

Ассоциация VNTR аллелей с мутациями в гене ФАГ

Мутации	VNTR аллели гена ФАГ					
	3	6	7	8	9	12
R408W	102	0	0	0	0	0
R158Q	30	0	0	0	0	0
IVS12nt1	2	0	0	3	0	0
IVS 10-11	0	1	0	1	0	0
R261Q	1	0	0	3	0	0
Y414C	1	0	0	0	0	0
неустановленные мутации	41	3	28	28	6	0
Всего	171	4	28	35	6	0

Гетерозиготность полиморфного маркера VNTR была рассчитана по формуле $H=1-\sum q^2$, где q-популяционная частота каждого аллеля и составила 83,27% для популяции Беларуси. Установленный высокий показатель гетерозиготности аллелей VNTR гена ФАГ позволяет считать данный полиморфный локус высокоинформативным генетическим маркером, пригодным для проведения непрямой пренатальной диагностики ФКУ в нашей стране.

1. Н. Б. Гусина, Т. В. Васильева, С. В. Дубовик, А. А. Спектор, Е. С. Будейко, К. А. Моссэ Молекулярно-генетические технологии в диагностике и профилактике наследственных нарушений метаболизма // Сб. научных трудов “Молекулярная и прикладная генетика” / Институт генетики и цитологии НАН Беларуси. Минск 2006. том 2. стр. 15-19.
2. K. Bartholomé Genetics and biochemistry of the phenylketonuria – present state // Hum. Genet. – 1979. – V. 51. – P. 241.
3. G. L. Arnold et al Factors affecting cognitive, motor, behavioral and executive functioning in children with phenylketonuria // Acta Paediatr. – 1998. – V. 87. – P. 565.
4. Web site http://data.mmch.mcgill.ca/pahdb_new/images/reported_pah_mutations/jpg
5. A. A. Goltsov, R. C. Eisensmith, D. S. Koneckit, U. Lichter-Koneckit, S. L. C. Woo Associations between mutations and a VNTR in the human phenylalanine hydroxylase gene // Am. J. Hum. Genet. – 1992. – V. 51. – P. 627-636.

ГЕНЫ *POLR2J* И *PMS2* КАК МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ЭВОЛЮЦИИ ВЫСШИХ ПРИМАТОВ И ЧЕЛОВЕКА

Г.В. Шпаковский, Е.К. Шематорова, Д.Г. Шпаковский

Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
Москва, Россия, gvs@ibch.ru

Одной из важнейших фундаментальных проблем современной генетики и всей биологической науки в целом является происхождение и эволюция человека как живого существа. Хотя такие весомые достижения молекулярной биологии начала этого столетия, как установление довольно полной нуклеотидной последовательности генома *Homo sapiens*, публикация первых, пока ещё только черновых вариантов геномов *Pan troglodytes* и *Macaca mulatta*, продолжающееся крупномасштабное секвенирование геномов ряда других видов современных приматов (*Callithrix jacchus*, *Nomascus leucogenys*, *Pongo abelii*) и подняли эту проблему на новую, постгеномную высоту, она всё ещё далека от своего пусть даже приблизительного решения. Действительно, несмотря на то, что давшая первый толчок научному осмыслению проблемы симиальная гипотеза Чарльза Дарвина была разработана и

опубликована ещё в 1871 г. [1], только более чем через сто лет, в середине 70-ых годов прошлого века начали предлагаться первые возможные объяснения биологической эволюции человека с позиций молекулярной генетики. Пожалуй, все существующие на сегодняшний день представления о специфических особенностях человека на генетическом уровне и соответствующие им гипотезы о возможных путях молекулярного антропогенеза можно свести к следующим:

- 1) существенные различия в структуре хромосом человека и других приматов, обнаруживаемые уже на цитологическом и ещё более ясно различимые на молекулярном уровнях их организации (гипотеза хромосомных различий);
- 2) множественные различия в регуляции активности генов, прежде всего на уровне транскрипции (регуляторная гипотеза М-К. Кинг и А. Уилсона);
- 3) утрата целого ряда генов и/или их превращение в неактивные псевдогены («псевдогенизация»), как необходимые стадии ускорения («спрямления») эволюции предков человека (редукционная “less is more” гипотеза М. Олсона);
- 4) наличие небольшого числа специфичных для человека или просто адаптивно эволюционировавших генов, функция которых так или иначе связана с развитием мозга и других специфических характеристик человека как биологического вида (гипотеза человек-специфичных генов).

Хотя все эти гипотезы получили некоторые подтверждения в научной литературе, приходится признать, что взятые по отдельности, они вряд ли могут не то что в полной мере, но даже частично объяснить причины и следствия биологического ароморфоза, предшествовавшего возникновению рода *Номо* и формированию впоследствии человека разумного (*Homo sapiens*). Более того, все приведённые выше идеи носят весьма обобщённый характер и нуждаются в конкретной проработке (какие конкретно генные или хромосомные изменения произошли и как конкретно они повлияли на приобретение специфических для человека характеристик).

