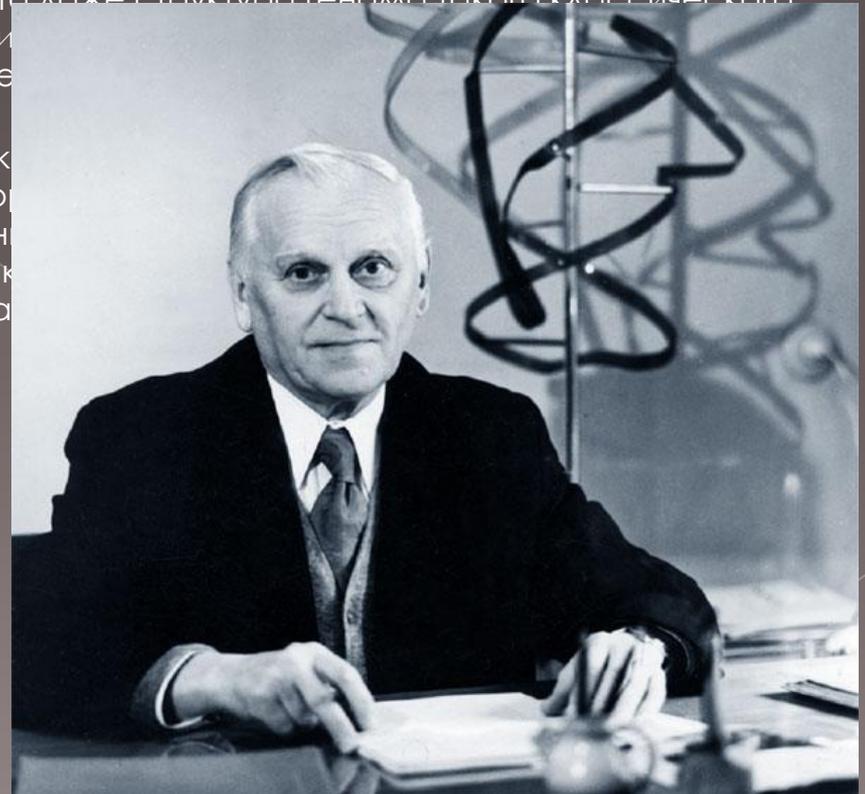


# Происхождение и ЭВОЛЮЦИЯ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА

Каюда Регина  
304 МБФ

- Человек — вершина эволюции живой природы на Земле. Такое утверждение общепризнанно, и оно обычно ни у кого не вызывает сомнения. Знаменитый молекулярный биолог, лауреат Нобелевской премии Дж. Уотсон писал: «Легко видеть в человеке существо совершенно особое, отличное от всех прочих живых существ. Лишь он изобрел сложные языки, дающие ему средство для обмена идеями и эмоциями. Он создал великие цивилизации, изменившие окружающий мир так, как не могло бы его изменить никакое другое животное. Поэтому человек всегда был склонен считать, что он занимает в природе не совсем обычное место». Но эта мысль принадлежит самому человеку, и поэтому в ней есть элемент субъективности. Безусловно, в том, что касается мыслительных функций, данное утверждение во многом правильно. Человек действительно царствует на Земле. Он уже давно в значительной мере встал над природой, перестал быть прямым объектом ее естественного отбора. Достижения человеческой цивилизации в целом огромны, они изменили облик всей нашей планеты, дошла даже очередь до других планет.
- Однако царствование человека на Земле и в космосе не безгранично. До полного совершенства ему — царю природы — еще очень далеко. Существует множество неподвластных человеку проблем даже на планете Земля. Катаклизмы и стихии порой ставят человечество в тупик. Да и мы сами по ряду параметров сильно уступаем другим представителям животного мира, обитающим вокруг нас. Во многих отношениях мы чересчур слабы, ранимы. Это проявляется в нашей сильной уязвимости к воздействиям различных физических и химических факторов окружающей среды, в слабой устойчивости к действию различных патогенов, низкой плодовитости, относительно короткой продолжительности полноценной жизни.
- Но, несмотря на все «минусы», человеческая популяция продолжает неуклонно расти и процветать, в ней сохраняется и превалирует жизнеутверждающее и творческое начало. Достижения человека на планете Земля огромны. В чем же причина всего этого? В значительной мере это результат реализации той информации, которая заложена природой в нашем генетическом аппарате.

