przede wszystkim ich długość. Zaobserwowano zależność między wiekiem, a długością insertów, gdzie przez wiek rozumiemy umowny czas, który upłynął od momentu włączenia insertu organellarnego do genomu jądrowego danego gatunku. Długość obserwowanych insertów z czasem maleje – ulegają one najprawdopodobniej fragmentacji oraz eliminacji z genomu jądrowego (Yoshida i in. 2014). W analizach przeprowadzonych przez Michalovova i in. (2014), różnice w długości NUPT korelowały z ich wiekiem, wskazując na zależną od czasu akumulację mutacji. Wnioskowano również, że sekwencje NUPT ulegają skróceniu po integracji z genomem jądrowym. Wynik ten sugeruje, że efektywna degradacja i eliminacja występują powszechnie oraz że tylko małe sekwencje NUPT mogą uniknąć eli-

minacji (Michalovova i in. 2014). Nie podlega zatem dyskusji, że zarówno występowanie sekwencji NUMT, jak i NUPT w komórkach roślinnych to zjawisko bardzo częste.

Opisywana częstość występowania insertów różni się jednak w zależności od źródła literaturowego nawet w odniesieniu do tych samych gatunków. Przyczynę stanowi być może wykorzystywanie przez autorów w toku analiz zróżnicowanej długości słowa (*word_size*). Im większa deklarowana wartość *word_size*, tym mniejsza liczba identyfikowanych insertów. Mimo tych różnic, nawet w przypadku znacznej długości słowa wynoszącej >100 pz inserty są bardzo liczne. Dla *Arabidopsis thaliana* Kleine i in. (2009) wskazali sumaryczną długość wykrytych NUPT wynoszącą 35235 pz (Kleine i in., 2009). Richly i Leister (2004) wskazali na dokładnie taką samą sumaryczną długość NUPT u *A. thaliana* precyzując jednocześnie ich liczbę na poziomie 301 (Richly i in. 2004). Yoshida i in. (2017) identyfikując sekwencje NUPT o długości >100 pz określili sumaryczną ich długość u *A. thaliana* na 17658 pz. Ko i Kim (2016) jako najniższą wartość długości słowa obrali 29 pz. W tym przypadku odnaleźli aż 288200 insertów w genomie *V. vinifera*, 10872 dla *Z. mays* i 1293 dla *A. thaliana*. Jako sumaryczną długość NUMT *Z. mays* autorzy wskazują 2241 pz, natomiast dla *A. thaliana* 376000 pz (Ko i in. 2016). Nierzadko w toku analiz insertów identyfikowano bardzo długie odcinki plastydowego DNA. Niektóre z nich wielkością odpowiadały rozmiarom całego genomu plastydowego (Bock i in., 2008). Z kolei Stegemann i in. (2003) wskazali, że transfer materiału genetycznego z organelli do jądra jest zjawiskiem prawdopodobnie bardzo częstym, powodując nie tylko wzrost genetycznej różnorodności wewnątrzgatunkowej, ale także wewnątrzsobniczej – komórki analizowane w obrębie jednego liścia mogą nie być identyczne pod względem genetycznym, bowiem mogą różnić się pod względem obserwowanego wzorca integracji insertów pochodzenia chloroplastowego w genomie jądrowym. Warto również zwrócić uwagę na zagadnienie dotyczące funkcjonalności sekwencji przekazywanych jako inserty. W jednej z prac odnoszą-

cych się do tej tematyki autorzy zasugerowali, że transfer genów z zachowaniem ich funkcjonalności nie zdarza się często. Prawdopodobnie znacznie częściej dochodzi do transferu elementów, które nie pełnią w genomie żadnej funkcji (Huang i in. 2003).

