

# Деканализация иммунного ответа при расселении современного человека: связь генетического разнообразия в генах иммунной системы с климато-географическими факторами\*

Степанов В.А.<sup>1</sup>, Канделария П.<sup>2</sup>, Кхо С.<sup>2</sup>, Жанг Г.<sup>2</sup>, Трифонова Е.А.<sup>1</sup>, Симонова К.В.<sup>1</sup>, Бочарова А.В.<sup>1</sup>, Лайнг И.А.<sup>2</sup>, Хайден К.<sup>2</sup>, Баккер В.<sup>3</sup>, Бьеррегаард П.<sup>3</sup>, Линч Н.<sup>4</sup>, Хагель И.<sup>4</sup>, Маск А.У.<sup>5</sup>, Битлз А.<sup>6</sup>, Голдблатт Дж.<sup>2</sup>, Ле Сёф П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Научно-исследовательский институт медицинской генетики СО РАМН,

634050, Набережная Ушайки 10, Томск, Россия, e-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru

<sup>2</sup> — Школа педиатрии и детских болезней, Университет Западной Австралии, 6009 Перт, Австралия

<sup>3</sup> — Университетский госпиталь Копенгагена, Биспебьерк Баке 23, 2400 Копенгаген, Дания

<sup>4</sup> — Институт биомедицины, Центральный Университет Венесуэлы, Каракас, Венесуэла

<sup>5</sup> — Отдел респираторной медицины, Госпиталь сэра Чарльза Гарднера, Перт, Австралия

<sup>6</sup> — Центр сравнительной геномики, Университет Мердока, Саут стрит, 6150 Перт, Австралия

Представлены данные о распределении в 15 мировых популяциях частот аллелей семи маркёров в генах, участвующих в клеточном иммунном ответе на паразитарные инфекции, поляризации иммунного ответа по Th2-пути и ассоциированных с atopическими и аллергическими фенотипами. Гены и популяции для исследования были выбраны исходя из гипотезы о сдвиге баланса иммунного ответа от Th2 к Th1-типу по мере расселения современного человека из экваториальной Африки в регионы с умеренным и арктическим климатом под действием естественного отбора, обеспечивающего адаптацию популяций к новым условиям среды обитания. В настоящем исследовании выявлено систематическое изменение частот аллелей, играющих роль в иммунном ответе и в воспалительных реакциях, в популяциях человека по мере расселения из Африки. Показано, что эти изменения связаны со сменой климато-географических условий среды обитания, опосредованы естественным отбором, имеют отношение к подверженности распространённым болезням, и могут быть объяснены с позиций гипотезы канализации/деканализации взаимоотношений генотип-среда под действием естественного отбора.

**Ключевые слова:** естественный отбор, генетическое разнообразие, иммунная система, популяции человека, гипотеза деканализации

## Введение

Современный человек является уникальным биологическим видом по широте занимаемого им ареала и скорости расселения. Распространение человека из места происхождения *Homo sapiens* в Восточной Африке по территории земного шара происходило быстро, в эволюционных масштабах, темпами — на протяжении последних 50—100 тыс. лет, и было сопряжено со сменой климатических зон от тропического климата к умеренному и арктическому, и связанными с этим изменениями параметров среды обитания — температуры, влажности, инсоляции, инфекционной нагрузки. Вероятно, опосредованное естественным отбором влияние средовых факторов играло определённую роль в изменении частот аллелей и генотипов в популяциях, хотя эффекты естественного отбора на фоне

ведущей роли миграций, изоляции расстоянием и дрейфа генов в формировании генетического разнообразия в популяциях человека выявить сложно. Наиболее яркие примеры роли естественного отбора в дифференциации популяции по генам, имеющим отношение к болезням, были получены ещё на группах крови и ряде других белковых систем. Классическими примерами являются распространённость нулевого аллеля группы крови *Duffy* и высокая частота гетерозигот по мутациям в гене бета-цепи гемоглобина, приводящим к серповидно-клеточной анемии, в районах распространения малярии [21]. Поиску сигналов естественного отбора на уровне всего генома посвящен и ряд современных работ [17, 28, 40]. В полногеномных исследованиях гены, вовлечённые в иммунный ответ, являются наиболее часто выявляемыми мишенями для естественного отбора.

