



Катрін Поллард

доктор медицини, біостатистик,
Каліфорнійський університет,
м. Сан-Франциско, США

Порівняння геномів людини і шимпанзе показало, що їхні геноми відрізняються лише на 1%, решта — майже 99% — у них ідентичні.

Але ж люди і шимпанзе дуже різні!

Нові дослідження дозволили виявити ті ділянки геномів, які істотно відрізняють ці біологічні види



ЩО РОБИТЬ НАС ЛЮДЬМИ?

При порівнянні геномів людини й шимпанзе вдалося виявити ті ділянки ДНК, які властиві тільки людям.

Ключові поняття:

**Шимпанзе — найближчі “родичі” людини, що проживають нині.*

ДНК людини й шимпанзе виявилися ідентичними майже на 99%.

***Зусилля ідентифікувати ділянки людського генома, які найбільше змінилися, починаючи з того, як шимпанзе й люди розділилися, відійшовши від загального предка, допомогли точно визначити ті послідовності ДНК, які роблять нас людьми.*

****Ці відкриття дали також можливість зрозуміти, чому шимпанзе й люди відрізняються так ґрунтовно, незважаючи на наявність майже ідентичних схем будови ДНК.*

*Шість років тому я скористалася можливістю приєднатися до міжнародної групи вчених, які вивчають послідовності нуклеотидів (або “букв”), з яких складається ДНК, у геномі звичайного шимпанзе (*Pan troglodytes*). Оскільки я займаюся біологічною статистикою й давно цікавилася походженням людини, я хотіла порівняти ДНК людини з ДНК нашого найближчого родича, що живе донині, як лінію нащадків від одного предка. Результат може видатися для нас принизливим: майже на 99% ДНК людини й шимпанзе виявилися ідентичними. Інакше кажучи, з 3 млрд. “букв”, що становлять геном людини, лише 15 млн. (тобто менше 1%) змінилися за останні 6 млн. років, що минули з часу розмежування еволюційних шляхів людини і шимпанзе. Еволюційна теорія вважає, що величезна більшість цих змін мало вплинула або й зовсім не вплинула на нашу біологію. Однак, деś серед тих 15 млн. нуклеотидів існують саме ті відмінності, які й роблять нас людьми. Я набралася рішучості їх відшукати. В результаті мені і моїм колегам вдалося успішно ідентифікувати багато послідовностей ДНК, які відрізняють людей від шимпанзе.*

ПЕРШИЙ СЮРПРИЗ

Незважаючи на те, що ці кілька мільйонів нуклеотидів становлять малу частку людського генома, все ж вони залишаються безмірно великим полем для досліджень. Для прискорення пошуку я написала комп'ютерну програму, яка відшукує в людському геномі ділянки ДНК, що найбільше змінилися з моменту розділення родоводів людини й шимпанзе. Оскільки більша частина випадкових генетичних мутацій не приносить організму ні шкоди, ні користі, то вони накопичуються з постійною швидкістю; по них можна судити про час, що пройшов з моменту відокремлення двох видів від загального предка (швидкість таких змін часто називають ходом молекулярного годинника). Прискорення темпів накопичення модифікацій у деякій

частині генома говорить про позитивний тиск природного добору, коли мутації, які збільшують шанси організму на виживання й розмноження, передаються нащадкам з підвищеною ймовірністю. Інакше кажучи, ті частини коду, що зазнали найбільших змін від часу розмежування людини й шимпанзе, скоріш за все і є саме тими послідовностями, завдяки яким людина стала людиною.

У листопаді 2004 року, витративши кілька місяців на налагодження й оптимізацію програми, ми разом з моїм керівником *Девідом Хосслером (David Haussler)* запустили її на величезному кластері обчислювальних машин у Каліфорнійському університеті в Санта-Крузі й одержали файл із ранжируваним списком послідовностей, що швидко змінюються. Першим номером у списку стояла *послідовність із 118-и нуклеотидів, яку назвали HARI* (від

Human Accelerated Region — зона прискореного розвитку людини).