WNIOSKI

Obecność insertów chloroplastowych oraz mitochondrialnych w genomach jądrowych roślin to zjawisko powszechne. Ich sekwencja nukleotydów oraz długość są z reguły bardzo zróżnicowane. Opisane wyżej dane liczbowe wskazują na znaczną intensywność zachodzenia tego zjawiska w badanych dotychczas genomach roślinnych. Zastosowane narzędzia bioinformatyczne mają ogromny potencjał dla dalszego rozwoju prac badawczych. Fakt odnalezienia na różnych chromosomach tych samych roślin insertów NUPT zgodnych pod względem rozmiarów oraz sekwencji wyklucza raczej ich występowanie na skutek przypadkowego powielania podczas obróbki genomu jądrowego. Kwestie takie, jak powtarzalność specyficznych obszarów genomów organellarnych obecnych w sekwencjach NUPT i NUMT, oraz powtarzalność miejsc wbudowywania insertów, przypadkowość, lub też pewne uporządkowanie procesów stojących za obserwowanym zjawiskiem pozostają kwestią otwartą dla dalszych analiz.

OŚWIADCZENIA AUTORÓW

Wszyscy autorzy deklarują wkład w powstanie artykułu, zaakceptowali kolejność autorów i ostateczną wersję artykułu.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

BIBLIOGRAFIA

- Altschul, S. F., Gish, W., Miller, W., Myers, E. W., Lipman, D. J., 1990. Basic local alignment search tool. *Journal of Molecular Biology* 215(3): 403–410, [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(05\)80360-2](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(05)80360-2)
- Bock R., Timmis J.N., 2008. Reconstructing evolution: gene transfer from plastids to the

- nucleus. *Bioessays* 30(6): 556–66, <https://doi.org/10.1002/bies.20761>
- Hamaji, T., Smith, D. R., Noguchi, H., Toyoda, A., Suzuki, M., Kawai-Toyooka, H., Nozaki, H., 2013. Mitochondrial and plastid genomes of the colonial green alga *Gonium pectorale* give insights into the origins of organelle DNA architecture within the Volvocales. *PLoS ONE* 8(2), e57177, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057177>
- Helslop-Harrison J.S., 2011. The plant genome: an evolutionary view on structure and function, Organisation of the plant genome in chromosomes. *The Plant Journal* 66, <https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2011.04544.x>
- Huang, C. Y., Grunheit, N., Ahmadinejad, N., Timmis, J. N., Martin, W., 2005. Mutational decay and age of chloroplast and mitochondrial genomes transferred recently to angiosperm nuclear chromosomes. *Plant Physiology* 138(3): 1723–1733, <https://doi.org/10.1104/pp.105.060327>
- Kleine, T., Maier, U. G., Leister, D., 2009. DNA transfer from organelles to the nucleus: the idiosyncratic genetics of endosymbiosis. *Annual Review of Plant Biology* 60: 115–138, <https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.043008.092119>
- Ko Y., Kim S., 2016. Analysis of Nuclear Mitochondrial DNA Segments of Nine Plant Species: Size, Distribution, and Insertion Loci. *Genomics and Informatics* 14(3): 90–95, <https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.043008.092119>
- Lang, D., Zhang, S., Ren, P., Liang, F., Sun, Z., Meng, G., Liu, S., 2020. Comparison of the two up-to-date sequencing technologies for genome assembly: HiFi reads of Pacific Biosciences Sequel II system and ultralong reads of Oxford Nanopore. *GigaScience* 9(12), <https://doi.org/10.1093/gigascience/giaa123>
- Lister, D. L., Bateman, J. M., Purton, S., & Howe, C. J., 2003. DNA transfer from chloroplast to nucleus is much rarer in *Chlamydomonas* than in tobacco. *Gene* 316: 33–38, [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(03\)00754-6](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(03)00754-6)
- Lough A.N., Faries M.K., Koo D., Hussain A., Roark L.M., Langewisch T.L., Backes T., Kremling K.A.G., Jiang J., Birchler J.A., Newton K.J., 2015. Cytogenetic and Sequence Analyses of Mitochondrial DNA Insertions in Nuclear Chromosomes of Maize. *G3 Genes/Genomes/Genetics* 5(11): 2229–2239, <https://doi.org/10.1534/g3.115.020677>
- Matsunaga, S., Katagiri, Y., Nagashima, Y., Sugiyama, T., Hasegawa, J., Hayashi, K., Sakamoto, T., 2013. New insights into the dynamics of plant cell nuclei and chromosomes. *International Review of Cell and Molecular Biology* 305: 253–301, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407695-2.00006-8>
- Michalovova M, Vyskot B, Kejnovsky E., 2013. Analysis of plastid and mitochondrial DNA insertions in the nucleus (NUPTs and NUMTs) of six plant species: size, relative age and chromosomal localization. *Heredity* 111: 314–320, <https://doi.org/10.1038/hdy.2013.51>
- Needleman, S. B., Wunsch, C. D., 1970. A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins. *Journal of Molecular Biology* 48(3): 443–453, [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(70\)90057-4](https://doi.org/10.1016/0022-2836(70)90057-4)
- Richly, E., Leister, D., 2004. NUPTs in sequenced eukaryotes and their genomic organization in relation to NUMTs. *Molecular Biology and Evolution* 21(10): 1972–1980, <https://doi.org/10.1093/molbev/msh210>
- Silva, S. R., Alvarenga, D. O., Aranguren, Y., Penha, H. A., Fernandes, C. C., Pinheiro, D. G., Varani, A. M., 2017. The mitochondrial genome of the terrestrial carnivorous plant *Utricularia reniformis* (Lentibulariaceae): Structure, comparative analysis and evolutionary landmarks. *PLoS One* 12(7), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180484>
- Smith, D. R., 2011. Extending the limited transfer window hypothesis to inter-organelle DNA migration. *Genome Biology and Evolution* 3: 743–748, <https://doi.org/10.1093/gbe/evr068>

