

Човекът и шимпанзето – какво ни свързва и разделя?

Драгомира Николова

Шимпанзетата са най-близките живи роднини на хората. Двете са част от семейството на хоминидите (*Hominidae*). Както външният вид, така и поведението показва реди сходства, които навяват мисълта за общ произход. Такъв наистина има, но е доста далеч назад във времето. Всъщност дивергенцията (раздалечаването) между предците на човека и шимпанзето започва преди приблизително 6,5 – 7,5 милиона години. А днес, с напредъка на генетиката, особено интересно е да се определят генетичните елементи, които разграничават хората от шимпанзето и всъщност кодират особеностите на човешката физиология и умствени способности.

След разминаването на нашите предци, геномите на човека и шимпанзето претърпели множество промени, включително единични нуклеотидни замени, делеции (изтривания) и дублиране на ДНК фрагменти с различен размер, вмъкване на транспозони (ДНК-секвенция, която може да се движи в рамките на генома) и хромозомни пренареждания (премествания на фрагменти между човешките хромозоми). Специфичните за човека единични нуклеотидни замени съставляват 1,23% от човешката ДНК, докато по-дългите делеции и инсерции (вмъквания) са ~ 3% от нашия геном. Освен това много по-висок дял заемат хромозомните инверсии и транслокации, включващи няколко области с дължина от няколко мегабази (Mb – единица за дължина на генетичния материал) или дори цели хромозоми. Повечето промени са ста-

нали на ниво регулиране на експресията (експресията означава проявление на гена, активност на гена), което от своя страна провокира по-големи промени в регулаторните мрежи. В този кратък материал са представени някои основни генетични различия между хората и шимпанзетата и потенциалните им функционални въздействия върху анатомичните, физиологичните и когнитивните особености на двата вида.

Трудна задача е да се изчисли количествено точния процент на разликите между човешкия геном (съвкупност от гени) и този на шимпанзето. При по-ранни изследвания разликата между двата генома е изчислена на приблизително 1%. Тази оценка се основава на сравнението на протеинкодиращите последователности и не взема предвид некодиращата част на ДНК (онази част от ДНК, коя-

то не кодира протеини). Въпреки това идеята за 99% сходство на геномите продължава дълго време, чак до 2005 г. Тогава при секвениране се оказва, че разликите в единичните нуклеотидни замени са около 1,23%, а по отношение на делециите и инверсиите – около 3%.

Освен това, с течение на времето са се извършвали и промени в кариотипа (съвкупност на хромозомите), като големи хромозомни инверсии и транслокации (размествания и пренареждания), обхващащи няколко мегабазови хромозомни области или дори цели хромозоми.

Човешкият кариотип е представен от 46 хромозоми, докато този на шимпанзето – от 48 хромозоми. Като цяло и двата кариотипа са много сходни. Въпреки това има голяма разлика по отношение на човешката хромозома 2. Тя е възникнала поради сливане на две прародителски хромозоми, съответстващи на хромозоми 2a и 2b при шимпанзето. Открити са и значителни перичентрични инверсии (включват и центромера на хромозомата) в девет групи хромозоми, както и по отношение на хетерохроматиновите райони (по-уплътнен хроматин) на някои автозоми (хромозомите от 1 – 44) и У-хромозомата (една от двете полови хромозоми).

По-голямата част от хромозомите на шимпанзето съдържат субтерминални конститутивни хетерохроматинови блокове (SCB), които отсъстват при човешките хромозоми. Тези SCB се откриват също и при африканските големи човекоподобни маймуни, но не при хора.

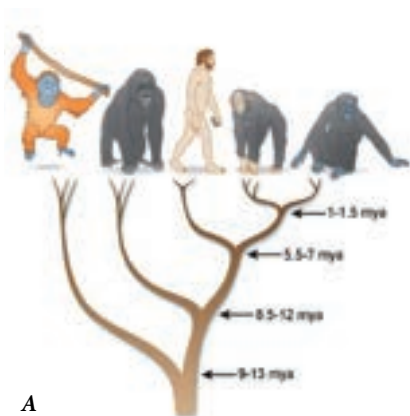
Изучаването на половите хромозоми също разкри няколко особени черти. Има няколко региона на хомология между X и Y хромозоми, така наречените псевдоавтозоми региони (PaRs), които най-вероятно са възникнали поради транслокация на ДНК от X към Y хромозома. Терми-



Драгомира Николова е молекулярен биолог със защитена докторантура в областта на онкогенетиката. Преподавател по „Медицинска генетика“ към Медицински университет – София. Специализирала е различни методи на генетичен анализ на човешкия геном в Лаборатория по молекулярна медицина в Токио (Япония), както и биоинформатичен анализ в Лаборатория за анализ на геномни данни в институт Сан Рафаеле, Милано (Италия).