\* Работа частично финансировалась ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники» (госконтракт №11.519.11.2036, В.С.), ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (соглашение №8042, В.С.), Российским Фондом Фундаментальных Исследований (грант №12-04-00595а, В.С.), Австралийским исследовательским советом (ARC, П.Л.С.), Национальным советом Австралии по исследованиям в области здравоохранения и медицины (NHMRC, П.Л.С.)

В ряду важных теоретических представлений о роли естественного отбора можно отметить концепцию канализации Уоддингтона [41, 42, 44], постулировавшую эволюцию системы к наиболее стабильному состоянию, устойчивому к генетическим и средовым изменениям, представленному оптимумом фенотипа у большей части популяции. Близки идеям Уоддингтона и представления Шмальгаузена [4] о стабилизирующем отборе (отборе против отклонений от оптимума) и более поздняя концепция Алтухова об оптимальном уровне гетерозиготности популяции, авто-регулируемым факторами популяционной динамики [1].

Применительно к роли отбора в эпидемиологии распространённых болезней развивались концепции «экономных генов» [34, 35], «дрейфующих генов» и ряд других. Появление в последние годы новых данных, основанных на полногеномных и постгеномных технологиях, привели к новому всплеску концептуального осмысления роли естественного отбора и разработке подходов к выявлению его сигналов в популяциях человека. Например, гипотеза «предковой предрасположенности» (Ancestral Susceptibility) [13] в соответствии с принципом канализации постулирует, что предковые аллели были адаптивными для древних популяций человека, а производные — «вредными». Согласно этой гипотезе, с расселением и сменой средовых факторов давление отбора на производные аллели упало, а предковые аллели стали аллелями предрасположенности к хроническим болезням. Концепция деканализации, развиваемая Гибсоном [15, 32] идеологически близка предыдущей и подразумевает, что расселение человека за пределы ареала предковых популяций нарушило канализованный оптимум, привело к проявлению криптической генетической изменчивости и повышению частоты связанных с ней заболеваний.

Эволюционные предшественники *Homo sapiens* и предковые популяции современного человека, на протяжении многих поколений подвергались усиленному давлению средовых факторов, связанных с инфекционными тропическими болезнями (гельминты, бактериальные инфекции). Роль паразитарных (прежде всего гельминтных инфекций) в заболеваемости населения подчеркивается данными эпидемиологических исследований. Согласно данным ряда работ [7, 46], гельминтозы встречаются гораздо чаще в условиях жаркого и влажного тропического климата по сравнению с популяциями умеренной и арктической зон. В тропических популяциях естественный отбор благоприятствовал накоплению вариантов генов, обеспечивающих более мощный иммунный ответ на паразитарные инфекционные заболевания по Th2-типу [18, 27], что должно было привести к канализации генетической структуры популяции за счёт направленного отбора провоспалительных аллелей генов, участвующих в гуморальном иммунном ответе, опосредованном Т-хелперами второго типа (Th2-ответ). Можно предполагать, что расселение человека в зоны умеренного и арктического климата и экс-

позиция другими инфекционными агентами (вирусными и внутриклеточными бактериальными инфекциями) могли привести к сдвигу устоявшегося баланса Th2/Th1 и деканализации сложившихся в предковых популяциях взаимоотношений генотип-среда.

Для проверки этой гипотезы мы исследовали распределение функциональных аллелей нескольких генов иммунной системы в 15 мировых популяциях, представляющих различные климатические зоны Земного шара и оценили взаимосвязь генетического разнообразия с климато-географическими факторами.

## Материалы и методы

### Исследованные популяции

В исследование были включены выборки из 15 популяций, представляющих коренное население Африки, Европы, Азии, Австралии, Северной и Южной Америки. Изученные популяции принадлежат к основным расовым группам человечества и проживают в различных климатических зонах (тропической, субтропической, умеренной, арктической). Географическая локализация популяций показана на рис. 1.

**Гана, Западная Африка (N=170).** В исследование были включены школьники, принадлежащие к основной этнической группе Ганы акан (гвинейская группа нигеро-кордофанской языковой семьи). Гана находится в экваториальном климатическом поясе.