Скориставшись базою даних у Каліфорнійському університеті в Санта-Крузі, я стала шукати інформацію про HAR1. База даних містила послідовність HAR1 людини, миші, пащюка й курки — всіх видів хребетних, геном яких був розшифрований на той час. Удалося також з'ясувати, що попередніми великомасштабними експериментами була виявлена активність HAR1 у двох зразках клітин мозку людини, хоча така послідовність ще не отримала назви й не була ніким досліджена. Ми хором вигукнули: "Грандіозно!" — адже HAR1 могла бути активною в мозку й ще не відомою науці частиною гена. Нам неймовірно пощастило. Відомо, що людський мозок відрізняється від мозку шимпанзе за розміром, організацією і складністю та іншими особливостями, однак ембріологічні й еволюційні механізми, що лежать в основі таких розходжень, усе ще мало досліджені.

HAR1 обіцяла пролити світло на один із найзагадковіших аспектів біології людини. Ми витратили рік на те, щоб з'ясувати якнайбільше про еволюційну історію HAR1, порівнюючи цю частину генома у різних видів, включивши ще 12 видів хребетних, геном яких на той час був секвенований. Виявилось, що до появи людини HAR1 еволюціонувала надзвичайно повільно. У курей і шимпанзе (шляхи яких у еволюції розійшлися близько 300 млн. років тому) у ній розрізняються лише два з 118-и нуклеотидів, у той час як у людини й шимпанзе, що виникли від одного предка зовсім недавно, є цілих 18 розходжень (Рис. 1). Те, що HAR1 залишалася практично незмінною протягом сотень мільйонів років, свідчить, що вона робить щось надзвичайно важливе; різка зміна цієї послідовності в людей указує на значну модифікацію її функції, що відбулася у безпосередніх предків людини.

Важлива підказка про функції HAR1 у мозку з'явилася в 2005 р., коли співавтор нашої роботи *П'єр Вандерхаген (Pierre Vanderhaeghen)* із Брюссельського вільного університету одержав у нашій лабораторії в Санта-Крузі ампулу із синтезованими HAR1, а саме створив *флуоресцентну молекулярну мітку, що вказувала на місце активації HAR1 у живих клітинах, тобто на транскрипцію інформації із ДНК на РНК*. Коли в клітину включаються типові гени, вона спочатку робить мобільну копію РНК і потім використовує її як матрицю для синтезу необхідних їй білків. Мітка показала, що HAR1 активна в тому різновиді нейро-

нів, які відіграють найважливішу роль у формуванні кори великих півкуль, що розвивається (зовнішній шар мозку, що утворює борозни й звивини).

Якщо з нейронами що-небудь відбувається не так, то маємо тяжке й часто смертельне вроджене захворювання — лісенцефалію (буквально "гладкий мозок"), коли в корі відсутня характерна для неї складчастість, і її площа значно зменшена. Порушення роботи цих нейронів пов'язують також