- Человека больше всего на свете интересует он сам. Все, что имеет к нему отношение, — предмет наивысшего внимания. Со временем пришло понимание того, что все упирается в биологию человека, а вся биология человека упирается в геном. Стало ясно, что основной путь к исправлению многочисленных «слабостей» человека лежит через детальное изучение строения и работы его наследственной информации, содержащейся в геноме. Но долгое время это не удавалось сделать, поскольку ученые не располагали соответствующими подходами и методами. И как только к концу XX века появились реальные научные, методические и технические возможности определять структуры больших по размерам молекул, кодирующих наследственную информацию (геномов), сразу после расшифровки ДНК простых организмов (вирусы, бактерии, дрожжи, червь) одним из первых сложных организмов, чья ДНК была расшифрована, стал человек. Знаменательно, что даже структура генома такого классического генетического объекта, как дрозофила, который и значительно проще устроен, была определена не человека.
- Успехи в изучении генома человека стали возможны благодаря международному проекту «Геном человека», который в результате напряженной работы большого сообщества ученых в начале (конец 80-х годов) стал лауреат Нобелевской премии. В России таким энтузиастом был академик А. А. Ба



- С самого начала работ по геномному проекту мир договорился об открытости, доступности всей получаемой информации для его участников, независимо от их вклада и государственной принадлежности. Сейчас существуют десятки мощных баз данных, доступных любому пользователю, в которых аккумулирована гигантская информация о структуре не только генома человека, но и геномов многих других организмов.
- Только благодаря вновь полученной конкретной информации о генетическом аппарате человека становится возможным исправлять генетические дефекты, лечить различные заболевания, корректировать психику, бороться с вирусными инфекциями, разрабатывать совершенные лекарственные средства и выявлять мишени, на которые они направлены, создавать новые поколения диагностических и профилактических средств и в результате существенно продлить полноценную жизнь человека.
- Итак, на рубеже третьего тысячелетия человечество наконец-то раскрыло одну из важнейших для него тайн — структуру генома *Homo sapiens* (человека разумного).
- Знаменательно, что структура генома человека верно была определена к середине 2000 г., когда исполнилось 100 лет с официального начала генетики как науки (переоткрытие менделеевских фундаментальных законов наследственности произошло в 1900 г.). Полное завершение этой работы было намечено к 2003 году, когда будет опубликован окончательный текст, записанный в геноме.



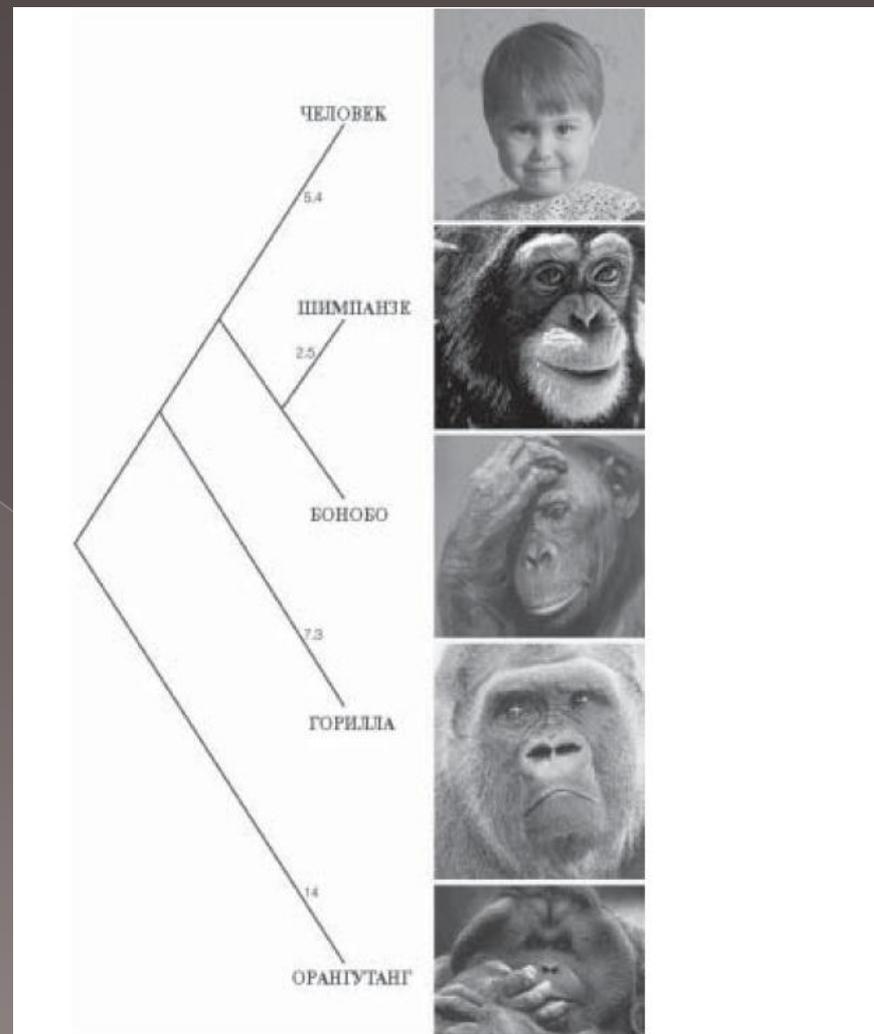
# Что такое геном?