**Коса, Южная Африка (N=218).** Школьники и студенты из Кейптауна (ЮАР), относящиеся к этнической группе коса (амакоса) и говорящие на языке группы банту нигеро-кордофанской семьи. Климат района проживания коса относится к средиземноморскому субтропическому типу.

**Эфиопия (N=635).** Выборка из популяции г.Джимма в юго-западной Эфиопии, состоящая из представителей народов оромо и амхара, языки которых относятся, соответственно, к кушитской и семитской группе афро-азиатской языковой семьи. Эфиопия находится в экваториальном климатическом поясе, однако из-за большой высоты над уровнем моря г.Джимма (1700 м), локальные климатические условия соответствуют субтропической зоне.

**Австралийские аборигены, Калумбуру (N=240).** Выборка из изолированной общины Калумбуру в северной части штата Западная Австралия. Экваториальная климатическая зона на границе регионов тропической саванны и пустыни.

**Австралийские аборигены, Варракурна (N=97).** Выборка из изолированного сообщества в пустынном районе Западной Австралии. Климат тропической пустыни.

**Варао, Венесуэла (N=149).** Южноамериканские индейцы племени Варао, проживающие в дельте реки Ориноко в зоне экваториального тропического климата. Язык варао относится к группе чибча америндской языковой семьи.

**Итальянцы (N=96).** Выборка доноров из г.Генуя. Генуя находится в зоне субтропического средиземноморского климата.

**Датчане (N=475).** Выборка неродственных индивидов из Копенгагена. Умеренный морской климат.

**Русские (N=96).** Популяционная выборка из Ростова-на-Дону. Умеренный континентальный климат.

**Коми (N=48).** Популяционная выборка коми-зырян из Сыктывкара, говорящих на языке, относящемся к финно-угорской языковой семье. Умеренный континентальный климат.

**Киргизы, Бишкек, Киргизия (N=96).** Популяционная выборка из г.Бишкека. Язык киргизов относится к тюркской группе алтайской языковой семьи. Умеренный континентальный климат.

**Алтайцы (N=96).** Популяционная выборка южных алтайцев из пос. Кулада и Бешпельтир Республики Алтай. Алтайцы говорят на языке, принадлежащем тюркской группе алтайской языковой семьи и проживают в высокогорной области зоны умеренного континентального климата.

**Буряты (N=96).** Популяционная выборка из пос. Орлик и Могсохон, Республика Бурятия. Умеренный континентальный климат.

**Ханты (N=48).** Популяционная выборка из пос. Русскинские Ханты-Мансийского автономного округа. Язык хантов принадлежит к финно-угорской семье. Субарктический континентальный климат.

**Инuitы, Гренландия (N=649).** Выборка пос. Казигангуйт на западном берегу о.Гренландия за Северным полярным кругом в арктическом климатическом поясе. Язык инуитов принадлежит к эскимосско-алеутской языковой семье.

В выборки включались неродственные индивиды, принадлежащие к указанным этническим группам. Общая численность выборок составила 3209 чел.

#### *Гены и маркёры*

В настоящей работе было прогенотипировано 7 одонуклеотидных полиморфных маркёров (SNP) в шести генах. Гены, продукты которых играют важную роль в иммунном ответе, были выбраны исходя из данных об их роли в дифференциации Т-хелперов 2 типа, производстве иммуноглобулина Е (IgE) и в защите от бактериальных и гельминтных инфекций. Маркёры в генах были подобраны на основании данных об их участии в модуляции уровня транскрипции, изменения функций соответствующего белкового продукта и данных об ассоциациях с заболеваниями, характеризующимися дисбалансом Th1/Th2-типов иммунного ответа.

**CD14 (Молекула CD14).** Кодирован белок, который в комплексе с MD-2 и TLR4 взаимодействует с бактериальными липополисахаридами, опосредуя врождённый иммунный ответ. Полиморфный маркёр С-159Т (rs2569190) в промоторе этого гена связан с уровнем транскрипции, аллель С ассоциирован со сниженным

уровнем CD14, повышенным уровнем IgE и IgE-зависимой патологией [6, 28]. Показана ассоциация этого маркёра с атопией, тяжестью течения бронхиальной астмы и ответом на терапию астмы [8, 9, 36, 47].