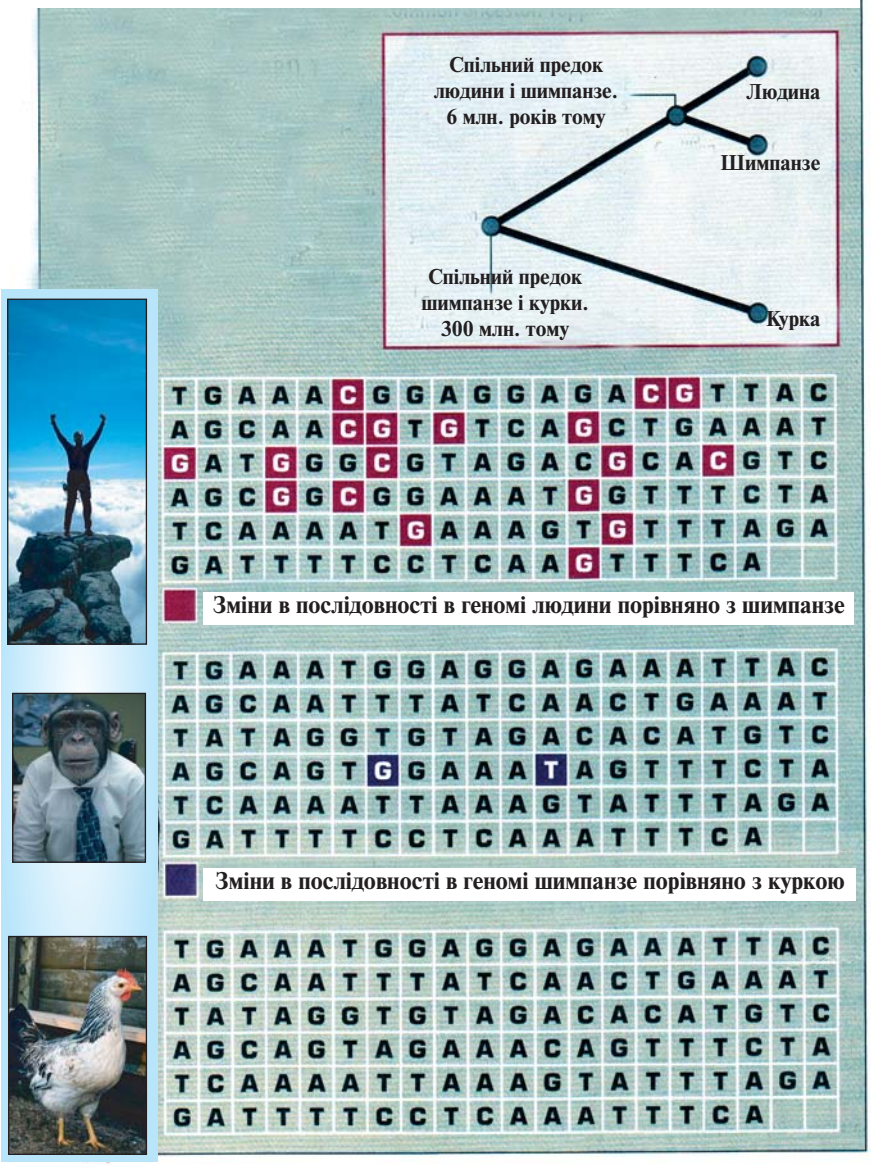
із розвитком шизофренії. Таким чином, HAR1, активуючись у потрібний час й у потрібному місці, забезпечує правильне формування кори мозку (є вказівки на те, що вона також відіграє деяку роль у сперматогенезі). Однак те, яким чином цей фрагмент генетичного коду впливає на розвиток мозку, залишається загадкою, яку ми прагнемо розгадати.

Крім цікавої еволюційної історії *HAR1 має ще одну особливість — вона не*

Рис. 1. Скан генома

Для того, щоб з'ясувати, які частини нашого генома роблять нас людьми, була створена комп'ютерна програма, яка веде пошук послідовностей ДНК, що змінилися найбільше з моменту розмежування еволюційних шляхів людини і шимпанзе.

На початку отриманого списку стояв фрагмент коду з 118-и нуклеотидів, названий HAR1. Ця ділянка генома дуже мало змінювалася упродовж більшої частини еволюції хребетних: у шимпанзе й курки вона розрізняється всього на дві "букви". Однак розходження в цій послідовності в людини й шимпанзе становить 18 "букв", і це говорить про те, що HAR1 набув у людей нової важливої функції.



кодує білок. Десятиліттями дослідження в галузі молекулярної біології були спрямовані в основному на вивчення генів, що кодує білки — будівельні цеглинки наших клітин. Однак завдя-

ки проекту “Геном людини”, у ході якого було проведено секвенування генома людини, учені виявили, що гени, які кодує протеїни, становлять лише 1,5% нашої ДНК. Інші 98,5%

(які іноді називають “марною ДНК”) містять регуляторні послідовності, що повідомляють іншим генам, коли їм варто включитися й виключитися, а також гени, що кодує РНК, яка не транскрибується в білки.