- Smith, D. R., Crosby, K., Lee, R. W., 2011. Correlation between nuclear plastid DNA abundance and plastid number supports the limited transfer window hypothesis. *Genome Biology and Evolution* 3: 365–371, <https://doi.org/10.1093/gbe/evr001>
- Stegemann S., Hartmann S., Ruf S., Bock R., 2003. High-frequency gene transfer from the chloroplast genome to the nucleus. *Biological Sciences* 100(15): 8828–8833, <https://doi.org/10.1073/pnas.1430924100>
- Thorsness P.E., Fox T.D., 1990. Escape of DNA from mitochondria to the nucleus in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nature* 346: 376–379, <https://doi.org/10.1038/346376a0>
- Timmis, J. N., Ayliffe, M. A., Huang, C. Y., & Martin, W., 2004. Endosymbiotic gene transfer: Organelle genomes forge eukaryotic chromosomes. *Nature Reviews Genetics* 5(2): 123–135, <https://doi.org/10.1038/nrg1271>
- van den Boogaart, P., Samallo, J., Agsteribbe, E., 1982. Similar genes for a mitochondrial ATPase subunit in the nuclear and mitochondrial genomes of *Neurospora crassa*. *Nature* 298(5870): 187–189, <https://doi.org/10.1038/298187a0>
- Vivante, A., Brozgol, E., Bronshtein, I., Garini, Y., 2017. Genome organization in the nucleus: From dynamic measurements to a functional model. *Methods* 123: 128–137, <https://doi.org/10.1016/j.jymeth.2017.01.008>
- Wróbel, L., Topf, U., Bragoszewski, P., Wiese, S., Sztolsztener, M. E., Oeljeklaus, S., i wsp., 2015. Mistargeted mitochondrial proteins activate a proteostatic response in the cytosol. *Nature* 524(7566): 485–488, <https://doi.org/10.1038/nature14951>
- Wang D., Lloyd A.H., Timmis J.N., 2012. Nuclear genome diversity in somatic cells is accelerated by environmental stress. *Plant signaling behavior* 7(5): 595–597, <https://doi.org/10.4161/psb.19871>
- Yoshida T., Furihata H.Y., Kawabe A., 2014. Patterns of genomic integration of nuclear chloroplast DNA fragments in plant species. *DNA Resesrch* 21(2): 127–40, <https://doi.org/10.1093/dnares/dst045>
- Yoshida T., Furihata H.Y., Kawaabe A., 2017. Analysis of nuclear mitochondrial DNAs and factors affecting patterns of integration in plant species. *Genes Genet. Syst.* 92: 27–33 <https://doi.org/10.1266/ggs.16-00039>
- Zhang, G. J., Dong, R., Lan, L. N., Li, S. F., Gao, W. J., Niu, H. X., 2020. Nuclear integrants of organellar DNA contribute to genome structure and evolution in plants. *International Journal of Molecular Sciences* 21(3): 707, <https://doi.org/10.3390/ijms21030707>