- С самого начала определимся, что мы здесь будем подразумевать под словом геном. Сам этот термин впервые был предложен в 1920 году немецким генетиком Г. Винклером. Тогда уже существовал другой научный термин — генотип, введенный в арсенал генетиков В. Иогансеном еще в 1909 году, под которым подразумевалась совокупность всех наследственных задатков данной конкретной клетки или данного конкретного организма. Впоследствии Иогансен сам с удивлением говорил, что его «словечко» неожиданно материализовалось в возникшей позднее хромосомной теории Т. Моргана. Но вот появился новый термин — геном. В отличие от генотипа этот термин должен был стать *характеристикой целого вида организмов, а не конкретной особи*. И это стало новым этапом в развитии генетики.
- В биологическом словаре понятие геном определяется как совокупность генов, характерных для гаплоидного (одинарного) набора хромосом данного вида организмов. Такая формулировка звучит не совсем понятно для неспециалиста, а главное, она неточна в современном понимании этого слова. Основу генома составляет молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты, хорошо известная в сокращенном виде как ДНК. Ведь все геномы (ДНК) содержат по крайней мере два вида информации: кодированная информация о структуре молекул-посредников (так называемых РНК) и белка (эта информация содержится в генах), а также инструкции, которые определяют время и место проявления этой информации при развитии и дальнейшей жизнедеятельности организма (эта информация в основном расположена в межгенных участках, хотя частично и в самих генах). Сами гены занимают очень небольшую часть генома, но при этом составляют его основу. Информация, записанная в генах, — это своего рода «инструкция» для изготовления белков, главных строительных кирпичиков нашего тела. «На плечах» генов лежит огромная ответственность за то, как будет выглядеть и работать каждая клетка и организм в целом. Они управляют нашей жизнью от момента зачатия до самого последнего вдоха, без них не функционирует ни один орган, не течет кровь, не бьется сердце, не работают печень и мозг.

- Однако для полной характеристики генома недостаточно заложенной в нем информации о структуре белков. Нужны еще данные об элементах генетического аппарата, которые принимают участие в работе (экспрессии) генов, регулируют их проявление на разных этапах развития и в разных жизненных ситуациях.
- Но даже и этого мало для полного определения генома. Ведь в геноме присутствуют также элементы, способствующие его самовоспроизведению (репликации), компактной упаковке ДНК в ядре и еще какие-то непонятные пока еще участки, иногда называемые «эгоистичными» (то есть как бы служащими только для самих себя). По всем этим причинам сегодня, когда речь идет о геноме, обычно имеют в виду всю совокупность последовательностей ДНК, представленных в хромосомах ядер клеток определенного вида организмов, включая, конечно, и гены. В этой книге мы будем подразумевать именно такое определение. Вместе с тем следует помнить, что в некоторых других структурах (органеллах) клетки также присутствует генетическая информация, необходимая для функционирования организмов. В частности, у всех животных организмов, в том числе и у человека, имеется еще и митохондриальный геном, то есть молекулы ДНК, присутствующие в таких внутриклеточных структурах, как митохондрии, и содержащие ряд так называемых митохондриальных генов. Митохондриальный геном человека очень небольшой по сравнению с ядерным геномом, расположенным в хромосомах, но, тем не менее, его вклад в клеточный метаболизм весьма существенен.
- Понятно, что знание одной лишь структуры ДНК вовсе не достаточно для полного описания наследственной системы клетки. Этому выводу в литературе дана следующая аналогия: сведения о числе и форме кирпичей не могут раскрыть замысла готического собора и хода его постройки. В более широком смысле наследственную систему клетки составляют не только структура ДНК, но и другие ее компоненты, совокупность которых и факторы окружающей среды определяют, как геном будет работать, как пойдет ход индивидуального развития и как возникший организм будет жить потом.