Виходячи зі структури послідовності HAR1, ми встановили, що вона кодує РНК, а в 2006 р. *Софі Салама (Sofie Salama)*, *Холлер Айгел (Haller Igel)* і *Мануель Арес (Manuel Ares)* з Каліфорнійського університету в Санта-Крузі підтвердили це лабораторними експериментами. Виявляється, що людська HAR1 розміщена у двох генах, що перекриваються. Загальна для них послідовність HAR1 є представником зовсім нового структурного типу РНК, крім уже відомих шести класів генів РНК. Ці шість найважливіших груп охоплюють більше 1 тис. різних сімейств генів РНК, які розрізняються за структурою й функцією закодованої РНК. HAR1 також є першим відомих нам прикладом послідовності, яка кодує РНК, що зазнала тиску позитивного природного добору (Рис. 2).

Може здатися дивним, що ніхто не звернув уваги на ці 118 нуклеотидів людського генома раніше. Але відсутність технології для ефективного порівняння геномів у цілому не давала можливості дослідникам помітити, що HAR1 чимось виділялася на тлі іншої “марної” ДНК.

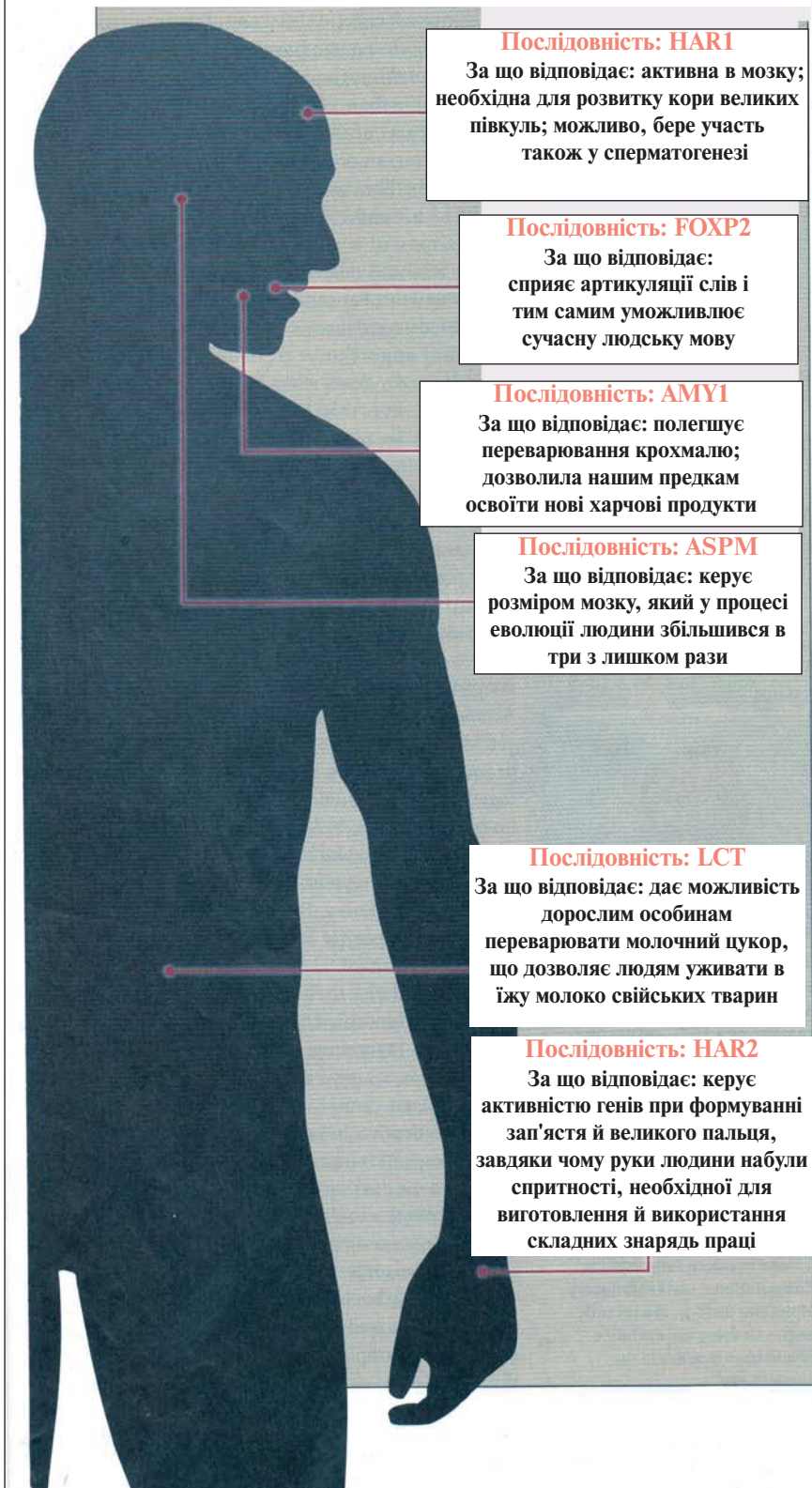
Мовні підказки

Порівняння цілих геномів інших видів допомогло також розібратися в тому, чому люди й шимпанзе настільки відрізняються один від одного, незважаючи на велику подібність їхніх геномів. За останні роки були секвенувані геноми тисяч видів (в основному — мікроорганізмів). Виявилось, що найважливішим є те, в якій саме частині генома відбуваються зміни, а не загальна їхня кількість. Інакше кажучи, не потрібно дуже змінювати геном для створення нового виду. Для того щоб наш загальний із шимпанзе предок перетворився в людину, не треба було прискорювати хід молекулярного годинника у цілому. Секрет полягає в тому, що необхідно швидко внести зміни в ті місця, де вони вплинуть на функціонування всього організму.

Очевидно, що HAR1 — саме й є таким місцем. Те ж саме можна сказати про ген FOXP2, що містить іншу виявлену мною послідовність, яка швидко змінюється. Відомо, що вона пов'язана з мовою: 2001 р. дослідники з Оксфордського університету в Англії повідомили, що люди, які мають мута-

Рис. 2. Особлива ДНК

Спроби віднайти ДНК, унікальну для людини, виявили кілька послідовностей, які відрізняють людину від шимпанзе. Неповний список таких послідовностей із вказівкою на деякі їхні функції наведено нижче:



ції в цьому гені, не здатні швидко робити деякі рухи м'язів обличчя, необхідні для артикуляції слів, хоча вони мають нормальні когнітивні мовні здатності. У нормі ця послідовність має кілька відмінностей від аналогічної в шимпанзе: дві заміни нуклеотидів, що змінили її білковий продукт, і безліч інших замін, які, очевидно, вплинули на те, як, коли й де цей білок використовується в тілі людини.

Недавнє відкриття з'ясувало питання про те, коли в *гомінідів* з'явилася придатна для мови версія FOXP2. У 2007 р. учені з Інституту еволюційної антропології Макса Планка в Лейпцизі (Німеччина) упустили FOXP2, витягнутий з останків неандертальців, і виявили, що ці вимерлі люди мали сучасну людську версію цього гена. Цілком імовірно, що вони могли розмовляти так само, як і ми. Новітні дослідження часу відособлення еволюційних ліній неандертальців і сучасної людини вказують на те, що нова форма FOXP2 з'явилася не пізніше півмільйона років тому. Однак більшість ознак, що відрізняють людську мову від звукової комунікації інших видів, обумовлені не фізичними даними, а когнітивними здатностями, які часто корелюють із розміром мозку. Як правило, примати мають відносно великий мозок порівняно з розмірами тіла. Однак обсяг людського мозку збільшився в три з лишком рази порівняно з обсягом мозку загального предка людини й шимпанзе, і причини такого різкого збільшення вчені починають досліджувати тільки зараз.

Одним із найбільш вивчених генів, пов'язаних з розміром мозку в людини й інших приматів, є ASPM. Генетичні дослідження випадків мікроцефалії, при якій розмір мозку людини може зменшуватися на 70%, виявили, що в регулюванні розмірів мозку беруть участь ASPM і ще три гени: MCPH1, CDK5RAP2 й CENPL. Деяко пізніше дослідники із Чиказького університету й Мічиганського університету в Анн-Арборі показали, що по ходу еволюції приматів ASPM кілька разів значно змінювався й, отже, зазнавав тиску позитивного природного добору. Принаймні один із таких періодів змін припадає на відрізок еволюції людини вже після відокремлення від предків шимпанзе; імовірно, у цьому полягає одна з потенційних причин збільшення нашого мозку (Рис. 2).