**SCGB1A1 (Секретоглобин, семейство 1А, член 1, старое название — СС16).** Кодирован секреторный белок клеток Клара, являющийся противовоспалительным белком. Участвует в подавлении воспалительных реакций при активации иммунного ответа по Th2-типу через механизмы, связанные с ингибированием фосфолипазы С [30]. Интронный полиморфизм 38 А/Г (rs3741240) гена связан с модуляцией экспрессии гена. Аллель А ассоциирован с пониженным уровнем белка, с астмой и атопическим дерматитом. [10, 24, 25].

**СМА1 (Химаза 1 тучных клеток).** Кодирован сериновую протеазу, экспрессируемую в тучных клетках. Тучные клетки играют ведущую роль в таких Th2-опосредуемых процессах как аллергическое воспаление и защита от паразитарных инфекций. Аллель G полиморфного маркёра -1903 А/Г (rs1800875) в промоторе гена ассоциирован с риском атопической экземы и повышенным уровнем IgE [19, 45].

**ADRB2 (Адренорецептор бета 2).** Адренергический β-2 рецептор является членом суперсемейства рецепторов, связывающихся с белком G. Рецептор опосредует катехоламин-индуцируемую активацию аденилат-циклазы. Две миссенс-мутации в этом гене — arg16 (rs1042713) и gln27 (rs1042714) являются хорошо известными маркёрами продукции IgE тучными клетками [11]. Мутантные аллели ассоциированы с повышенным уровнем IgE. В частности, аллель arg16 связан с продукцией специфического IgE при аскаридозе [39]. Указанные варианты гена также связаны с эффективностью терапии бронхиальной астмы и эндотипами болезни [29].

**IL12B (Интерлейкин 12B).** Ключевой цитокин Т-клеток, обеспечивающий дифференциацию Т-клеток в Th1-фенотип и играющий, тем самым, важную роль в балансе Th1/Th2. Полиморфные маркёры этого гена ассоциированы с уровнем IgE, астмой и атопией. В частности, полиморфный маркёр A1188C (rs3212227) в 3'-нетранслируемом регионе гена ассоциирован с уровнем экспрессии интерлейкина 12B, ряда других цитокинов — интерферона-γ, интерлейкина 4, а также с другими фенотипами иммунной системы и инфекционными заболеваниями [2, 14].

**IL4R (рецептор интерлейкина 4 альфа).** Кодирован субъединицу рецептора интерлейкина 4, который связывает IL4 и IL13, тем самым опосредуя их эффект. IL4 и IL13 являются ключевыми медиаторами Th2-ответа и продукции IgE. Миссенс-мутация Ile50Val (rs1805010), наряду с рядом других мутаций, изменяет аффинность связывания с сигнальными молекулами (STAT6 и др.), модулируя активность рецептора. Аллель 50Ile ассоциирован с повышенным уровнем IgE и риском атопической бронхиальной астмы [20, 33].

Аллели указанных маркёров, которые связаны с повышенной продукцией IgE, другими воспалительными реакциями и/или с повышенным риском аллергических и атопических заболеваний будем в дальнейшем называть провоспалительными.

**Генотипирование** полиморфных маркёров осуществляли стандартными методами ПЦР как описано ранее [10, 23, 25]. Из-за недостатка биологического материала маркёры генов IL12B и IL4R не были прогенотипированы в популяциях Эфиопии и австралийских аборигенов из Варракурны. IL4R также не был прогенотипирован у коса.

#### Статистический анализ

Частоты аллелей, гетерозиготность, соответствие распределения генотипов равновесию Харди—Вайнберга определяли стандартными методами в пакете программ Arlequin. Для оценки селективной нейтральности полиморфных маркёров использовали тест Юинса—Ваттерсона, реализованный в Arlequin.