# Происхождение

В 1739 шведский естествоиспытатель Карл Линней в своей Системе природы (*Systema Naturale*) впервые классифицировал человека — *Homo sapiens*, человек разумный — как одного из приматов. Лишь через 120 лет после этого появилась книга Чарльза Дарвина «Происхождение человека и половой отбор», в которой он обосновал вывод о том, что нашими прямыми предками являются высокоразвитые человекообразные обезьяны. Он писал: «существует чрезвычайно близкое сходство в общем строении тела, микроскопическом устройстве тканей, химическом составе и конституции между человеком и высшими животными, в особенности человекообразными обезьянами». Для исследования происхождения человека первоначально использовали сравнение последовательностей ДНК человека и обезьян.



- Пока, к сожалению, геномы обезьян еще расшифрованы далеко не полностью. Тем не менее, на основании имеющихся данных оценено, что в среднем сходство геномов и количество сходных генов у человека и человекообразных обезьян (шимпанзе) достигает 95–99%, у человека и гиббона — 76%, у человека и макаки-резус — 66%. В то же время ДНК шимпанзе и гориллы имеют между собой 97% сходства. Это говорит о том, что у человека сходство с шимпанзе больше, чем у шимпанзе и гориллы. Используя метод «молекулярных часов», ученым удалось доказать, что от гоминид, т. е. представителей родословной линии человека, человек и шимпанзе разошлись чуть более чем 5 млн. лет назад, в то время как горилла отошла от общей ветви более 7 млн. лет назад. По различиям между полностью известными нуклеотидными последовательностями митДНК людей и шимпанзе было вычислено время первого разделения групп предков ныне живущих людей, которое произошло 180–200 тыс. лет назад. Это дата наиболее древней мутации в митДНК, которую генетики смогли распознать.
- Таким образом, современные исследования подтверждают обоснованность заключения Дарвина о нашем происхождении от древних человекоподобных обезьян (типа современных шимпанзе, но не самих шимпанзе) и позволяют довольно точно оценить время, когда это произошло.
- Как же все-таки сформировался новый вид, получивший латинское название *Homo sapiens*? Ведь налицо разительный парадокс: по ДНК мы отличаемся от существующих шимпанзе не более, чем на 5%, а по анатомии, по склонности к разным заболеваниям и по образу жизни отличия огромны. В чем заключаются те различия между геномом человека и геномом наиболее близкой к нему по ряду параметров из ныне живущих обезьян — шимпанзе? Обо всем этом мы пока знаем немного, хотя в результате секвенирования генома и изучения функций генов человека уже кое-что начинает проясняться.
- Наибольшее отличие между геномами человека и шимпанзе заключается в разном числе хромосом в диплоидном наборе (23 пары у человека и 24 пары у шимпанзе). Большинство пар хромосом кажутся сходными у этих двух организмов. Но вот хромосома 2 человека произошла скорее всего в результате слияния двух разных хромосом обезьяны.

