**«Эволюция эукариотического генома»**

**План**

1. Эволюция эукариотического генома

2. Подвижные генетические элементы

3. Роль горизонтального переноса генетического материала в эволюции генома

4. Значение сохранения дозового баланса генов в генотипе для формирования нормального фенотипа

5. Взаимодействия между генами в генотипе

**1.** **Эволюция эукариотического 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. Достигаемое в результате состояние полиплоидии приводит к увеличению дозы всех генов и создает избыток генетического материала, который впоследствии видоизменяется в результате мутаций и отбора. По-видимому, в ходе эволюции в результате накопления мутаций и инвергенции 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 *дупликации, делении и транслокации*. Они обусловливают 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 дупликации 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 некратному 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.

Ярким примером эволюционной судьбы амплифицированных нуклеотидных последовательностей являются семейства глобиновых генов, широко распространенных в природе у видов разных уровней организации. У высших позвоночных известен ряд глобиновых генов, контролирующих синтез полипептидов гемоглобина. У человека в геноме имеется восемь активных глобиновых генов, образующих два семейства. Семейство генов, определяющих синтез α-глобинов, содержит α 1-глобиновый ген, активно функционирующий в эмбриогенезе, и два α -глобиновых гена, которые экспрессируются у плода и взрослого человека. Это семейство генов располагается в 16-й хромосоме в следующем порядке: 5'-ξ2-ψξ1-α2-α1-3'. Семейство генов, определяющих синтез β-глобинов, расположенное в 11-й хромосоме, содержит ε- глобиновый ген эмбриона, два сходных ϒ-глобиновых гена плода GγAγ малый δ- и большой β-глобиновые гены взрослых: 5'-ε-Gγ - Aγ-δ-β -3'.

Изучение гомологии продуктов указанных генов и генов миоглобина у разных видов организмов позволило предположить общность происхождения этих семейств. Вероятно, около 1100 млн. лет назад произошла дупликация гена - предшественника, давшая начало гемоглобиновым и миоглобиновым генам. Позднее, около 500 млн. лет назад, на ранней стадии эволюции позвоночных произошла дупликация, давшая начало двум (α и β) семействам глобиновых генов, сопровождавшаяся транслокацией. Примерно 200 млн. лет назад очередная дупликация привела к возникновению в семействе β-глобиновых генов генов β- глобинов плодов и взрослых. Около 100 млн. лет назад произошло образование ε- и γ-глобиновых генов и, наконец, 40 млн. лет назад появились δ- и β-глобиновые гены. Семейства α- и β-глобиновых генов организованы в генные кластеры, возникшие, вероятно, в результате тандемной дупликации генов. В составе указанных кластеров наряду с активно функционирующими на разных стадиях онтогенеза генами обнаружены неактивные, или псевдогены. Последние возникли, вероятно, в результате появления в них изменений, несовместимых с врзможностью их экспрессии. В семействе β-глобиновых генов содержится два псевдогена: ψβ1 и ψβ2. В α-семействе имеются ψξ1 и ψξ2 псевдогены.
Дивергенция амплифицированных последовательностей с образованием разных генов или их семейств обусловлена накоплением в них различных изменений в виде замен оснований или других генных мутаций. О гомологии глобиновых генов обоих семейств свидетельствует наличие во всех активных глобиновых генах позвоночных двух интронных участков, занимающих в них глобиновых генах позвоночных двух интронных участков, занимающих в них строго одинаковое положение. Такую же организацию имеют и псевдогены ψα1 человека, ψα2 у кролика. Однако в ψα3-псевдогене мыши в ходе эволюции оба интрона оказались точно вырезанными. Результатом амплификации небольших последовательностей ДНК в пределах функциональной единицы является удлинение гена, при котором из простых генов могут возникать более сложные. Это может происходить за счет тандемных дупликации. Например, в генах, кодирующих вариабельные участки иммуноглобулинов мыши, последовательности из 600 п.н. образуются в результате 12 тандемных повторов исходной предковой последовательности в 48 п.н. Другим примером удлинения гена посредством тандемных дупликации служит ген коллагена α2, который у курицы состоит из 34 000 п.н. и содержит больше 50 экзонов. Длина таких участков во всех случаях кратна девяти нуклеотидным парам.
 Эволюция этих экзонов, очевидно, шла от гипотетического исходного строительного блока длиной в 54 пары нуклеотидов.

Таким образом, амплификация нуклеотидных последовательностей, происходившая в процессе эволюции генома, обеспечивала не только его количественное увеличение, появление семейств генов, но и создавала предпосылки для накопления в них изменений, дивергенции генов, увеличения разнообразия контролируемых ими продуктов.

**2. 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 внуклеотидной последовательности информацию о структуре особых белков, которые обеспечивают их способность к перемещению из одного участка генома вдругой. 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 прилежат 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.

