# ГЕНОМ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ
# ЛЕКЦІЯ 9

Тема: Нехромосомна спадковість

Переважна більшість еукаріотичних генів міститься в клітинному ядрі. Крім ядра, свій власний генетичний матеріал мають цитоплазматичні органели еукаріотичної клітини: мітохондрії та хлоропласти.

Геноми цих органел містять гени білків і РНК, необхідні для їхнього функціонування. За своєю організацією геноми органел значно відрізняються від ядерного геному й нагадують геноми прокаріотів. Молекулярна машинерія, яка забезпечує експресію генетичної інформації в органелах, також подібна до прокаріотичної. Ці факти лягли в основу ендосимбіотичної теорії походження мітохондрій і пластид, відповідно до якої органели виникли в результаті незалежних ендосимбіотичних подій: вільно існуючі α-протобактерії та ціанобактерії були захоплені протоеукаріотичною клітиною-хазяїном і еволюціонували у специфічні органели (мітохондрії та хлоропласти відповідно), які відповідають за дихання та фотосинтез. Під час коеволюції клітини-хазяїна й ендосимбіонта частина мітохондріальних і хлоропластних генів (інколи досить значна частина) була перенесена в ядерний геном.

Таким чином, наявність власного генетичного апарату забезпечує мітохондріям і хлоропластам своєрідну автономність від ядерного геному, але велика кількість компонентів, потрібних для виконання їхніх функцій, кодується ядерним геномом.

Цитоплазматична спадковість уперше відкрита К. Корренсом і Е. Бауером у 1909 р. у квіткових рослин. Пізніше було доведено присутність стабільних і постійних генетичних детермінант, які не розщеплюються подібно з хромосомними і які знаходяться поза ядром. Успадкування ознак мінливостей організму, зумовлених цитоплазматичними структурами, доведено для багатьох рослин, тварин і людини.

Носіями спадковості можуть бути тільки органели клітини, які здатні до самовідтворення. Серед них одні регулюють клітинний метаболізм (мітохондрії і пластиди), а інші – продукують фібрилярні утворення (клітинний центр, або центросоми, і базальні гранули, або кінетосоми). Доведено, що в цих цитоплазматичних структурах присутня ДНК, яка використовується для передавання спадкової інформації. На відміну від сталої кількості хромосом, нехромосомні структури представлені в клітині багатократно (близько 100 пластид, 700 мітохондрій, 100000 рибосом). Завдяки такій кількості цих органел, цитоплазма в порівнянні з ядром, менш мінлива, а невеликі числові їх зміни не супроводжуються істотними порушеннями ознак в організмі.

Між мітохондріями основних еукаріотичних груп (рослини, гриби, протісти та тварини) спостерігаються суттєві відмінності в структурі, біохімії та генетиці. Саме тому існує вирогідність того, що деякі ендосимбіотичні відносини розвинулись в сучасні мітохондрії незалежно.

# ГЕНОМ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ

Мітохондрії дуже відрізняються за розмірами та за формою. Їх форма не є статичною: мітохондрії ростуть, брунькуються, розпадаються на шматочки, зливаються з іншими мітохондріями та знову розділяються.

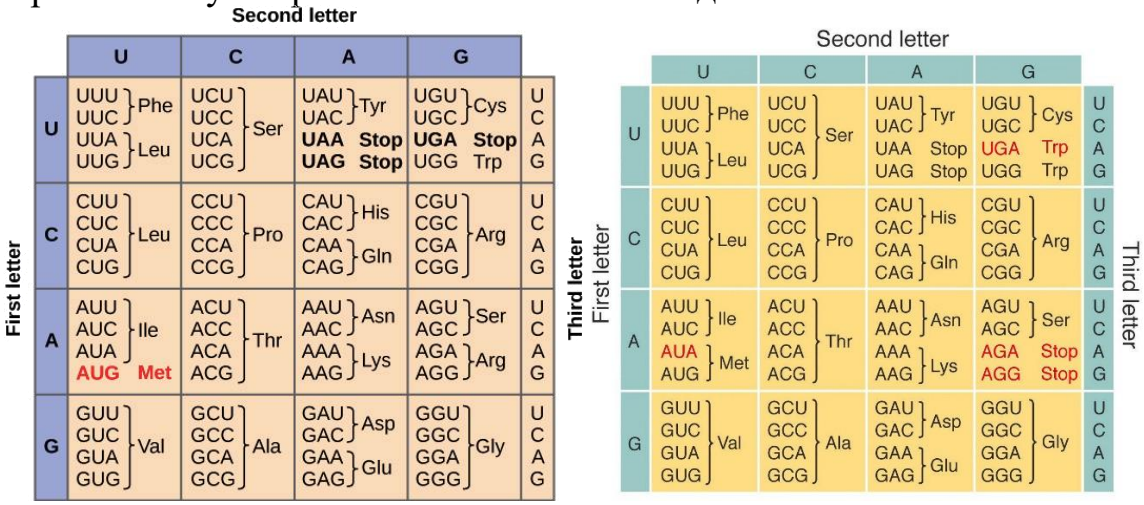
Більшість клітин ссавців містить сотні мітохондрій, проте в красних кров'яних тільцях вони цілковито відсутні.