В данном сообщении мы рассматриваем эволюцию двух генных семейств, кодирующих незаменимые, жизненно важные компоненты систем транскрипции и репарации ДНК эукариот, и предлагаем каскадный механизм происхождения рода *Номо* и ранних этапов его эволюции, основанный на принципе генетического усилителя, т.е. многократного умножения биологического эффекта небольшого числа основополагающих генетических изменений сигнального характера, действующих на самых начальных, но ключевых («контрапунктных») стадиях основных путей поддержания (сохранения с возможностью изменения в некоторых особых случаях) и реализации (экспрессии) генетической информации живых существ.

В ходе изучения структурно-функциональной консервативности генов, кодирующих основные компоненты базовых аппаратов систем транскрипции и репарации ДНК эукариотических организмов мы обнаружили, что в геноме человека, в отличие от практически всех других эукариотов, имеются четыре разных гена, кодирующих субъединицу Rpb11 РНК-полимеразы II [2, 3], и множественные варианты генов-паралогов *PMS2* системы репарации MMR [4]. Для того, чтобы понять причину возникновения и возможные функции этих молодых генов-паралогов мы провели детальный филогенетический анализ генных семейств *POLR2J (RPB11)* и *PMS2* у высших приматов, определили, клонировали и охарактеризовали кДНК, кодирующие специфические для человека изоформы субъединицы hRPB11 и белка системы репарации hPMS2 и осуществили поиск партнёров этих новых вариантов важнейших компонентов систем транскрипции и репарации ДНК с помощью дрожжевой двухгибридной системы.

Полученные результаты позволили выявить два важнейших этапа молекулярной эволюции высших приматов-антропоидов надсемейства *Hominoidea* (Anthropomorpha).

Первый из них, начавшийся 18 Муа (миллионов лет назад) и приведший к формированию семейства генов *PMS2*, заключался в умножении и диверсификации *PMS2*-подобных компонентов системы репарации MMR, впоследствии впервые обеспечивших возможность разделения у человека некоторых *PMS2*-опосредованных функций между тремя разными компонентами и/или их формирования *de novo* по модульному (блочному) принципу из новых *PMS2*-подобных полипептидов трёх типов [4]. Нами впервые клонированы и охарактеризованы все пять видов полноразмерных мРНК, считываемых с *PMS2*-подобных последовательностей на хромосоме 7 человека и предсказанных ранее в рамках гипотезы о трёхкомпонентной белковой системе, продуцируемой *PMS2*-подобными генами *Homo sapiens* (см. [4]).

Второй этап (с важными общими для всех гоминоидов Африки стадиями, произошедшими 12 и 8 Муа, и специфическими для прямых предков *Homo sapiens* событиями давностью ~5.7 и 2 Муа) начался у общего предка современных гориллы, шимпанзе и человека, обеспечил чёткую дивергенцию этих видов и привёл к формированию прежде всего или даже и скорее всего только у *Homo sapiens* принципиально новых комплексов базальной транскрипции, по-видимому, сопряжённых с MMR. Показано участие эволюционно молодых, специфических только для *Homo sapiens* изоформ субъединицы hRPB11 в формировании особых транскрипционных комплексов с новыми свойствами: специфическая изоформа человека hRPB11 α по-другому (в сравнении с основной субъединицей РНК-полимеразы II – hRPB11 α) взаимодействует с субъединицей РНК-полимеразы II hRPB3, фактором транскрипции ATF4 [5] и субъединицами фактора инициации трансляции eIF3 α и eIF3m (GA17).

Сведённые воедино полученные нами результаты свидетельствуют о том, что важную, а скорее всего и решающую роль в генетической эволюции человека сыграли системные изменения, т.е. адаптивная эволюция (положительный дарвиновский отбор) ряда самых основных (базальных) компонентов таких универсальных молекулярно-биологических процессов живой клетки, как транскрипция и репарация ДНК. Только благодаря таким изменениям мог быть запущен каскадный механизм ускоренной эволюции, направленной прежде всего на развитие комплексных взаимодействий, которые и привели в конечном итоге к формированию таких сложных нелинейных динамических систем, как человеческий мозг.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология» (направление «Функциональная геномика») и Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 07-04-01167).

1. R. Darwin “The descent of man, and selection in relation to sex” // London: John Murray – 1871 (Volumes 1 & 2; 1st edition).
2. Д.Г. Шпаковский, Е.К. Шематорова, Г.В. Шпаковский. Новые гены на хромосоме 7 человека: биоинформационный анализ кластера генов из семейства *POLR2J* // Биоорганическая химия. – 2004. – Т. 30, № 6. – С. 621–625.
3. D.G. Shpakovski, E.K. Shematorova, G.V. Shpakovski. Molecular evolution of genes from the *POLR2J* family on human chromosome 7 // The FEBS Journal. – 2005. – V. 272, Suppl. 1. – P. 134.
4. Д.Г. Шпаковский, Е.К. Шематорова, Г.В. Шпаковский. Семейство генов *PMS2* человека: происхождение, молекулярная эволюция и биологический смысл // Доклады Академии наук. – 2006. – Т. 408, № 5. – С. 699–703.
5. С.А. Прошкин, Г.В. Шпаковский. Обнаружение белков-партнёров одной из минорных изоформ специфической субъединицы РНК-полимеразы II человека hRPB11 // Цитология. – 2005. – Т. 47, № 9. – С. 828–829.