нът „псевдоавтозомално“ означава, че тези райони могат да действат като автозоми, като участват в рекомбинация между X и Y хромозоми. PAR1 е регион с дължина 2,6 Mb, разположен в края на късото рамо на Y хромозомата. PAR2 е 330 kb дълга последователност, разположена в края на дългите рамена на X и Y хромозомите. PAR1 е представен в геномите на много бозайници, докато PAR2 е типичен само за човека.

Инсерции, делеции и вариации в броя на копията. Неактивните презаписани копия на гените се наричат псевдогени. При човека те са около 200, а при шимпанзето – около 300. Повечето от тях са копия на рибозомални гени, които съставляват около 20% от псевдогените. Според други изследвания, броят на процесираните псевдогени е между 1500 при шимпанзето до 1800 при човека. Докладвани са още и 6 гена, които



А



Б

А. Дивергенция на човекоподобните маймуни. Б. Шимпанзе

при човека са с потисната експресия (т.нар. мълчаливи или неактивни гени) и 134 с повишена (активни) в сравнение с геномите на големите маймуни, като шимпанзето (*Pan troglodytes*), бонобо (*Pan paniscus*), горилата (*Gorilla gorilla*) и орангутана (*Pongo*). При човека, например, са амплифицирани (с увеличен брой копия) гените за функциите на централната нервна система (ЦНС). Тези гени кодират NAIP (невроналния апоптозен инхибиторен протеин), SLC6A13 (транспортера на гама-аминобутировата киселина (GABA)), KIAA0738 (транскрипционен фактор, експресиран в мозъка), ARHGEF5 (гуанин обменен фактор), ROCK1 (Rho-зависима протеинкиназа), както и членовете на гр. генни семейства: ARHGEF, PAK, RhoGAP и USP10 (убиквитин специфична протеаза), асоциирана с различни форми на умствено изоставане. В сравнение с хората, шимпанзетата имат повишен брой копия на 37 гена и намален при 15 гена.

Друго проучване е фокусирано върху последователности, съхранени при шимпанзетата и други примати, но слабо представени при хора (т.нар. hCONDELs). Сравнение на геноми от човек, шимпанзе и макак разкри 510 консервативни региони, изтрети при хора,

като всички те представляват некодиращи протеини секвенции поредици с изключение на CMAHP гена. Идентифицираните hCONDELs се разполагат в близост до гени, свързани с невроналната сигнализация или сигнализация посредством стероидни хормони.

Големи различия се откриват и при транспозонните елементи (TE). Това са последователности от ДНК, които в еволюцията променят местоположението си. Броят на тези елементи при човека варира от 8 до 15 000 копия. Установено е, че хората имат приблизително два пъти повече уникални транспозонове елементи, отколкото шимпанзето. От момента на дивергенцията на двата вида, най-активните транспозонове групи са Alu, LINE1 и SVA, които са 95% от видоспецифичните инсерции. Най-многобройни са Alu елементите, които са причина за около 5000 специфични инсерции в генома на човека. Някои семейства Alu-повтори са идентични при човека и шимпанзето (AluS, AluYg6), а други – специфични за шимпанзето (Alu Y, AluYc1) и за човека, респективно (AluYa5 and AluYb8). Транспозоновите инсерти могат да играят важна роля в специализацията на вида. Те съдържат регулаторни елементи как-

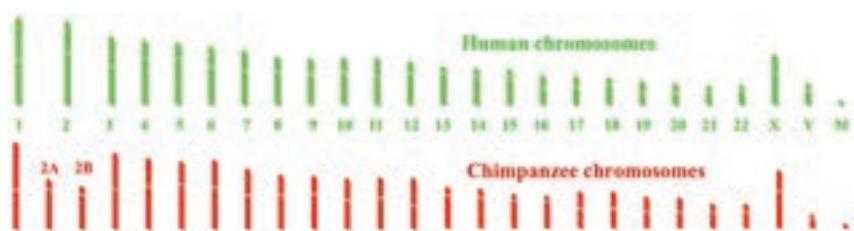
то и сигнали, с които контролират и регулират генната експресия. Приблизително 34% от всички видовоспецифични транспозони при хората и шимпанзето са разположени близо до известни гени. Допълнително, те могат да се инсертират (вмъкват) в самите гени чрез рекомбинационни събития с техните копия. Тези събития потенциално могат да предизвикат фенотипни промени (външно да се изявят).