Під впливом різних зовнішніх чинників в організмі відбуваються специфічні зміни компонентів нехромосомної спадковості. Вони можуть істотно відрізнятися між собою за стійкістю генотипного прояву. Найменш стійкі зміни отримали назву фенокопії.

Фенокопії – це індуковані зміни ознак організму, які зберігаються тільки впродовж його життя. Нащадки такого організму при статевому розмноженні втрачають ці ознаки.

Отримано достатню кількість доказів того, що мітохондрії людини мають власну спадковість. Ідентифіковані всі гени мітохондріального геному, які успадковуються лише від матері через цитоплазму яйцеклітини. Охарактеризовано унікальні властивості організації мітохондріального геному, що відрізняється від ядерного, мутації якого зумовлюють низку хвороб людини. У ньому нараховується 16600 п.н. Мітохондрії передаються цитоплазмою під час поділу. Спермії не мають мітохондрій, оскільки цитоплазма елімінується при дозріванні чоловічих статевих клітин. У кожній яйцеклітині міститься 25000 мітохондрій, кожна мітохондрія має кільцеву хромосому. Мітохондріальна ДНК людини може розглядатись як найменша хромосома організму, що складається з 5-10 ідентичних копій ДНК, які несуть 16568 нуклеотидних пар з 37 генами, що відповідають за біосинтез 13 поліпептидів дихального ланцюга, дві рРНК та 22 тРНК. Така коротка нуклеотидна послідовність мітохондріальної ДНК кодує лише незначну частину всіх білків і РНК, що містяться у мітохондріях.

Мітохондріальна ДНК не містить інтронів, і, в декількох випадках перший нуклеотид одного гену одночасно є останнім нуклеотидом попереднього гену. Інша фундаментальна відмінність між ядровою та мітохондріальною ДНК є деякі відмінності в кодуванні амінокислот у порівнянні з універсальним генетичним кодом.



# ГЕНОМ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ

Однак, слід зазначити, що синтез ДНК, РНК та білків в мітохондріях забезпечується ферментами, які закодовано ядерною ДНК. Мітохондріальна ДНК мутує у 10 разів швидше у порівнянні з ядерною ДНК.

Доведено, що мітохондріальна ДНК передається тільки від матері всім її нащадкам і від дочок всім її поколінням (материнське успадкування). Оскільки мітохондріальна ДНК належить тільки одному з батьків, то рекомбінаційні зміни, властиві для ядерної ДНК в мейозі, відсутні, отже відсутня і комбінативна мінливість. Нуклеотидна послідовність зазнає змін від покоління до покоління тільки за рахунок мутацій, які відбуваються в десяток разів інтенсивніше, ніж в ядерній ДНК.

Наприкінці XX ст. виділено окремий розділ генетики – мітохондріальна генетика та новий розділ медицини – мітохондріальна патологія. Класичними патогномічними проявами мітохондріальних хвороб вважаються міопатії, енцефалопатії, лактат-ацидоз, синдром Кернса-Сейра, міоклонус-епілепсія атрофія зорового нерва Лебера, доброякісні пухлини та інші. Для хвороб такого ґенезу властивий значний клінічний поліморфізм.

Однією з форм генної терапії можна вважати трансплантацію мітохондрій (чи метод цитоплазматичної заміни) – нещодавно розроблений метод, що дозволяє лікувати деякі форми безпліддя та запобігати розвитку в плода захворювань, пов'язаних із дефектом мітохондрій. Мітохондрії мають власну ДНК, що кодує кілька білків, транспортних та рибосомних РНК. Попри невеличкий розмір, ця ДНК необхідна для нормального функціонування клітини, і мутації в ній призводять до серйозних, часто летальних, порушень розвитку дитини. Мітохондріальна ДНК успадковується дитиною від матері (обумовлюючи цитоплазматичну спадковість), і якщо мати має в ній мутації, дитина також народиться хворою.

У важких випадках єдиним дієвим методом вирішення цієї проблеми є використання здорових мітохондрій від донора для заміщення мітохондрій матері, що несуть мутації в мітохондріальній ДНК. Вже розроблено методи, що дозволяють переносити ядро із яйцеклітини чи зиготи пацієнтки до здорової яйцеклітини чи зиготи, отриманої від жінки-донора. Така яйцеклітина, що містить хромосомний матеріал двох батьків та мітохондрії від третьої жінки, дає початок здоровому зародку, який нормально розвивається у матці жінки пацієнтки.