Інші частини генома могли впливати на метаморфози людського мозку більш побічно. Комп'ютерний перегляд, що ідентифікував HAR1, дозволив також виявити ще 201 частину, яка зазнала швидких змін в еволюції лю-

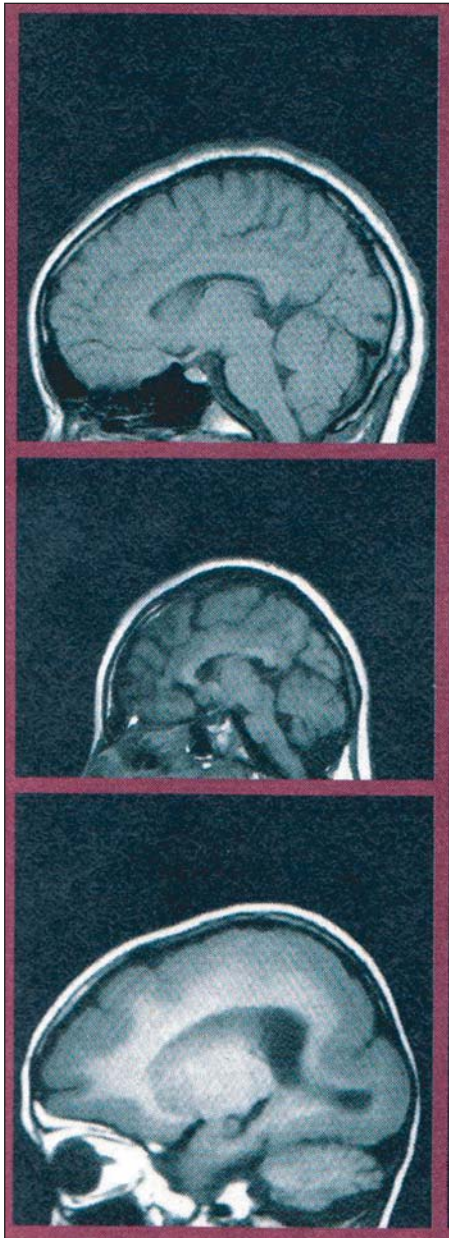


Рис. 3.
Гени, що формують мозок

Зміни в певних послідовностях генома можуть драматично позначитися на мозку. Наприклад, мутація гена ASPM веде до значного зменшення розмірів мозку (посередині) порівняно з нормальним мозком (угорі), що вказує на ключову роль цього гена у формуванні цього органа в ході еволюції людини. Порушене функціонування нейронів, у яких в період розвитку активним є ген HAR1, може призвести до найтяжчої аномалії, при якій не утворюються складки кори великих півкуль (унизу), і це говорить про те, що HAR1 необхідний для нормального формування кори мозку.

дини. Більша частина з них не кодує ні білків, ні навіть РНК (подібне дослідження, проведене в Інституті Сенгера в Кембриджі, Великобританія, виявило багато тих самих частин HARiv).

Скоріш за все, ці частини є регуляторними послідовностями, що забезпечують включення й виключення розташованих поруч із ними генів. Вражає те, що більше половини генів, розташованих поруч із ділянками HARiv, беруть участь у розвитку й функціонуванні мозку. Як і у випадку FOXP2, продукти багатьох із них зайняті регуляцією інших генів. Таким чином, незважаючи на те, що ділянки HARiv становлять незначну частину генома, пертурбації в цих ділянках можуть значно змінити людський мозок шляхом впливу на активність безлічі взаємозалежних генів.

За межами мозку

Незважаючи на те, що в більшості генетичних досліджень фахівці цікавилися еволюцією нашого дуже складного мозку, вони також з'ясували, як формувалися й інші особливості людського тіла. Регуляторна ділянка HAR2, друга за рахунком у моєму списку ділянок генома, що зазнала найбільших змін, — саме такий приклад. 2008 р. дослідники з Національної лабораторії ім. Лоуренса в Берклі показали, що специфічні відмінності людської версії послідовності HAR2 (відомої також як HACNS1), дозволяють цій послідовності ДНК керувати активністю генів у зап'ястї й великому пальці руки під час ембріонального розвитку, тоді як спадкоємна версія у інших приматів робить цього не може. Таке відкриття надзвичайно цікаве, оскільки вказує на морфологічні зміни руки людини, які дозволили людям досягти спритності, необхідної для виробництва й використання складних знарядь праці.