Для выявления взаимосвязи показателей генетического разнообразия с климато-географическими параметрами рассчитывали коэффициенты корреляции Спирмена в пакете Statistica и коэффициенты корреляции матриц Мантеля в Arlequin. Информацию о климатических параметрах (среднегодовая температура, среднегодовой уровень осадков, средняя температура июля, средняя температура января, разброс средних температур, высота над уровнем моря) извлекали из базы данных Weatherbase ([www.weatherbase.com](http://www.weatherbase.com)), используя дан-

ные ближайших к локализации популяции метеорологических станций. Для количественной оценки климата использовали классификацию Кеппена—Гейгера в редакции Peel et al., основанную на комбинации среднегодовых и месячных уровней температуры и осадков и сезонности осадков [32, 38].

Многомерный анализ частот аллелей проводили методом главных компонент в пакете программ Statistica.

## Результаты

### Частоты аллелей и генетическое разнообразие популяций

Частоты аллелей и параметры генетического разнообразия популяций приведены в табл. 1. Точный тест на соответствие распределения генотипов равновесию Харди—Вайнберга (PXB) показал значимое отклонение ( $p < 0,05$ ) в 13 случаях из 100 распределений. Не наблюдалось накопление случаев отклонения от PXB по определённым маркёрам, однако было зафиксировано накопление отклонений в популяции Эфиопии (4 маркёра из пяти). Возможно, это отражает подразделённость выборки из г.Джимма, состоящей из представителей двух основных народов Эфиопии — амхара и оромо. В то же время, после введения поправки Бонферрони на множественность сравнений, скорректированный пороговый уровень статистической значимости ( $p = 0,0038$ ) был превышен только в трёх случаях (по одному разному маркёру у алтайцев, инуитов и в Эфиопии), что не выходит за рамки ожидаемого числа случайных отклонений от PXB.

Таблица 1  
Частоты провоспалительных аллелей (%) и генетическое разнообразие в исследованных популяциях

Популяция	Ген, rs, аллель								He5	He7
	CD14 rs2569190 C-159	SCGB1A1 rs3741240 A38	CMA1 rs1800875 1903G	ADRB2 rs1042713 arg16	ADRB2 rs1042714 gln27	IL12B rs3212227 1188C	IL4R rs1805010 Val50			
Гана	72,9	22,6	85,1	46,3	88,1	35,1	50,6	0,342	0,381	
Эфиопия	58,4	21,7	78,7	43,2	82,4			0,389		
Варао	63,8	8,7	94,1	58,8	97,3	63,7	43,1	0,251	0,316	
Коса	76,1	22,5	85,1	46,6	84,3	30,7		0,346		
АА Калумбуру	82,3	78,7	96,6	59,7	89,4	69,0	83,1	0,273	0,296	
АА Варракурна	86,6	65,8	88,1	48,4	87,4			0,324		
Итальянцы	37,8	38,8	50,5	35,8	65,2	25,3	45,1	0,474	0,464	
Датчане	56,8	35,6	45,2	41,8	58,6	19,4	46,8	0,484	0,461	
Киргизы	50,0	35,6	64,9	41,5	72,3	34	51,1	0,462	0,467	
Русские	51,6	38,5	37,5	39,6	61,5	20,3	41,1	0,481	0,460	
Алтайцы	40,4	47,9	53,7	31,3	60,2	27,4	36,5	0,480	0,474	
Буряты	43,2	33,7	54,3	36,8	67,4	39,5	42,2	0,470	0,475	
Коми	49,0	35,4	45,8	29,2	57,3	25	43,8	0,476	0,465	
Ханты	45,8	40,6	45,8	38,5	57,3	18,8	56,4	0,493	0,467	
Инуиты	20,5	22,6	60,3	66,3	84,9	33,6	15,5	0,372	0,367	

Примечание. АА — австралийские аборигены; He5 — ожидаемая гетерозиготность по пяти маркёрам (CD14, SCGB1A1, CMA1, ADRB2 arg16 и gln27); He7 — ожидаемая гетерозиготность по всем семи маркёрам



Рис. 1. Локализация исследованных популяций. AA — австралийские аборигены

В целом, по маркерам генов *CD14*, *CMA1* и *ADRB2*, популяции, проживающие в условиях тропического и субтропического климата (3 африканские популяции, 2 популяции австралийских аборигенов и индейцы варано из Южной Америки) характеризуются более высокими частотами провоспалительных аллелей по сравнению с популяциями умеренной и арктической климатических зон.