Метод цитоплазматичної заміни має декілька етапів:

1. Виявляється зигота пари пацієнтів з ушкодженими мітохондріями.
2. Здорове ядро виймається із ушкодженої зиготи.
3. Ядро видаляється із здорової зиготи.
4. Ядро пацієнтів переміщується до зиготи донорів зі здоровими мітохондріями.
5. Внаслідок проведених маніпуляцій отримують ембріон, позбавлений мітохондріальних хвороб.

На місці зигот можуть бути яйцеклітини, тоді після перенесення ядра здійснюють штучне запліднення сперматозоїдами батька.

# ГЕНОМ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ

Нещодавно українським лікарям вдалося успішно здійснити пересадку мітохондрій, завдяки чому у січні 2017 року у Києві народився здоровий хлопчик.

Технологію пересаджування мітохондрій у популярній літературі іноді називають народженням дитини від трьох батьків, але з таким визначенням не згодні більшість фахівців, що працюють у цій галузі. Мітохондріальна ДНК кодує лише 13 білків людини з кількох десятків тисяч, що є в організмі, тобто її внесок до формування фенотипу людини мінімальний.

Останнім часом мітохондріальна ДНК використовується в популяційних дослідженнях, вирішенні питання поширення Homo sapiens по планеті та походження людських рас, походження і генетичної структури окремих етносів і популяцій.

Так, досить цікавими є наукові дослідження щодо домінування на планеті нащадків мітохондріальної Єви.

Мітохондріальна Єва – ім'я, дане молекулярними біологами жінці, яка була останнім спільним предком усіх нині існуючих людей по материнській лінії. Оскільки мітохондріальна ДНК успадковується тільки по материнській лінії, у всіх нині сучасних людей така ДНК була отримана від «Єви».

Мітохондрії – це внутрішньоклітинні органели, що мають невелику власну хромосому. На відміну від ядерної ДНК, яка містить переважну кількість генів і в процесі статевого розмноження піддається рекомбінації, так що нащадки отримують половину генів від батька, а другу половину від матері, мітохондрії та їх ДНК дитина отримує тільки з материнської яйцеклітини. Оскільки мітохондріальна ДНК не піддається рекомбінації, зміни в ній можуть відбуватися виключно за допомогою рідкісних випадкових мутацій. Шляхом порівняння послідовності мітохондріальної ДНК і виникнення в ній з часом мутацій можна не тільки визначити ступінь споріднення нині існуючих людей, а й приблизно вирахувати час, необхідний для накопичення мутацій в тій чи іншій популяції людей. Таким чином, можна обчислити і епоху, коли мутацій ще не було, і предкова популяція людей була генетично однорідною.

У 1987 році Ребекка Канн (Rebbecca Cann) з колегами припустили, що мітохондріальна Єва могла жити між 140000 і 280000 тисяч років тому. Згідно з більш пізніми розрахунками мітохондріальна Єва жила близько 140000 тисяч років тому в Східній Африці.

Хоча мітохондріальна Єва названа в честь біблійної, її не слід ототожнювати з біблійним персонажем або вважати, що всі люди є нащадками лише однієї жінки. Мітохондріальна Єва – наукова абстракція, створена для спрощення розрахунків. Насправді мова йде про відносно однорідну генетичну популяцію, серед нащадків якої більшість нині існуючих людей отримали мітохондріальну ДНК від однієї жінки, в той час як нащадки інших жінок по прямій жіночій лінії тієї ж предкової популяції не дожили до наших днів. Якщо у жінки немає жодної дочки, то її мітохондріальна ДНК не буде передана нащадкам далі її власного сина, хоча половину інших генів успадкують сини і їх нащадки.

# ГЕНОМ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ

Оскільки популяційні генетики вважають батьківщиною мітохондріальної Єви Африку, її іноді називають африканською Євою. При найдавнішому поділі предкової популяції у людей утворилися чотири гаплогрупи L0, L1, L2, L3. З них, перша переважає у бушменів, друга у пігмеїв. Дві останні також є у африканських народів, але тільки від гаплогрупи L3 відходять макрогрупи M і N, носії яких мігрували з Африки в Євразію.

Існують альтернативні пояснення мітохондріальної генеалогії народів Землі. Наприклад, аналогічне генеалогічне древо могло виникнути, якщо на ранній стадії розселення більшість людей загинула через якісь епідемії або природні катастрофи, а ті, що вижили представляли собою невелику групу кровних родичів. Однак спроби побудувати генеалогію на підставі дослідження інших генів не підтверджують гіпотезу катастрофи. Крім того, слід брати до уваги обмін генами, який відбувався в результаті шлюбів між далекими родичами, в результаті чого геноми продовжували змішуватися в популяціях вже після виходу з Африки. Найбільша різноманітність мутацій, яка спостерігається в африканських народів, також можна пояснити по-різному. З одного боку, це може бути результатом тривалого проживання предкової популяції в Африці. З іншого боку, в Африці часів палеоліту населення могло бути просто чисельнішим, ніж в інших регіонах.