

Генетические и белковые заболевания.

Генетика популяции человека

1. Генетически обусловленные заболевания

Мутации могут влиять на какой-то признак или не влиять. В общем смысле наблюдаемым признаком может быть сама последовательность ДНК. В этом отношении каждая мутация имеет проявление. В отношении фенотипа далеко не каждая мутация имеет свое проявление, поскольку не все гены транскрибируются, а если и транскрибируются, то не транслируются. Таким образом, подавляющая часть мутаций, кроме как на уровне ДНК, никак не видна.

Разные гены транскрибируются в клетках в разный момент жизни организма. Большая часть генов необходима просто для того, чтобы клетка поделилась. Практически все гены должны сработать к моменту образования потомства, или к пубертату, поскольку природой заложена вся генетическая информация именно для размножения. После того, как произошло размножение, природе, вообще говоря, все равно, какие мутации были в ДНК. Главное, что они не мешали размножению.

Существуют крайние эффекты от воздействия таких генов. Например, у человека есть гены, поздняя экспрессия которых приводит к развитию болезни Альцгеймера через синтез так называемых пресинелинов (белков, предшествующих старению). При определенной мутации болезнь начинает развиваться в 40 лет. При этом меняется структура кодируемого им белка (пресинелина 1): он начинает образовывать бляшки в нейронах и они становятся нефункциональными. Кроме того, есть ген пресинелина 2, мутация в котором приводит к развитию болезни в 65 лет. Это семейные случаи. К таким людям относятся Маргарет Тэтчер, Рональд Рейган, которые благополучно были руководителями своих стран в преклонном возрасте. Человек с этой болезнью начинает забывать других, потом себя, хотя физиологически он совершенно полноценен.

В случае, когда генетическая предрасположенность влияет на развитие болезни, предсказывать болезни по ДНК важно и нужно, если они считаются серьезными для здоровья. Считается, что со временем будет определяться структура ДНК для того, чтобы можно было выявить те болезни, которые наверняка проявятся. Те болезни, вклад генетики в которые не 100%-ген, не диагностируются, потому что для большинства таких болезней нет методов излечения или облегчения симптомов. Поэтому пока что диагностика по геному делается только для тех болезней, связь которых с геномом 100%-ная.

Болезни могут возникать не только на уровне генома. Для того, чтобы понимать масштабы и уровни, на которых могут происходить сбои, нужно принимать во внимание тот факт, что в среднем с каждого гена образуется в среднем 1,4 типов РНК. Гены, которые важны для продукции белков, позволяющих нейронам распознавать друг друга, дают около 1000 разных белковых продуктов. Это связано с тем, что с них образуется много типов мРНК за счет смены участков инициации транскрипции или терминации. Кроме того, большую роль играет альтернативный сплайсинг: разные транскрипты могут состоять из разных экзонов.

2. Прионные болезни

Разнообразие белков во многом лежит в образовании конформомеров: одна и та же последовательность белка может образовывать разные пространственные структуры с разными функциями. Например, прионы и прионные болезни (болезнь Куру у человека, скрепии у овец и коровье бешенство). Коровье бешенство — это болезнь, которая проявляется в результате изменения нормальной конформации белка. Взаимодействие нормальной белка с белком с аномальной конформацией приводит к тому, что и нормальный белок становится патологическим. Такой белок теряет свою специфическую функцию и начинает заражать другие нормальные белки.

Для образования той или иной РНК в процессе сплайсинга необходим определенный сигнал из внешней среды. Такой сигнал может исходить от окружающей ткани. Тогда в одних тканях будет синтезироваться одна изоформа РНК, в других — другая. Разнообразие, определяющееся средой, возможно и на уровне белка.

Болезнь, которая передается через белки и заражает белки, развивается десятилетиями. Считалось, что возбудителем является вирус. На одном из архипелагов Индонезии распространен обычай поедания мозгов умерших соплеменников. Считается, что таким способом можно дух предков привнести в свое тело. Таким путем происходило распространение болезни Куру. Потом этот обычай стал исчезать и болезнь вместе с ним.