Единичните нуклеотидни замени съставляват 1.23% от човешкия геном. В човешките популации около 86% от всички единични нуклеотидни замени са фиксирани, а около 14% са полиморфни (вариабилни). Според изчисленията, разликите в нуклеотидните секвенции между човека и шимпанзето са между 1% и 1.9% и касаят предимно X и Y хромозомите.

Протеинкодиращите секвенции между двата вида са идентични на 99.1%, а в 2/3 от случаите протеинкодиращите гени са напълно идентични. Шимпанзето обаче има повече гени, които претърпяват позитивна селекция от хората. След дивергенцията, **транскрипционните фактори** са най-бързо еволюиращата група гени, а при човека те имат 1,5 пъти повече аминокиселинни замени. След тях бързо се променят и гените, свързани с **невроналната функция**. Доказана е връзка между мутациите в транскрипционния фактор FOXP2 и

промените в речта, което посочва ролята на този ген за речта и развитието на езика. Установени са и точните аминокиселинни замени като Thr303Asn (треонин с аспарагин) и Asn325Ser (аспарагин със серин), които придават функционални различия. Мишки с въведен човешки FOXP2 ген демонстрират по-бързо запамятаване и заучаване. Тези мишки имат и по-различни допаминови нива от останалите, както и по-висока невронална пластичност в стриатума (субкортикален район на предния мозък).

При човека, в сравнение с човекоподобните маймуни, се развива генът за микроцефалин (MCPH1), свързан пряко с **развитието на главния мозък**. Мутации в този ген са свързани с тежки генетични болести, като микроцефалия (малка глава). В хода на човешката еволюция този ген е бил подложен на силна позитивна селекция. Друг ген, свързан с размера на мозъка, е ASPM (abnormal spindle-like microcephaly associated, MCPH5), при който е най-висока честотата на синонимни мутации. Някои репродуктивни гени са също сред най-бързо еволюиращите, като PRM1 и PRM2, кодиращи хистонови аналози в спермалните клетки, както и гени, свързани с имунитета и клетъчното разпознаване. Например, при човека се среща точкова мутация в T-клетъчния гама рецептор, при шимпанзето тази мутация липсва и техният ген е функционално нормален.



Кариотип на човек и шимпанзе



Дивергенция на човек и маймуни

Друга голяма група гени, които търпят основна промяна, са **обонятелните рецептори**. При двата вида броят на обонятелните рецептори е съизмерим, около 800, като 689 от тях са ортолози и при двата вида (имат общ произход и сходна нуклеотидна секвенция). И при двата вида обаче около половината от тях са загубили своята активност и са станали псевдогени. А 25% от активните гени-рецептори за обоняние са видо-во специфични. Това показва, че общият прародител е имал повече активни олфакторни рецептори от съвременните хора и шимпанзета.

Некодиращи секвенции. Те са основно важни за генната регулация. Анализите показват, че 96% от районите с най-висока гъстота на промени (HAR) се откриват именно в некодиращата ДНК. Най-голяма честота на HAR е установена при гена NPAS3 (neuronal PAS domain-containing protein). Той кодира транскрипционен фактор, свързан с развитието на мозъка. Всичките 14 NPAS3 HAR района имат регулаторни функции.

Определена фракция от некодиращата ДНК, която се променя в еволюцията при човека, но остава сравнително консервативна при останалите видове е наречена HACNs (human accelerated

conserved noncoding sequences). Тези последователности са свързани с функционирането на невроните, невроналната клетъчна адхезия (комуникацията между тях), както и с развитието на мозъка. Функцията им е да стимулират в еднаква степен развитието на мозъка и на крайниците и по-малко на сърцето. Досега са установени около 100 специфични за човека енхасери (последователности, които повишават функцията

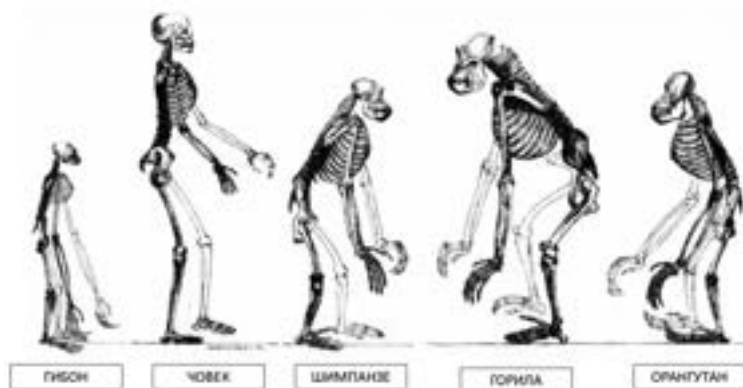
на гените), като един от тях се намира в района 8q23.1 и е свързан с развитието на болестта на Алцхаймер.