# Эволюция генома

- В отличие от изменений прокариотического генома преобразования генома в эволюции эукариот связаны с *нарастающим увеличением количества ДНК*. Это увеличение наблюдается в процессе прогрессивной эволюции эукариот. На фоне такого увеличения большая часть ДНК является (молчащей), т.е. не кодирует аминокислот в белках или последовательностей нуклеотидов в рРНК и тРНК. Даже в пределах одного гена молчащие (интроны) и кодирующие (экзоны) участки могут перемежаться. В составе ДНК обнаруживаются высоко и умеренно повторяющиеся последовательности. Вся масса ДНК распределена между определенным числом специализированных структур - хромосом. Хромосомы в отличие от нуклеоида прокариот имеют сложную химическую организацию. Эукариоты в большинстве случаев диплоидны. Время генерации у них значительно больше, чем у прокариот. Отмечаемые особенности, оформившиеся в ходе эволюции генома эукариот, допускают широкие структурные изменения и обеспечивают не только адаптивную (приспособительную), но и прогрессивную эволюцию. Среди перечисленных выше моментов увеличение размеров генома в эволюции эукариот привлекает особое внимание. Этот процесс может осуществляться различными способами. Наиболее резко размер генома изменяется в результате *полиплоидизации*, которая достаточно широко распространена в природе.
- Она заключается в увеличении количества ДНК и хромосом, кратном гаплоидному. Достижимое в результате состояние полиплоидии приводит к увеличению дозы всех генов и создает избыток (сырог) генетического материала, который впоследствии видоизменяется в результате мутаций и отбора. По-видимому, в ходе эволюции в результате накопления мутаций и ивергенции нуклеотидных последовательностей полиплоидизация сопровождалась переходом к диплоидному состоянию. Само по себе увеличение дозы генов еще не означает достижения однозначно положительного биологического результата. Об этом свидетельствует развитие в эволюции эукариот механизмов компенсации возрастающей дозы генов в ходе их экспрессии путем сокращения времени жизни в клетках зрелой РНК.

- Так, у тетраплоидных карповых рыб в ответ на увеличение дозы генов рРНК в молекулах рРНК соматических клеток возникают скрытые внутренние разрывы, которые приводят к преждевременному их старению и сокращению содержания в цитоплазме. Если бы увеличение объема генома происходило только в результате полиплоидизации, то в природе должно было бы наблюдаться скачкообразное изменение его размеров. На самом деле этот процесс демонстрирует плавное увеличение содержания ДНК в геноме. Это позволяет допустить возможность других механизмов, изменяющих его объем. Действительно, некоторое значение в определении размера генома имеют *хромосомные перестройки*, сопровождающиеся изменением содержания ДНК в них, такие, как дубликации, деления и транслокации. Они обуславливают повторение, утрату некоторых последовательностей в составе хромосомы или перенос их в другие хромосомы.
- Важным механизмом увеличения объема генома является *амплификация* нуклеотидных последовательностей, которая заключается в образовании их копий, что приводит к возникновению повторяющихся участков ДНК. Особенностью генома эукариот является наличие таких повторов в большом количестве, свидетельствующее о существенном вкладе механизма амплификации в увеличение размеров наследственного материала. Амплифицированные последовательности образуют семейства, в которых они собраны вместе (тандемная организация) или же распределяются по разным хромосомам. Конкретные изменения, приводящие к амплификации, бывают различными. Появление тандемов повторяющихся последовательностей объясняется, например, неравным кроссинговером, вследствие которого возникают многократные дубликации отдельных участков ДНК. Возможна амплификация путем вырезания фрагмента с последующей его репликацией вне хромосомы и встраиванием копий в другие хромосомы. Предполагают также амплификацию, осуществляемую путем (обратной транскрипции) ДНК на РНК с участием фермента обратной транскриптазы с последующим встраиванием копий ДНК в различные локусы хромосом.
- Во всех случаях амплификация некоторой последовательности приводит к возникновению в геноме более или менее многочисленных повторов и способствует некрайнему увеличению его объема. Наличие таких повторов в сочетании с мутационным процессом является предпосылкой дивергентной эволюции однотипных последовательностей в пределах семейства с соответствующим изменением свойств кодируемых белков или РНК.

# Подвижные генетические элементы

- Определенная роль в эволюции геномов как про-, так и эукариотических клеток принадлежит так называемым *подвижным генетическим элементам* - транспозонам. Они представляют собой автономные единицы, несущие в нуклеотидной последовательности информацию о структуре особых белков, которые обеспечивают их способность к перемещению из одного участка генома в другой. Такое перемещение - *транспозиция* - может происходить в строго определенные участки хромосом, узнаваемые этими специфическими белками. Транспозиция предполагает репликацию нуклеотидной последовательности подвижного генетического элемента и встраивание копии в ДНК-мишень с сохранением другой копии в прежнем месте. Установлена также способность подвижных генетических элементов к точному вырезанию и удалению их из хромосомы. Перемещение таких нуклеотидных последовательностей в пределах генома может влиять на регуляцию экспрессии генов, которые прилегают к месту встраивания этих элементов. В результате таких перемещений могут активироваться ранее не активные гены, и наоборот. Обнаружение подвижных генетических элементов в геномах как про-, так и эукариот указывает на определенные эволюционные преимущества, связанные с их наличием в наследственном материале. Возможно, рекомбинационные процессы, обеспечиваемые подвижными генетическими элементами, имеют немаловажное значение в структурной эволюции генома.

