ГЕНОМ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ
ЛЕКЦІЯ 3

Тема: Зміни геному людини

План:
1. Мінливість у людини
2. Мутагенез та мутагени
3. Генетичний тягар
4. Швидкість мутування геному людини

1. Мінливість у людини

Мінливість це сукупність відмінностей за тією чи іншою ознакою між організмами, що належать до однією та тією самої популяції чи виду.

Мінливість – це властивість живих організмів набувати протягом онтогенезу нових морфо-функціональних властивостей та ознак. Прогрес в розумінні причин та джерел мінливості у людини був досягнений завдяки розвитку медичної та клінічної генетики. Головним чинником, який визначає розвиток будь-якої ознаки є саме генотип. Необхідно оцінити ступінь обумовленості кількісних характеристик організму генетичними відмінностями між особинами чи мінливістю що обумовлена чинниками середовища. Для кількісної оцінки цих впливів американський генетик Дж. Лаш запропонував термін «спадковість». Спадковість відображає внесок генетичних чинників в фенотиповий прояв кожної конкретної ознаки. Цей показник може мати значення від 0 до 1 (від 0 до 100%).

З погляду еволюції виду розрізняють два типи біологічної мінливості – групову мінливість (різницю між популяціями та расами) та індивідуальну мінливість (різницю між особинами в одній популяції). Одна частина мінливості проявляється у вигляді варіації ознак, інша впливає на генетичний апарат. Розрізняють фенотипову, або таку що не успадковується, та генотипову – спадкову мінливості.

За фенотипової мінливості спадковий матеріал не змінюється. Зміни торкаються лише тільки ознак людини та відбуваються під впливом чинників оточуючого середовища – мешкання на певній території, дієти, інтенсивності сонячної радіації та інших. Якщо за ступенем прояву ці зміни не виходять за межі норми, то такі зміни мають назву модифікаційних.

Ступінь варіювання ознаки під впливом чинників навколишнього середовища характеризується нормою реакції. Норма реакції обумовлює у яких межах може змінюватись ознака під впливом умов навколишнього середовища за одного того самого генотипу. Норма реакції не однаково для різних ознак та може бути широкою чи вузькою.

Вузька норма реакції властива для ознак фенотиповий прояв яких практично не змінюється під впливом умов навколишнього середовища. Наприклад, колір очей.

ГЕНОМ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ

Широка норма реакції – це ширший діапазон змін у випадках змін чинників. Наприклад, колір шкіри (поява засмаги), вага людини, тощо.

Одним з проявів модифікаційної мінливості є феномен фенокопіювання, який розвивається під впливом чинників навколишнього середовища. В деяких випадках навколишнє середовище так впливає на фенотип людини, що воно нагадує дію гену, якого насправді у геномі особини немає.

Наприклад, психічне відставання дитини може бути викликано відсутністю йоду в дієті, а не наявність генетичного захворювання.

Явище мінливості забезпечує в еволюційних процесах дію природного відбору, а тому така мінливість повинна бути успадкована для можливості розповсюдження (чи навпаки видалення) корисних (шкідливих) змін у популяціях.

Спадкова, або генотипова, мінливість поділяється на кілька видів: генеративну та соматичну, комбінативну та мутаційну.

Генеративна генотипова мінливість – зміни в спадковому матеріалі гамет.

Соматична генотипова мінливість – зміни в спадковому апараті соматичних (вегетативних) клітин.

Комбінативна мінливість виникає внаслідок випадкової перекомбінації алелей в генотипі нащадків, у порівнянні з батьківськими генотипами. Самі гени при цьому не змінюються. Ця мінливість забезпечується кількома механізмами: процесу кросинговеру при утворенні гамет, незалежним розподілом хромосом в гамети при мейозі, випадковою зустріччю окремих гамет. Вона є головним джерелом генетичного різноманіття.

2. Мутагенез та мутагени

Мутагени – це чинники фізичного, хімічного і біологічного походження, які спричиняють мутації. Мутагени підсилюють інтенсивність природної мутації в десятки і сотні разів.

Спільні властивості мутагенів:

1. Універсальність (спричинюють мутації у всіх живих організмах)
2. Неспрямованість дії
3. Відсутність нижнього порогу мутагенного ефекту.

Мінімальна кількість ДНК, здатна змінюватись і при цьому зумовлювати перебудову ознаки, називається мутоном. Мутон відповідає одній парі комплементарних нуклеотидів ДНК.

Близько 90% мутагенів є канцерогенами (здатні спричинювати злоякісні пухлини).

Мутагени бувають фізичні, хімічні та біологічні.