Транскрипционна регулация. Преди се смяташе, че разликите между човека и шимпанзето се причиняват по-скоро от промени в генната регулация, отколкото от разлики в протеинкодиращите райони (гени). Днес са установени и разлики в гени, повлияващи ембрионалното развитие и процеса на генна експресия.



Генетично сходство между човека и шимпанзето

Транскрипционно най-дивергентни между човека и шимпанзето са черният дроб и тестисите, а най-малко – бъбреците и сърцето. Чернодробните различия могат да се дължат на различна хранителна адаптация при двата вида. При тестисите това



Скелет на човека и човекоподобните маймуни

се обяснява с моногамното поведение на човека. На транскрипционно ниво почти не се откриват разлики у двата вида при функционирането на мозъка. Смята се, че по-силната регулация на сигналните пътища в мозъка е свързана с поведенчески и когнитивни разлики. Най-големите разлики в устройството на мозъка се наблюдават при фронталния лоб, например в експресията на гени от семейството KRAB-ZNF (които също кодират транскрипционни фактори). Максималната експресия на синаптичните гени в префронталния кортекс при човека е на 1 година, докато при шимпанзето и макаци – на 5 години.

Днес съществува консенсус, че както промените в генната регулация, така и мутациите в протеинкодиращите секвенции са причина за фенотипните разлики между хората и шимпанзетата. В тази връзка се използват комплексни биоинформатични модели за комбиниране на различни подходи с цел разкриване на основните генетични елементи, допринесли за човешката еволюция. Днес идеята е да се използват плурипотентни стволови клетки (с широка възможност да се диференцират в други клетки), в които да се въвеждат различни мутации с метода за генно редакти-

ране CRISPR-CAS, за да се открие „излата в купата сено“ или по-скоро „излите в купата сено“, които са довели до тази грастична промяна и появата на човешкия вид.

Друг подход е да се използват биоинформатични симулационни модели за изследване на протеинови взаимодействия, биохимични пътища, епигенетични и транскрипционни мрежи, променени протеинови структури.

Не на последно място, разликите досега са открити при сравняването на няколко цели геноми от двата вида. Геномното секвениране дава възможност да се открият разликите в геномното разнообразие на популационно ниво. Напр. от съвременната версия на човешкия референтен геном (използван за сравнение) липсват около 10% геномна информация. Шимпанзето също показва генетично разнообразие при отделните популации (отделните субвидове). При един анализ на 1000 генома от шведска популация се откриват секвенции, които досега не са били известни. Авторите ги наричат просто „Нови секвенции“ (NS, new sequences). 18 773 NS са установени при шимпанзето. Така че изследванията върху тези новооткрити секвенции при двата вида предстоят. ■

Иван Иванов, 2022. ХИМИЧЕСКИТЕ ПОСЛАНИЯ НА ЖИВАТА ПРИРОДА.

София, Издателство на БАН
„Проф. Марин Дринов“, 197 стр.

Васил Големански

Широкото навлизане на дигиталните технологии и медии във всички сфери на живота през последните десетилетия се отразява по различен начин на разнообразните човешки дейности. В много области те имат безспорно положителна роля и допринасят значително за човешкия прогрес и култура. Според мен обаче съществуват и сфери, главно от областта на образователната и просветна дейност, където те оказват известно задържащо влияние върху развитието на познанието и културата на обществото. Една от тези области безспорно е популяризацията сред най-широки обществени слоеве на научните открития и постижения в човешкото общество. В нашата страна през последните години също се забелязва тенденция за намаляване на издаването на сериозни научнопопулярни книги и списания в различни области на науката на български език, което заслужава специално внимание и предприемане на адекватни действия от страна на културните и образователни институции.

Появата през 2022 г. на новата научнопопулярна книга на нашия известен учен академик Иван Иванов е положителен знак за възраждането и активизирането

нето на научнопопулярното книгоиздаване у нас, което в последните години бе занемарено по различни причини. Тя е посветена на изключително интересния проблем за ролята и значението на химическата комуникация между живите организми на нашата планета и значението ѝ както за отделните видове, така и за съществуването на техните популации в природата. Авторът, химик по образование, дълги години работил в областта на молекулярната биология, умело разкрива появата и сложната еволюция на химичното общуване между живите организми както помежду им, така и с природната среда, което е мощен фактор за оцеляването им като отделни видове в сложната борба за съществуване.