Существует межвидовой барьер, который препятствует прионизации большинства белков другого вида. Но в случае коровьего бешенства такого барьера нет, во всяком случае, не для всех белков. Коровы заражаются прионными болезнями от корма, сделанного из костной муки других коров. Оказалось, что белки от зараженных коров опасны и для человека.

3. Отсев мутаций на уровне образования зародыша

Новая появляющаяся генетическая последовательность может закрепиться в популяции и давать определенный фенотип. В зависимости от того, какое влияние на приспособленность оказывает данный вариант гена, его представленность в популяции будет меняться. Какие-то мутации исчезают из популяции. Как часто это происходит? Например, для женщины 20 – 10 лет вероятность наступления беременности и рождения здорового ребенка из одной оплодотворенной яйцеклетки составляет не более 30%. Это связано с тем, что набор признаков, имеющихся в яйцеклетках, не совместим с формированием и рождением здорового ребенка. Отбраковка неудачных зигот происходит еще на самых первых этапах развития, поскольку именно в этот период экспрессируется наибольшее число генов, нужных для выживания.

Далее речь пойдет о том, как:

- Мы в эволюции стали постепенно людьми, такими, какие мы есть сейчас
- Человек сам создает себе направления естественного отбора
- Какие наследственные изменения с нами при этом закономерно происходят в поколениях

Феодосий Григорьевич Добжанский — российский ученый, который работает в США в области популяционной генетики. Он считает, что человечество участвует в двух эволюциях: в биологической и в культурной. Эти процессы взаимосвязаны и могут быть поняты только как компоненты единой системы эволюции. При этом происходит не только эволюция человека как вида, но и эволюция общества, сопряженная с созданием новых условий жизни.

4. Гены, которые «делают нас людьми»

4.1. Мозг и способность к речи

Проведены работы по выявлению генов, которые «делают нас людьми». Для этого сравниваются геномы разных людей с геномами нескольких представителей близких видов приматов (шимпанзе, гориллы, орангутанги). Оказывается, не во всех генах мутации накапливаются с одинаковой скоростью. Белок-кодирующие области некоторых генов накапливают замены быстрее, чем другие. Анализ того, где и когда экспрессируются эти гены в организме человека, дает основания полагать, что именно они имеют отношение к тому, что делает нас людьми. В частности, это увеличенный размер мозга. Хотя у слонов и китов мозг тоже большой. Также к ним относится способность к речи, а именно подвеска языка. У всех обезьян в отличие от нас, гортань расположена не на той высоте, на которой удобно двигать языком. Интересно, что, не смотря на это, обработка сигналов в мозге у человека и обезьян, как показывают исследования, одна и та же.

4.2. Обонятельная рецепция

Утрата функций некоторых генов часто сопровождается усилением функций других генов. Обонятельных генов у млекопитающих больше 700, у человека же большинство из них не работает, хотя в геноме сохраняются. Обоняние — это очень важный и очень древний источник информации о мире для многих животных. Сохранение информации, получаемой с помощью обоняния, говорит о том, что, возможно, информация стала поступать по другим каналам, в частности, через зрение.

4.3. Кератины

Люди считаются безволосыми обезьянами. Человек как вид возник в таких местообитаниях, где комфортно было жить без волос. Расширение ареала обитания на север связано со способностью приспосабливать окружающий мир к себе (появление одежды).

5. Частоты генов в человеческой популяции

Человек в его современном виде произошел примерно 150 тысяч лет назад. То место, где он возник, имело стартовые условия, к которым организм был приспособлен. Расселение происходило и на юг и на север Африки.

Датировка появления одежды происходила по анализу вшей. Один вид вшей обитает на человеке, а второй — на одежде. Сравнили эти два вида на предмет мутаций в митохондриальной ДНК и обнаружили, что время расхождения этих видов составляет примерно 70 тысяч лет. Это значит, что как минимум 70 тысяч лет назад у нас появилась одежда.