На рис. 2 приведена диаграмма генетического разнообразия в популяциях (ожидаемая гетерозиготность по пяти маркерам) в исследованных популяциях. Популяции упорядочены по мере удаления от экватора, что со-

ответствует смене климатических зон от экваториального климата к умеренному и арктическому. Популяции экваториальной и тропической зоны (Гана, Эфиопия, коса, варано, аборигены Австралии) характеризуются гораздо более низким генетическим разнообразием по сравнению с популяциями умеренного и арктического климата. Гетерозиготность, оценённая по всем семи маркерам в 13 популяциях из 15 (табл. 1) следует той же закономерности.

*Отклонения от селективной нейтральности*

В табл. 2 приведены уровни значимости теста Юинса-Ваттерсона для отклонений от гипотезы селективной нейтральности изученных маркеров. Для маркеров *CD14*, *ADRB2* (*arg16*), *IL4R* наблюдается систематическое отклонение от нейтральности в большинстве изученных популяций. Маркеры *SCGB1A1*, *ADRB2* (*gln27*) и *CMA1* демонстрируют отклонения от нейтральности в большинстве популяций умеренной и арктической климатических зон. И лишь полиморфизм *A1188C* интерлейкина *12B*, вероятно, не испытывал давления естественного отбора.

*Корреляция генетического разнообразия с климато-географическими параметрами*

В табл. 3 приведены значения уровня значимости коэффициента Спирмена для корреляции частоты провоспалительных аллелей с географическими и климатическими параметрами. В качестве «географических» переменных использовались расстояние в градусах по широте от экватора, расстояние в градусах по долготе от гринвичского меридиана и высота над уровнем моря в метрах. «Климатические» переменные включали

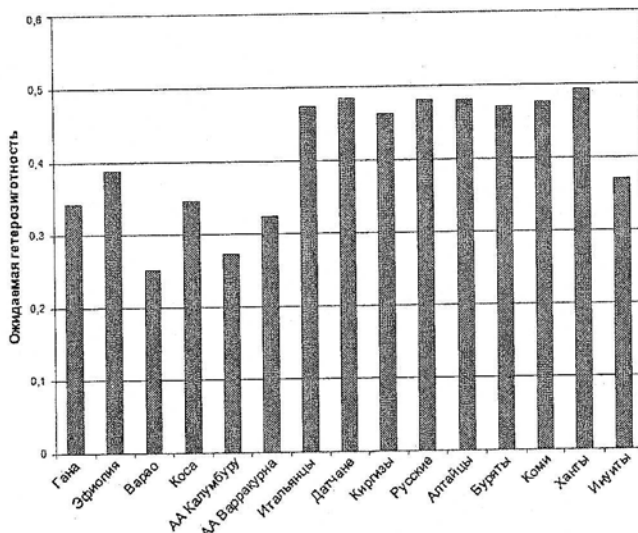


Рис. 2. Ожидаемая гетерозиготность по пяти SNP в исследованных популяциях

классификацию климата Кеппена—Гейгера в баллах, среднегодовую температуру, среднюю температура января, среднюю температура июля, разницу средних температур января и июля, количество осадков и уровень влажности.

Для четырёх из семи локусов (*CD14*, *CMA1*, *ADRB2-16*, *ADRB2-27*), а также для уровня ожидаемой гетерозиготности по пяти и по семи маркерам наблюдаются устойчивые корреляции с расстоянием от эквато-

ра, среднегодовой температурой, средним температурами января и июля, разбросом температур и влажностью. Частоты аллелей генов *SCGB1A1* и *IL4R* не показывают значимых корреляций, а ген *IL12B* занимает промежуточное положение, демонстрируя не столь широкий спектр взаимосвязей с климато-географическими параметрами, как 4 первых указанных локуса.