След кратко въведение за възникването и еволюцията на химичната комуникация между организмите, където се поясняват и някои основни понятия и форми на тази комуникация при различните групи организми, авторът разглежда по-подробно проблема за феромоните като форма на любовни послания и ролята им за живота и съществуването на съвременните организми. На популярен език са разкрити и обяснени интересни

въпроси: кога са се появили феромоните; ролята на половите феромони за живота на организмите; значението им в еволюцията на различните групи организми и др.

Още една значима форма на химична комуникация между организмите, намерила достатъчно място на страниците на книгата, са миризмите и мускусите, техните химични структури и еманации, ролята им при различните групи организми и особено при съвременните бозайници и човека. Специално внимание е отделено и на химичните оръжия като средство за борба и защита при живите организми. Те са представени в няколко глави – „Смъртоносното оръжие на змиите“, „Отровата на скорпионите“, „Химическото оръжие на ципокрилите“ „Хищните растения“ и др.

Достойнство на книгата е и богатият илюстративен материал от 89 цветни фигури, химични формули, схеми, портрети на известни изследователи на химичната комуникация при организмите и др. Ще добавя и богатия литературен справочник от над 100 заглавия на основни трудове по проблемите на химичната комуникация, които позволяват по-задълбоченото запознаване на любознателните читатели с този интересен и перспективен научен и практически проблем.

Написана на лек и разбираем и за неспециалисти език, новата книга на акад. ИВ.



Иванов представлява интерес не само за химици и биолози, но и за много по-широк кръг специалисти – медици, фармацевти, еколози, природолюбители и др. Тя може да бъде използвана успешно и като ценно учебно помагало за ученици, кандидат-студенти и преподаватели от различни природни дисциплини, както и за широк кръг любознателни читатели. ■

НОВИНИ ОТ НАУКАТА

Европейски щъркели вече предпочитат да зимуват в Испания?



Бял щъркел (*Ciconia alba*) в полет

Европейските бели щъркели (*Ciconia alba*) отдавна са признати в Европа за емблематични предвестници на пролетта поради своето ежегодно и точно завръщане в родните си страни и места след дълга зимна миграция в Африканския континент. Те винаги се очакват с надежда и посрещат добре от местното европейско население, което грижливо пази техните гнезда по комините и високите стълбове и искрено се радва на техните новоизлюпени щъркелчета и грижи-

те на техните родители за тях. Обаче всяка есен, при настъпване на първите застудявания и липсата на достатъчно храна в Европа, щъркелите образуват малки красиви ята и в стройни редици напускат родните си места за преживяване на тежките зимни месеци в по-топлите африкански страни.

В последните години в Испания е констатирано едно ново явление в поведението на местните щъркели, което също ежегодно се повтаря и

даже мултиплицира: част от местните популации на щъркелите, предимно от южните райони, не напуска страната и остава да зимува по родните си места.

Основната причина за това странно поведение, установено предимно при възрастните щъркели, е не толкова регистрираното глобално затопляне на климата в последните десетилетия, колкото целогодишното наличие на храна за оцеляване и през зимните месеци. Испански еколози обръщат внимание, че в Испания през последните години нараства количеството на изхвърляните на обществени места храни, които щъркелите лесно откриват в селищата и техните покрайнини и в които редовно се хранят, вместо да обикалят ливади, обработваеми ниви и влажни зони в

търсене на насекоми, влечуги, земноводни, дребни бозайници и др. По данни на еколози от южният град Алкала де Хенарес, през 1970 г. в града е имало само около 10 ежегодно обитавани гнезда на щъркели. Петдесет години по-късно, през 2021 г., техният брой вече е нараснал на 109, те са били обитавани от 200 – 300 щъркели заедно с новоизлюпените. Това е довело и до значително намаляване на броя на мигриращите щъркели в Африка. По данни, публикувани в испанските и френски медии, около 70% от щъркелите в южните райони на Испания вече не мигрират на юг през есенните месеци, а остават в родните си места.

Интерес представлява и друг факт за зимните миграции на европейските щъркели, установен в последните години от испански и френски орнитолози и еколози. От много години през Испания и Гибралтар са преминавали миграционните пътища и на ята щъркели от Дания, Германия, Нидерландия и други северни страни. В последните години е доказано, че и някои от тях също остават да зимуват в Испания, а на следващата година дават и ново поколение, родено в тази страна. Установено е още, че новоизлюпените млади поколения щъркели проявяват по-силен „миграционен инстинкт“ в сравнение със старите местни щъркели и по-често се отправят към Африка, докато техните родители остават да зимуват в страната и вероятно по-трудно се решават на дългите и изморителни миграции към топлиите страни.

*По публикации
на Агенция Франс Прес*