**3. 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.

**4. Значение сохранения дозового баланса генов в генотипе для формирования нормального фенотипа**

У организмов, размножающихся половым путем, генотип формируется в результате слияния геномов двух родительских половых клеток. Он представляет собой двойной набор генов, заключенных в геноме данного вида. Так как при каждом акте оплодотворения взаимодействующие гаметы несут определенные и часто разные аллели генов, генотип каждого отдельного организма представляет собой оригинальный двойной набор аллелей генов. Таким образом, гены, представленные в геноме уникальными нуклеотидными последовательностями, в генотипе присутствуют в двойной дозе.

Однако многие гены, особенно у эукариот, в результате амплификации присутствуют в геноме в виде нескольких копий (гены гистонов, тРНК, рРНК). Они занимают разное место в геноме, но определяют возможность развития одного и того же признака. Такие нуклеотидные последовательности присутствуют в генотипе в виде многих двойных доз.

Наконец, так как геномы гамет разного пола отличаются друг от друга по набору генов, заключенных в половых хромосомах, в генотипе встречаются гены, представленные лишь одной дозой. Например, у некоторых видов два пола имеют разное число гетерохромосом - XX или ХО. Следовательно, генотипы особей гетерогаметного пола ХО содержат гены Х-хромосомы не в двойной, а в единственной дозе.. Чаще два пола различаются по набору гетерохромосом XX или XY. Ввиду того что морфология этих хромосом различна и одна из них часто крупнее, многие гены имеются лишь в одной гетерохромосоме и отсутствуют или неактивны в другой. В результате в генотипе особей гетерогаметного пола XY гены, расположенные в негомологичных участках Х- и Y-хромосом, встречаются в одной дозе.

Таким образом, сформировавшийся в процессе эволюции геном каждого отдельного вида представляет собой совокупность генетических единиц, представленных в нем в строго определенных дозах. В результате и генотипы особей и их клеток -сбалансированные по дозам генов системы.

Значение поддержания определенного дозового соотношения генов в генотипе для формирования видовых характеристик подтверждается возникшим в процессе эволюции механизмом инактивации одной из Х-хромосом у гомогаметного пола XX. Это приводит дозу активно функционирующих Х-генов у данного пола в соответствие с их дозой у гетерогаметного пола ХО или XY. У млекопитающих гомогаметным является женский пол XX, а гетерогаметным -мужской XY. У мышей такая инактивация происходит на 3-6-е сутки эмбрионального развития. У человека на 16-е сутки во всех клетках женского эмбриона одна из Х-хромосом образует тельце полового хроматина (тельце Барра), которое может быть обнаружено вблизи ядерной мембраны интерфазных клеток в виде хорошо окрашивающегося гетерохроматинового образования.

Ввиду того что гены, расположенные в инактивированной Х-хромосоме, не функционируют, в генотипе каждой клетки организма гомогаметного пола в диплоидном наборе остальных генов экспрессируется лишь одна доза Х-генов. Так как инактивация Х-хромосомы происходит, когда организм уже представляет собой многоклеточное образование и выключаться может любая из двух Х-хромосом, клетки такого организма образуют мозаику, в которой экспрессируются разные аллели Х-генов. Феномен инактивации хромосомы Х в клетках женского организма на самом деде является более тонким фактором регуляции соотношения доз определенных генов, требуемого для воспроизведения нормального фенотипа. Так, процесс сперматогенеза блокируется, если на известной его стадии в клетках гаметогенной линии не инактивируется единственная в мужском кариотипе хромосома X. Об этом свидетельствует бесплодие лиц мужского пола с синдромом Дауна (трисомия по хромосоме 21). В данном случае, как предполагают, требуемой инактивации препятствует конъюгация (лишней) хромосомы 21 с комплексом X-Y в пахитене профазы I мейоза. С другой стороны, при синдроме Шерешевского-Тернера (кариотип 46, Х0, фенотип женского типа) больные бесплодны вследствие дегенерации тканей яичников. Считают, что нормальное развитие яйцеклеток требует на определенной стадии овогенеза активности генов обеих хромосом X. Нарушение дозовой сбалансированности генотипа организма (клетки) сопровождается, как правило, различными отклонениями в развитии. Примером служат нарушения развития организма при хромосомных перестройках, когда доза генов изменяется в результате отрыва и утраты или перемещения фрагмента хромосомы, а также при изменении количества хромосом в кариотипе (анэуплоидия или полиплоидия) Таким образом, неблагоприятные последствия хромосомных и геномных мутаций обусловлены в первую очередь нарушением. дозовой сбалансированности генов в генотипе.

**5. Взаимодействия между генами в генотипе**

Отрицательные последствия нарушения дозового баланса связаны с тем, что генотип представляет собой не простую сумму отдельных генов. Гены в генотипе объединены в систему благодаря сложным и разнообразным взаимодействиям между ними, которые играют немаловажную роль в реализации информации, заключенной в каждом отдельном гене.

***Взаимодействие аллельных генов.*** Постоянно возникающие разнообразные изменения структуры генов обусловливают явление множественного аллелизма, поэтому взаимодействующие при оплодотворении гаметы часто несут от обоих родителей, представлены разными аллелями - А и А', В и В' С и С' и т.д.