Люди расселялись по всем свету, и примерно 15 – 20 тысяч лет назад человек достиг самых крайних точек планеты. Конечно, условия внешней среды в разных точках земного шара разные, но человек распространился всюду. Значит он должен был как-то к этому приспособиться. В результате приспособления закреплялись те признаки, которые были наиболее полезными в конкретных местообитаниях. Например, человек со светлой кожей в Африке намного вероятнее получит рак кожи, чем человек с темной кожей. У светлокожих нет достаточно развитого пигментного слоя, который препятствовал бы проникновению ультрафиолета в ткани. Ультрафиолет способен повышать вероятность возникновения мутаций в ДНК и появления рака. Темнокожие люди от этого защищены.

С другой стороны, темнокожие люди, живущие на севере, чаще других страдают рахитом, который связан с недостатком витамина D. Для того, чтобы витамин D образовывался из жировых предшественников, необходимо, чтобы ультрафиолет проникал на определенную глубину кожи. Если окраска кожи темная, то ультрафиолет не доходит, и витамина D образуется мало. Таких факторов, связанных с внешними воздействиями, к которым нужно приспосабливаться, на самом деле очень много.

На изменение частот генов в популяции может влиять не только то, насколько данные гены адаптивны в определенных условиях. Имеют место быть автогенетические процессы, то есть случайные колебания частот генов в поколениях в популяции. Например, если существует 100 вариантов генов, а популяция каким-то образом сократилась до 10 человек, то они не могут унести с собой больше 20 вариантов. При дальнейшем размножении исходный состав генов не восстановится и останется измененным. Этот называется «эффект бутылочного горлышка».

5.1. Митохондриальная Ева и Y-хромосомный Адам

Было проведено исследование, в котором все имеющиеся последовательности ДНК человека были разложены в соответствии с тем, как они могли происходить из одной точки. Поскольку известна частота мутирования за одно поколение, можно теоретически рассчитать время существования «единого предка». Проще всего такие исследования проводить на маркерах, наследующихся от одного из родителей, например, по Y-хромосоме или митохондриальной ДНК. У лектора даже есть карта, созданная по последовательности его Y-хромосомы, которая привязана к конкретным географическим локациям. По ней можно проследить, путешествие Y-хромосомы на много поколений назад.

Сопоставив все имеющееся разнообразие ДНК, можно свести его к точке, в которой разнообразия будет нулевым. Женщина, к которой свелось разнообразие по генам митохондрий, называется митохондриальной Евой, а мужчина, к которому свелось генетическое разнообразие по Y-хромосоме — Y-хромосомный Адам. Среднее время возникновения митохондриальной Евы около 200 тысяч лет, Y-хромосомного Адама — 120 тысяч лет. Надо понимать, что исследуется не индивид, а только фрагмент его генетического текста, поэтому разные фрагменты могут иметь разную историю и время возникновения, особенно в случае рассмотрения Y-хромосомы (ядерная локализация и передача по мужской линии) и митохондриальной ДНК (передача только от женщины).

Итак, можно взять фрагмент ДНК, оценить его разнообразие, свести его к однообразию и рассчитать время существования этого фрагмента ДНК. Но это совсем не значит, что в это время человек был один (в количестве одной особи). Количество особей в человеческой популяции вряд ли вообще было когда-либо меньше тысячи. Это рассчитанное время справедливо только для выбранного фрагмента ДНК.

5.2. Частота аллеля и приспособленность

Оценить приспособительную роль аллеля можно по его представленности в популяции. Если частота его встречаемости нулевая, то скорее всего, этот аллель не полезен. Если аллель обладает высокой приспособительной ролью, то, скорее всего, его частота в популяции должна быть велика.

У многих признаков, которые широко распространены, неизвестны молекулярные причины. Например, известно, что в высокогорьях лица коренного населения обычно краснее, потому что у таких людей более высокая концентрация гемоглобина. Гемоглобин переносит кислород по телу. При более высоких его концентрациях, кислорода в ткани доставляется больше, при том же парциальном давлении. Когда люди с низким содержанием гемоглобина попадают в высокогорья, им тяжело, потому что их норма реакции сформирована в условиях большего парциального давления кислорода. А у жителей высокогорий среднее значение концентрации гемоглобина выше, и это проявляется в виде более красных покровов. Это наблюдается как на Тибете, так и в Андах, хотя это разные места и оба они заселялись людьми из Африки, где этот признак приспособительным не был. Если такой человек переедет жить на равнины, то он все равно останется красным, даже если это не принесет ему преимущества для выживания.