Крім морфологічних змін наші предки зазнали також поведінкових й фізіологічних пертурбацій, які допомогли їм пристосуватися до змінених обставин і мігрувати в нове навколишнє середовище. Наприклад, освоєння вогню, що відбулося більше мільйона років тому, і сільськогосподарська революція, яка відбулася близько 10 тис. років тому, зробили більш доступною їжу, багату крохмалем. Однак одних лише змін у культурі було недостатньо для того, щоб використовувати калорійну їжу — наші предки повинні були адаптуватися до неї генетично.

Зміна в гені AMY1, що кодує амілазу слини (фермент, який бере участь у переварюванні крохмалу), стано-

вить одну з добре відомих адаптацій такого роду. Геном ссавців містить безліч копій цього гена, причому їхня кількість може відрізнятись в представників різних видів і навіть у різних людей. Однак, у цілому люди мають особливо велику кількість копій АМУ1 порівняно з іншими приматами. 2007 р. генетики з Університету штату Арізона показали, що люди, які мають більше копій АМУ1, мають більшу кількість амілази в слині, що дозволяє їм переварювати більше крохмалю. Таким чином, еволюція АМУ1 торкнулася як кількості копій цього гена, так і конкретної послідовності нуклеотидів ДНК.

Ще один відомий приклад харчової адаптації пов'язаний з геном лактази (LCT) — ферменту, що дозволяє ссавцям переварювати лактозу (молочний цукор). У більшості видів засвоювати лактозу здатні лише дитинчата, що ссуть молоко. Але приблизно 9 тис. років тому (в еволюційному масштабі зовсім недавно) зміни в людському геномі призвели до появи версії LCT, що дозволяє переварювати лактозу також і дорослим особинам. Модифікація гена виникла у населення Європи й Африки незалежно й дала можливість носіям цього гена пити молоко свійських тварин. Багато жителів Азії, Латинської Америки й інших частин світу відрізняються нетерпимістю до лактози, оскільки несуть у собі спадкоємну версію цього гена.

LCT — не єдиний ген, який еволюціонує у людей в наш час. Проект вивчення генома шимпанзе виявив ще 15 генів, які були нормальними для наших предків — мавп й інших ссавців, — однак у своїй спадкоємній формі в людини вони пов'язані з такими захворюваннями, як хвороба Альцгеймера й рак. Сьогодні вчені досліджують функції цих генів і намагаються встановити, чому їхні спадкоємні версії стали для нас неадаптивними. Такі дослідження допоможуть медикам виявляти людей, котрі з великою ймовірністю можуть захворіти на одну з таких небезпечних хвороб, і допомагати зберегти їм здоров'я, а також розробляти нові способи лікування.

Разом з гарним приходить і погане

Протягом усієї еволюції люди, як і всі інші живі істоти, повинні були постійно боротися з інфекціями. І ті, кому вдавалося перемогти, передавали свої гени нащадкам. Така боротьба найбільше позначається на імунній системі. Коли дослідники вивчають людський геном у пошуках позитив-