Супермутагени (термін ввів І.А. Рапопорт) – це найсильніші мутагени. Вони спричинюють один і той самий тип мутацій (етиленамін, діетилсульфат, нітрозоетилсечовина, нітрозометилсечовина, пероксид водню, іприт тощо).

Існує ряд організмів, які проникаючи в організм людини, стають джерелами ураження ДНК свого хазяїна. Це віруси, бактерії, найпростіші та

гельмінти. Уставлено, що в ряді випадків живі вакцини з пригніченої вірулентністю здатні індукувати мутації. Мутагенні властивості мають токсини деяких організмів, особливо пліснявих грибів, непатогенні віруси, антибіотики, афлотоксини, гормони (природні та синтетичні).

Комутагени – це речовини, які не здатні до мутагенної дії, але вони посилюють дію мутагенних чинників. Комутагеном вважається кофеїн, який впливає на спонтанний та індукований мутагенез.

Комутагенну дію мають деякі фармакологічні засоби (нестероїдні, протизапальні препарати – тепоксикам, лорноксикам; верапаміл, фендимін тощо), токсини гельмінтів, деякі речовини, які використовують у харчових добавках, косметиці, мийних засобах тощо.

Наявність у середовищі комутагенів може підвищувати негативні ефекти фізичних, хімічних, лікарських та інших мутагенів з якими контактує людина.

Антимутагени (дисмутагени) – речовини, які захищають геном людини від дії мутагенних чинників, чим знижують частоту мутацій. Вони нейтралізують мутаген до його реакції з молекулою ДНК або усувають ушкодженя ДНК, що зумовлені мутагеном.

Відомо понад 500 сполук, у яких доведено антимутагенний вплив. Найбільшу антимутагенну дію мають β-каротин, вітаміни С, Е, А, поліфенольні антиоксиданти, які містяться в зеленому чаї, глютамін, серотонін, резерпін, гістамін, гліцерол, цистин, цистеїн тощо.

Антимутагенні властивості мають сири, солодкий (болгарський) перець, петрушка, білокачанна капуста та інші, а, також, деякі фізичні чинники, наприклад денне світло.

До універсальних антимутагенів (однаково ефективні проти дії радіації та хімічних мутагенів) належать цистеїн, цистамін, серотонін, деякі вітаміни, інтерферон, спермін тощо.

3. Генетичний тягар

Деякі ознаки та захворювання людини успадковуються за законами Менделя. Мутації, які призводять до патологічних змін у організмі людини мають різну здатність до збереження у популяціях. Частина з них, які викликають дуже важкі порушення часто супроводжуються високим рівнем летальності ще під час внутрішньоутробного розвитку чи у дитячому віці. Інші, що не впливають суттєво на життєздатність та на фертильність успадковуються від покоління до покоління постійно. Деякі рецесивні алелі, які у гомозиготному стані забезпечують прояв важких захворювань у гетерозиготному стані навпаки надають своїм носіям переваг у виживанні. Такі зміни спадкового матеріалу також можуть розповсюджуватись у популяціях та успадковуватись нащадками. Збільшення кількості особин які несуть подібні мутації відбувається доки частота мутування не врівноважується природним добором. Добір в таких випадках спрямований проти особин патологічний стан яких обумовлений наявністю аномального генотипу. Менш пристосовані особини, які несуть змінені генетичні структури

та для яких вірогідність загинути внаслідок природного добору вища складають генетичний вантаж популяції.

Результатом дії генетичного вантажу у людини є збалансований поліморфізм, летальність та зниження здатності до дітонародження.

Збалансований поліморфізм формується якщо в популяції людей є кілька типів алелей одного гену за частоти найбільш рідкісного з них не менш ніж 1%. Поліморфізм який формувався протягом тисячоліть забезпечує генетичне різноманіття людини.

Летальність проявляється у загибелі гамет, зигот, ембріонів, плодів та дітей. Біля 60% запліднених яйцеклітин гинуть на ранніх стадіях дроблення, 15% зареєстрованих вагітностей завершується викиднем, кожна 5 з 1000 новонароджених дитина гине через спадкове захворювання. В наш час генетичний вантаж людської популяції вкрай високий та має тенденцію до збільшення.

Генетичний тягар – це частина спадкової мінливості популяції, яка визначає появу організмів зі зниженими пристосувальними ознаками. Під генетичним тягарем популяції розуміють накопичення мутацій у геномі популяції (людей), які призводять до проявів різних форм спадкової патології.

Генетичний тягар включає, з одного боку, патологічні генні мутації, які були успадковані від батьків і прабатьків, - сегрегаційний тягар, якщо в хворобах проявляються рецесивні або нелетальні домінантні мутації генів.