6. Антропогенные факторы отбора

6.1. Серповидноклеточная анемия и малярия

В качестве примера антропогенных факторов, влияющих на частоты аллелей в популяции, можно привести возникновение серповидноклеточной анемии. При этой болезни эритроциты имеют аномальную форму. Как уже упоминалось в этом курсе лекций, гомозиготы по аллелю серповидноклеточной анемии гибнут, а гетерозиготы устойчивы к малярии. Большая часть людей не несет этой мутации, например, в России такого аллеля вообще нет. Он распространен только в определенных зонах.

Возбудитель серповидноклеточной анемии — малярийный плазмодий — живет в комаре и им же переносится. Комар размножается в воде. Когда стало появляться заливное земледелие, например, выращивание риса, образовалась большая площадь для размножения этих комаров. Соответственно, увеличилось количество малярийных плазмодиев и вероятность передачи его людям. Это создало давление отбора на популяцию людей: люди, которые были не приспособлены к этой болезни, погибали. В популяции всегда существует некоторое разнообразие признаков и аллелей. Произошел отбор индивидов, которые не умирали при малярии. Они были гетерозиготными по данному аллелю. Соответственно, в популяции создалось равновесие между

- здоровыми людьми, но подверженными малярии (доминантные гомозиготы);
- гомозиготными индивидами по аллелю серповидноклеточной анемии, которые погибали сразу;
- людьми, которые были больны серповидноклеточной анемией, но не болели малярией (гетерозиготы).

Это так называемый балансирующий отбор. Человек создал условия, при которых ему пришлось изменить частоту аллеля в своих популяциях, потому что она позволяла выжить в этих новых условиях.

6.2. Земледелие

Появление земледелия (примерно 10 тысяч лет назад) привело к тому, что снизилось разнообразие питания, но увеличилось количество углеводов, поскольку их много содержится в зерновых. Вместе с тем, снизилось количество белков, потому что земледelec посвящает свое время возделыванию культур, а не охоте. Но, кроме того, вместе со снижением разнообразия, пища стала более стабильной. Оба эти аспекта влияют на выживаемость и размножение. Охотники и собиратели, как показывают исследования останков, в целом были более здоровыми, чем земледельцы, но иногда еды им не хватало. Поэтому, постепенно земледельцы вытеснили охотников.

6.3. Оседлость и животноводство

Оседлость, связанная с возникновением земледелия, сопряжена со снижением физической активности. При возникновении животноводства (примерно через 2 тысячи лет после земледелия) в рационе людей появились жиры и соль, которые являются факторами возникновения некоторых заболеваний.

6.4. Новые инфекции

Кроме того, одомашненные животные являются основным источником инфекций. Самый известный пример такой болезни — туберкулез, который, исходно, вероятно, являлся микрофлорой крупного рогатого скота. При этом для скота они не патогенны.

Вообще говоря, это нормальная ситуация: бактерии могут быть патогенны для одного вида и безвредны для другого. Но со временем, болезни, которые поначалу приводили к серьезным последствиям и летальным исходам, становятся менее агрессивными.

Сейчас таким известным источником является птичий грипп или свиной грипп. Нет ничего удивительного в том, что эти болезни приходят из тех мест, где контактов между животными и человеком больше всего. Это Юго-Восточная Азия. Там очень высокая плотность населения и скот нередко содержится в прямом контакте с людьми.

6.5. Хранение продуктов

Избыток продуктов привел к тому, что провизию нужно как-то хранить. Но там где есть еда, появляются грызуны. Они тоже переносят инфекции, которые могут быть опасны для человека. Сюда относятся разные виды тифа, которые связаны с вшами и грызунами.

Кроме того, при хранении могут образоваться токсины, например, афлатоксин, который появляется в арахисе и влияет на нервную систему. В природе он не образуется просто потому, что никто не станет хранить арахис долго. Афлатоксин образуется в результате деятельности гриба.