# Роль горизонтального переноса генетического материала в эволюции генома

- Наряду с транспозонами, не способными очевидно, существовать вне генома и образовывать свободные молекулы ДНК, описаны элементы, обнаруживаемые как в составе генома, так и вне его. Существование таких подвижных элементов дает возможность обсуждать роль *горизонтального переноса генетического материала* в эволюции генома. Если описанные выше изменения структуры генома передаются из поколения в поколение организмов одного и того же вида, т.е. по вертикали, то горизонтальный перенос генетической информации может происходить и между организмами разных видов, одновременно существующими на Земле. В настоящее время доказана возможность изменения наследственных свойств у бактерий путем введения в бактериальную клетку чужеродной ДНК при конъюгации или с помощью фагов. Оказывается, чужеродную ДНК можно ввести и в эукариотическую клетку, где она будет сохраняться как внехромосомный элемент или интегрироваться в геном и экспрессироваться.
- Недавно получены данные, свидетельствующие о том, что гены могут переходить от одного эукариотического организма к другому и даже от эукариот к прокариотам, хотя это происходит крайне редко. Примером могут служить данные о несовпадении скоростей эволюции отдельных последовательностей генов гистонов у некоторых видов морских ежей. Это можно объяснить относительно поздним по сравнению с временем дивергенции этих видов горизонтальным переносом указанных последовательностей, проявляющих большее сходство, чем этого можно было ожидать. Другим примером является более высокая гомология фермента супер оксиддисмутазы у рыбы семейства сребробрюшковых и ее бактериального симбионта, чем у последнего и других прокариот. Объяснением такого сходства может служить горизонтальный перенос гена, кодирующего этот фермент от рыбы - хозяина к бактерии-симбионту.

- Вероятно, ведущая роль в горизонтальном переносе генетической информации принадлежит вирусам. В настоящее время широко обсуждается роль ретровирусов, наследственный материал которых представлен молекулой РНК, в перенесении информации от клетки к клетке. Включая в свой геном мРНК эукариотической клетки-хозяина, вирус затем переносит ее в другую клетку, где происходит обратная транскрипция. ДНК, синтезированная на матрице РНК вируса, включается в геном новой клетки-хозяина, неся в себе информацию от предыдущего хозяина, и начинает работать в ней, обеспечивая этой клетке новые наследственные свойства. Данных по горизонтальному переносу генов еще очень мало, и они не являются бесспорными, поскольку не исключены и другие объяснения. Если же такой перенос имеет место, то это означает, что существуют пути эволюции, считавшиеся невозможными для эукариот. В любом случае подобное явление происходит крайне редко, так как необходимость взаимного приспособления генов в геноме ограничивает возможность встраивания в него чужеродных функциональных последовательностей.

# Заключение

- В историческом плане вопрос об эволюции генов является важнейшим, поскольку эволюция генов связана с истоками жизни вообще и ее совершенствованием в частности. Поскольку выявлена «начальная роль в происхождении жизни РНК, то предполагают, что начало эволюции генов датируется 3,5-4 млрд лет назад, когда сформировались первые молекулы РНК, которые каким-то образом детерминировали синтез белков, т. е. были первыми хранителями генетической информации. Однако когда выявилась необходимость в повышении эффективности синтеза белков, способность кодирования генетической информации перешла к ДНК, которая стала главным хранителем генетической информации. Что касается РНК, то она оказалась между ДНК и белком, став «переносчиком» информации. Конечно, эта гипотеза не имеет доказательств. Тем не менее многие считают, что появление ДНК связано с усложнением структуры клеток и, следовательно, необходимостью солирования большого количества информации по сравнению с ДНК. Другими словами, с началом участия ДНК в хранении генетической информации стал развиваться генетический код.