З іншого боку, певну частину тягаря становлять нові гені мутації (унаслідок мутагенного впливу навколишнього середовища). Вони не відстежуються у висхідних поколіннях і становлять мутаційний генетичний тягар. З плином часу в популяції накопичуються шкідливі рецесивні мутації, носіями яких є гетерозиготи.

Згідно з даними М.П. Дубініна, частота спонтанних генних мутацій установлена у межах 10^{-10} на геном на покоління. У геномі людини існує близько 35 000 генів. Розрахунки свідчать, що приблизно у 10% людей виникають нові мутації під впливом чинників навколишнього середовища.

Безумовно, частота мутації буде значно більшою в умовах антропогенного забруднення навколишнього середовища, що призведе до збільшення в людській популяції кількості випадків спадкових аномалій та захворювань, психічних відхилень, онкологічних захворювань.

Кожна людина є носієм як мінімум 10-12 прихованих мутацій, шкідливих для здоров'я. В цілому, за А. Кнудсоном, коефіцієнт постнатального генетичного тягаря становить 0,2, тобто у 20% членів популяції існує вірогідність розвитку спадкових захворювань.

Генетичний тягар спричиняє безплідність і спонтанні викидні та мертвонародження, природжені вади розвитку, розумову відсталість. Він визначає ризик гемолітичної хвороби новонароджених, прояв несумісності матері і плоду за низкою антигенів.

Тиск антропогенних чинників середовища, зміни в мікросвіті бактерій і вірусів зумовлюють пошкодження генотипних структур. Накопичення їх в умовах зниження дії природного добору, що відбувається в поєднанні з

генетичними перетвореннями в популяціях, спричинює зниження адаптаційних можливостей, прискорене старіння, пандемії, порушення відтворення популяцій. Усе це зумовлює обґрунтовані хвилювання, оскільки, згідно з концепцією генетичного тягаря Г. Мелера, існує відносно висока небезпека виродження людини як виду.

4. Швидкість мутування геному людини

Хоча мутація найчастіше це зміна в послідовності ДНК, однак часто це слово використовується для позначення варіацій фенотипу. В будь-якому випадку швидкість мутування – це частота з якою в певному гені (локусі) виникають спадкові зміни з розрахунку на геном за покоління (генерацію). В наш час більшість мутацій визначається за допомогою ПЛР. Такі сучасні методи дозволяють виявити нові мутації. Проект Геном людини надав еталонні послідовності, які можна використати для порівняння та пошуку змін.

Раніше для спроб визначити швидкість мутування у людини використовували опосередковані методи. Одне з перших досліджень для визначення швидкості мутування було проведено після Другої Світової війни: порівнювали дітей, що народились від батьків які підпали під вплив ядерного бомбардування в Японії, та дітей, що народились від звичайних людей, які не піддавались впливу ядерної зброї. Головним методом у цьому дослідженні був електрофорез білків. Велика кількість змін у складі амінокислот змінює розмір та конфігурацію білків, що можна виявити під час електрофорезу. Результатом цього дослідження став висновок, що в обох групах швидкість локус-специфічного мутаційного процесу склала приблизно 10^{-5}. Це означає, що для даного генетичного локусу зі 100000 гамет одна буде мати мутацію. Звісно, що якщо б того часу існувала технологія секвенування ДНК, то біло б виявлено більшу кількість мутацій.

Більш сучасні дослідження стверджують, що швидкість мутування нуклеотидної пари становить 10^{-8} на покоління. Ця оцінка стосується некодуючих та нерегуляторних послідовностей нуклеотидів, які не мають фенотипового прояву. Кодуючі та регуляторні ділянки мутують, скоріш за все, з такою ж швидкістю, проте багато мутацій що утворюються є летальними, і, саме тому, не виявляються у новонароджених дітей.

Різноманітні інші вимірювання швидкості мутування спецефічних генетичних локусів дають значення у діапазоні між 10^{-4} до 10^{-6} на локус за покоління. Така різниця може бути обумовлена різними чинниками, серед яких, розміри гена, нуклеотидний склад, кількість інтронів та частота повторювальних послідовності всередині або біля гена. Якщо за середню швидкість прийняти 10^{-8} та помножити на кількість пар нуклеотидів в геномі, то виходить що кожна статева клітина містить приблизно 30 однонуклеотидних мутацій, тобто кожна дитина народжується з приблизно 60 новими мутаціями. Більшість цих мутацій будуть нейтральними та не будуть виявлятися у фенотипі, проте деякі можуть обумовити вади та аномалії розвитку або появу генетичного захворювання.