6.6. Демографические изменения

Меняется плотность населения. Исследования, проведенные на животных, показывают, что при преодолении некоего порога численности, у животных происходят гормональные изменения, которые приводят к увеличению заболеваемости и снижению плодовитости. Скорее всего, это относится и к человеку.

Все эти культурные и социальные изменения приводят к возникновению новых факторов, к которым человек должен приспосабливаться. Так и происходит. Мы адаптируемся к этим факторам. Новые факторы не перестанут возникать. Считаются, что они будут связаны с увеличением плотности населения и появлением факторов давления через нервную систему (скученность, повышенный темп жизни).

15 тысяч лет назад все люди были охотниками и собирателями. 1,5 тысячи лет назад охотников был всего 1%. Сейчас охотников и собирателей меньше 0,001%.

По расчетам к 2050 году не останется площадей, доступных для возделывания, для того, чтобы обеспечить ту численность населения, которая будет к тому времени. Наступит такой этап, когда людям не будет хватать пищи. Это может привести к социальным катаклизмам. Это связано с тем, что человек создал новый источник ресурса (одомашнил дикую природу), чтобы создавать пищу для нас и для животных, которых тоже потом он съест. В конце концов, доступной площади земель не хватит. Другим лимитом является вода и энергия. Может быть, технологии будущего как-то смогут найти альтернативные источники энергии, и тогда можно будет избежать нехватки пресной воды, делая ее из морской.

Не смотря на то, что все это давно прогнозировалось, скорость приближения такого исхода несколько не меняется. В скором времени земля будет более ценным ресурсом, чем нефть и газ. В этом смысле у России все хорошо. Сейчас США и Китай выкупают гигантские площади земли в Африке.

В связи с увеличением плотности населения проблема инфекционных заболеваний проявляется особенно ярко. В дикой природе такой скученности особей, как у людской популяции нет (за редким исключением миграций крупных популяций). Если в такой популяции одна особь будет чем-то заражена, то совсем не факт, что она сможет заразить другую особь. Если же численность превышает критическую, и популяции начинают общаться между собой, то происходит перенос инфекций между разными популяциями. Различные способы организации общества, такие как племена и государства, которые связаны между собой обменом товарами и грузами, сопряжены с переносом инфекций. Поэтому увеличение населения приводят к заболеваниям мирового масштаба, к пандемиям. С появлением самолетов человечество объединилось в единую систему, которая очень подвержена инфекциям. В этом смысле благополучная ситуация наблюдается у аборигенов Австралии и племен индейцев.

Использование огня человеком оценивается примерно 1 миллионом лет. А человек возник 100 – 200 тысяч лет назад. То есть Прометей еще не был человеком.

6.7. Динамика численности популяции в Китае

Если говорить обо всем мире, то численность населения растет монотонно. Но локально рост всегда сопровождается падениями. Динамика численности популяции людей в Китае за последние несколько сотен лет показывает, что за падениями стоят кризисы производства пищи. Когда численность населения превышает

максимум, допустимый при данных технологиях земледелия, она начинает резко сокращаться. Например, в Китае численность населения при таких кризисах падала в 3 раза, но после этого снова поднималась и снова падала. Один из локальных подъемов связан с внедрением в Китае новых сортов риса.

6.8. Тип питания как антропогенный фактор отбора

Еще один фактор отбора, который создан человеком — это способность к усвоению цельного молока. Этим занималась лаборатория по генетическому контролю населения России под руководством Н.К.Яковлевского. В цельном молоке есть дисахарид лактаза, который расщепляется ферментом лактозой в нашем организме на 2 моносахарида, которые затем используются. У всех детей всегда есть лактаза. У взрослых, ген, который контролирует выработку этого фермента, часто бывает выключен. Среди японцев только 2% взрослых способны усваивать цельное молоко, а среди финнов 85%. Способность расщеплять лактозу в данных двух группах связана с заменой всего одного нуклеотида. Это положение -13910, там происходит замена цитозина на тимидин в гене лактазы, в участке, с которым связываются транскрипционные факторы. Если транскрипционный фактор связался с геном, то его транскрипция заблокирована и фермента не будет. А если там мутация, то связывания не происходит, транскрипция продолжается и лактаза вырабатывается. Это мутация доминантная, поскольку у гетерозигот есть аллель, который не заблокирован транскрипционным фактором и транскрибируется и транслируется в фермент.