ного тиску природного добору, часто вгорі списку виявляються гени, пов'язані з імунітетом. Не дивно, що еволюція ставиться до них аж так поважно: за відсутності антибіотиків і вакцин найімовірнішою перешкодою, що не дозволяє індивідові передавати свої гени наступним поколінням, може виявитися смертельно небезпечне інфекційне захворювання. Ще більше прискорює еволюцію імунної системи постійна адаптація патогенних організмів до нашого захисту проти них, що веде до еволюційної “гонки озброєння” між мікробами і їхніми хазяями. Сліди таких битв збереглися в нашій ДНК. Найбільшою мірою це відноситься до ретровірусів, подібних до ВІЛ, які живуть і розмножуються завдяки тому, що вставляють свій генетичний матеріал у наші геноми. Людська ДНК неабияк засмічена копіями коротких ретровірусних геномів, багато з яких належать вірусам, що викликали захворювання мільйони років тому й уже, можливо, не циркулюють у природі. Згодом у ретровірусних послідовностях, як і в будь-якій іншій ДНК, накопичуються випадкові мутації, в результаті чого різні копії втрачають свою ідентичність. Оцінюючи ступінь дивергенції між такими копіями, дослідники можуть застосувати метод молекулярних годинників і датувати момент вихідного ретровірусного зараження. Шрами від древніх інфекцій помітні також у генах імунної системи, які постійно адаптуються до боротьби з ретровірусами, які безупинно еволюціонують.

PtERV1 є одним із таких реліктових вірусів. У сучасної людини є білок TRIM5α, що захищає від PtERV1 і споріднених із ним вірусів, не даючи їм розмножуватися. Генетичний аналіз показує, що епідемії PtERV1 переслідували древніх шимпанзе, горил і людей, які жили в Африці близько 4 млн. років тому. Щоб зрозуміти, як різні примати реагували на PtERV1, 2007 р. фахівці з Онкологічного дослідницького центру ім. Фреда Хатчинсона в Сієтлі використали безліч копій з випадковими мутаціями в геномі шимпанзе для того, щоб реконструювати оригінальну послідовність PtERV1 і відтворити цей древній ретровірус. Потім вони провели експерименти,

щоб подивитися, наскільки добре сучасні версії гена TRIM5α у людей і людиноподібних мавп здатні придушувати активність відродженого вірусу. Отримані результати показали, що, очевидно, одна зміна в людському TRIM5α дозволила нашим предкам справлятися з інфекцією PtERV1 з більшою ефективністю, ніж спорідненим до нас приматам (інші зміни в людському TRIM5α могли розвинути у відповідь на якісь інші ретровіруси).

Перемога над одним ретровірусом не обов'язково гарантує успіх у боротьбі проти інших. Зміни в людському TRIM5α, можливо, допомогли нам перемогти PtERV1, але ці ж самі зміни утруднюють нам боротьбу проти ВІЛ. Це відкриття дозволяє дослідникам зрозуміти, чому ВІЛ-інфекція веде до СНІДУ тільки у людей, а в інших приматів — ні. **Вишкає таке враження, що еволюція після кроку вперед робить два кроки назад.** Інколи наукові дослідження теж виявляються в подібному становищі. Ми ідентифікували безліч генетичних послідовностей — чудових кандидатів на пояснення генетичних причин відмітних властивостей людини, однак у більшості випадків ми практично нічого не знаємо про функції цих генетичних послідовностей. Пробіли в наших знаннях особливо великі щодо HAR1 й HAR2, які не кодують жодних білків.

Послідовності, що швидко еволюціонували і властиві тільки людині, указують нам, куди варто рухатися далі. Очевидно, ми стали людьми не стільки через зміни в білкових будівельних цеглинках нашого організму, скільки завдяки тому, що в ході еволюції змінилися час і місце включення й виключення генів, відповідальних за їхнє вироблення. Експериментальні дослідження й комп'ютерне моделювання, що проводяться сьогодні в тисячах лабораторій в усьому світі, обіцяють розкрити, що ж саме відбувається в тих 98,5% нашого генома, які не кодують жодних білків, але з кожним днем уявляються нам усе менш і менш “марними”.

(за матеріалами
журналу “Scientific American”,
Vol. 300, №5, 2009)

Переклад Євгенії Рябенко

Література

1. Картографія історії людства: Виявлення минулого через наші гени. S. Olson. Houghton Mifflin, 2002.
2. Розповідь предка: Паломництво у світанок розвитку. R. Dawkins. Houghton Mifflin, 2004.
3. Початкова послідовність генома шимпанзе й порівняння з людським геномом. Шимпанзе, що впорядковує, і консорціум аналізу в природі. Видання 437, с. 69-87; вересень 1, 2005.
4. Геном Вебсайт. Bioinformatics: <http://genome.ucsc.edu>.