Если аллельные гены представлены одинаковыми аллелями, т.е. находятся в *гомозиготном* состоянии (АА или A'A', BB или B'B', CC или С'С'), то развивается соответствующий данному аллелю вариант признака. В случае *гетерозиготности* (АА', BB', CC') развитие данного признака (А, В или С) будет зависеть от взаимодействия аллельных генов. *Доминирование -* это такое взаимодействие аллельных генов, при котором проявление одного из аллелей (А) не зависит от присутствия в генотипе другого аллеля (А') и гетерозиготы АА' фенотипически не отличаются от гомозигот по этому аллелю (АА). Такая ситуация наблюдается, например, когда один из аллелей гена А (дикий) способен обеспечить формирование определенного варианта признака (синтез пептида с определенными свойствами), а другой А'-не обладает такой способностью. Наличие в генотипе АА' единственного нормального аллеля А приводит к формированию нормального признака. Этот аллель выступает как *доминантный* в данном гетерозиготном генотипе. Присутствие другого аллеля (А') фенотипически не проявляется, поэтому его называют *рецессивным.* Примером доминирования одного из алледей в гетерозиготном генотипе может служить определение групповой принадлежности крови у человека по системе АВ0. Генотипы, содержащие аллель IA либо в гомозиготном состоянии, либо в сочетании с аллелем I0 (IAIA или IAI0), определяют развитие у человека второй группы крови (группа крови А). Такая же ситуация наблюдается и в отношении аллеля IB, обусловливающего формирование третьей, или В-группы крови. Следовательно, аллели IA и IB выступают как доминантные по отношению к аллелю I0, формирующему в гомозиготном состоянии I0I0 первую, или 0-группу крови.

*Неполное доминирование* наблюдается, когда фенотип гетерозигот BB' отличается от фенотипа гомозигот по обоим аллелям (BB или B'B') промежуточным проявлением признака. Это объясняется тем, что аллель, способный сформировать нормальный признак, находясь в двойной дозе у гомозиготы BB, проявляется сильнее, чем в единственной дозе у гетерозиготы BB'. Указанные генотипыотличаются *экспрессивностью,* т.е. степенью выраженности признака.

Демонстрацией такого типа взаимодействия генов могут быть многочисленные наследственные заболевания у человека, проявляющиеся клинически у гетерозигот по мутантным аллелям, а у гомозигот заканчивающиеся смертью. Иногда гетерозиготы имеют почти нормальный фенотип, а гомозиготы характеризуются пониженной жизнеспособностью.

Так, гомозиготы по аллелю серповидноклеточности эритроцитов в связи с развитием у них тяжелой формы анемии и других фенотипических проявлений обычно не переживают детский возраст. Напротив, гетерозиготы - это как правило нормальные люди. Вместе с тем, они все-таки испытывают кислородную недостаточность в большей степени в сравнении с гомозиготами по аллелю дикого типа, в частности при подъеме на высоту.

*Кодоминирование* представляет собой такой тип взаимодействия аллельных генов, при котором каждый из аллелей проявляет свое действие. В результате этого формируется некий промежуточный вариант признака, новый по сравнению с вариантами, определяемыми каждым аллелем самостоятельно. Примером может служить формирование IV, или АВ-группы, крови у человека, гетерозиготного по аллелям IA и IB, которые по отдельности детерминируют образование II и III групп крови.

*Межаллельная комплементация* относится к достаточно редко встречаемым способам взаимодействия аллельных генов. В этом случае возможно формирование нормального признака D у организма, гетерозиготного по двум мутантным аллелям гена D(D'D"). Допустим, что ген D отвечает за синтез какого-то белка, который имеет четвертичную структуру, состоящую из нескольких одинаковых пептидных цепей. Мутантный аллель D' определяет синтез измененного пептида D', a мутантный аллель D" приводит к синтезу другой, но тоже измененной структуры пептида D". Можно представить ситуацию, когда взаимодействие таких измененных пептидов (D' и D") при формировании четвертичной структуры, как бы взаимно компенсируя эти изменения, обеспечивает образование белка с нормальными свойствами. В то же время отдельно взаимодействующие пептиды D' или D" формируют аномальные белки. Таким образом, с определенной вероятностью у гетерозигот D'D" в результате межаллельной комплементации может образовываться нормальный признак в виде белка с нормальными свойствами.

*Аллельное исключение-*такой вид взаимодействия аллельных генов в генотипе организма, который можно понять на примере рассмотренного выше механизма инактивации одной из Х-хромосом у особей гомогаметного пола, приводящего в соответствие дозы Х-генов у всех представителей вида. Инактива-ция одного из аллелей в составе Х-хромосомы способствует тому, что в разных клетках организма, мозаичных по функционирующей хромосоме, фенотипически проявляются разные аллели. Аллельное исключение наблюдается также в В-лимфоцитах, синтезирующих специфичные антитела к определенным антигенам. Моноспецифичность таких иммуноглобулинов требует выбора, который должна осуществить каждая клетка между экспрессией отцовского или материнского аллеля.