Такая мутация широко распространена в Европе. Среди россиян порядка 2/3 взрослых способны усваивать цельное молоко. Таких мутаций на самом деле 2 и они возникли независимо. Они обе расположены в промоторе, но в разных позициях и обе связаны с местами посадки транскрипционного фактора.

Известно, что эта мутация не всегда была так широко распространена. Исследование костных останков людей, которые жили несколько тысяч лет назад на территории Европы, показывает, что они не могли расщеплять лактозу. А сейчас почти все могут. Это, возможно, связано с тем, что молоко в какой-то момент стало важным с точки зрения выживания популяции. Те люди, которые могли усваивать молоко во взрослом состоянии, выживали и оставляли больше потомства. Таким образом, данная мутация накопилась в популяции. Это пример того, как мы сами создали фактор отбора, приводящий к сдвигу частот аллелей.

Молоко не единственный такой пример. В грибах содержится сахар тригалаза, который мы способны расщеплять. А у народов Сибири такой фермент отсутствует. Они называют грибы оленьей едой.

7. Адаптивное значение аллелей в разные периоды жизни человека

Аллели, которые адаптивны сегодня, могли быть неадаптивны в прошлом, и наоборот, аллели, которые были адаптивны, сейчас могут быть совсем не полезны. Аллели, которые позволяют эффективно сохранять дефицитные нутриенты, адаптивны среди охотников и собирателей. Среди этих нутриентов соль, жиры и сахар. Сейчас они широкодоступны, и аллели, их сохраняющие до сих пор массово присутствуют в популяции. При этом эти аллели кроме уже описанной функции могут повышать риск развития болезней. Эти аллели когда-то были очень полезны, а теперь — вредны. Если в связи с недостатком пищи в будущем нам придется снова перейти к охоте и собирательству, то они снова могут стать полезными. Так что, возможно, не стоит пока избавляться от этих аллелей.

В процессе одомашнивания растения и животные изменились в том направлении, в каком никогда бы не изменились в дикой природе. Многие из них осуществляют летальный синтез, например, некоторые бактерии синтезируют необходимые нам вещества и сами от этого погибают.

8. Эксперимент с лисами

Исследования на лисах проведенные в Сибири Д.К.Беляевым показали, что за 5 поколений при отборе на дружелюбие лисы изменились внешне и по поведению. Эти изменения были закреплены на генетическом уровне. Через 20 поколений изменения вышли на плато.

В эксперименте Беляева отбор был очень жесткий, поэтому переход был очень быстрым. Лектор описывает, что когда заходишь в вольер с дружелюбными лисами, они все становятся на задние лапы и требуют общения. В вольере, где происходит отбор на агрессивных лис, совсем другая ситуация. Когда к ним заходит человек, лисы забиваются в дальний угол, их шерсть встает дыбом и, если человек приближается, они

агрессивно кидаются на клетку. Это связано с определенными аллелями генов и изменением в регуляции выделения гормонов надпочечников.

По закону гомологических рядов такое возможно и у человека. Лисы такие же млекопитающие, как и мы и генетические системы, определяющие агрессивность и дружелюбие подобны. Поэтому, наверное, выведение определенного поведения возможно и у человека. Таких экспериментов, конечно, никто не проводил, но можно ожидать, что, когда наступит нехватка пищи и других ресурсов на Земле, более агрессивные индивиды оставят больше потомства. При этом, как и у лис будет происходить изменение частот аллелей.

Дарвин в своей книге о происхождении человека писал: «Как бы ни было велико умственное различие между человеком и высшими животными, оно только количественное, а не качественное».

Например, шимпанзе-бонобо насекомых достает с помощью палочек и делает это самостоятельно и уже давно. Гориллы при переходе водоема вброд определяют глубину палкой. Шимпанзе учит своих детей колоть орехи камнями. Прямохождение было распространено среди обезьян задолго до появления рода Номо. Вообще все гоминиды ходят на двух ногах при необходимости.