Среди средовых параметров расстояние от Гринвича по широте, высота над уровнем моря и количество осад-

Селективная значимость исследованных маркёров в популяциях

Таблица 2

Популяция	<i>CD14</i> rs2569190 C-159	<i>SCGB1A1</i> rs3741240 A38	<i>CMA1</i> rs1800875 1903G	<i>ADRB2</i> rs1042713 arg16	<i>ADRB2</i> rs1042714 gln27	<i>IL12B</i> rs 3212227 1188C	<i>IL4R</i> rs1805010 Val50
Гана	0,1578	0,1894	0,2778	0,0274	0,3144	0,0966	0,0039
Эфиопия	0,042	0,1697	0,166	0,0359	0,2002		
Варао	0,0914	0,3919	0,4454	0,0583	0,582	0,094	0,0434
Коса	0,1834	0,1942	0,2602	0,0232	0,2639	0,1222	
АА Калумбуру	0,2297	0,1924	0,5561	0,0607	0,3197	0,1171	0,2343
АА Варракурна	0,328	0,117	0,3505	0,0125	0,3326		
Итальянцы	0,0915	0,082	0,0059	0,1056	0,1147	0,1854	0,0374
Датчане	0,0366	0,0781	0,028	0,044	0,0458	0,1938	0,0178
Киргизы	0,0003	0,1042	0,1096	0,0614	0,1703	0,1153	0,0781
Русские	0,0147	0,085	0,0938	0,0758	0,0829	0,2471	0,0636
Алтайцы	0,0727	0,0177	0,0258	0,1393	0,0762	0,1119	0,1012
Буряты	0,0452	0,114	0,0315	0,0977	0,1248	0,0703	0,0538
Коми	0,0127	0,1227	0,0334	0,1738	0,0602	0,2234	0,0543
Ханты	0,035	0,0766	0,037	0,1006	0,0623	0,289	0,0546
Инуиты	0,1784	0,1606	0,0515	0,0861	0,226	0,1035	0,2222

Примечание. В ячейках таблицы приведён уровень значимости теста Юинса—Ваттерсона, полученный при 10 000 симуляций распределения генотипов в каждой из популяций. Серым выделены распределения, отклоняющиеся от гипотезы селективной нейтральности (тёмно-серый  $p < 0,05$ ; светло-серый —  $p < 0,10$ )

Связь частот аллелей с географическими и климатическими параметрами

Таблица 3

	Широта от экватора	Долгота от Гринвича	Высота над уровнем моря	Климатическая классификация Кеппена	Среднегодовая температура	Средняя температура января	Средняя температура июля	Разброс температур	Уровень осадков	Влажность
<i>CD14</i>		0,9496	0,6112	0,0004	0,0003	0,0019	0,0384	0,0440	0,7368	0,0298
<i>SCGB1A1</i>	0,3369	0,7561	0,9092	0,8154	0,7800	0,3724	0,2608	0,0743	0,4752	0,7650
<i>CMA1</i>	0,0003	0,1038	0,5574	0,0071	0,0009	0,0022	0,0060	0,0147	0,5249	0,0096
<i>ADRB2-16</i>	0,0577	0,1358	0,3579	0,0805	0,0293	0,0076	0,3574	0,0047	0,2075	0,0876
<i>ADRB2-27</i>	0,0004	0,1491	0,8196	0,0077	0,0009	0,0006	0,0270	0,0022	0,4264	0,0125
<i>IL12B</i>	0,0030	0,0707	0,4255	0,1464	0,0553	0,1186	0,0071	0,1002	0,7749	0,0362
<i>IL4R</i>	0,3786	0,3911	0,8883	0,0635	0,1850	0,2738	0,0965	0,6641	0,8203	0,8717
He5	0,0008	0,1177	0,7322	0,0055	0,0008	0,0011	0,0150	0,0050	0,4780	0,0053
He7	0,0985	0,8585	0,0422	0,0204	0,0088	0,0013	0,3426	0,0000	0,0098	0,0025

Примечание. В ячейках таблицы приведён уровень значимости коэффициента корреляции Спирмена между частотой аллеля в популяциях и анализируемым географическим или климатическим параметром. Серым выделены значимые корреляции (тёмно-серый —  $p < 0,05$ ; светло-серый —  $p < 0,10$ ); He5 — ожидаемая гетерозиготность по пяти маркерам (*CD14*, *SCGB1A1*, *CMA1*, *ADRB2* arg16 и gln27); He7 — ожидаемая гетерозиготность по всем семи маркерам

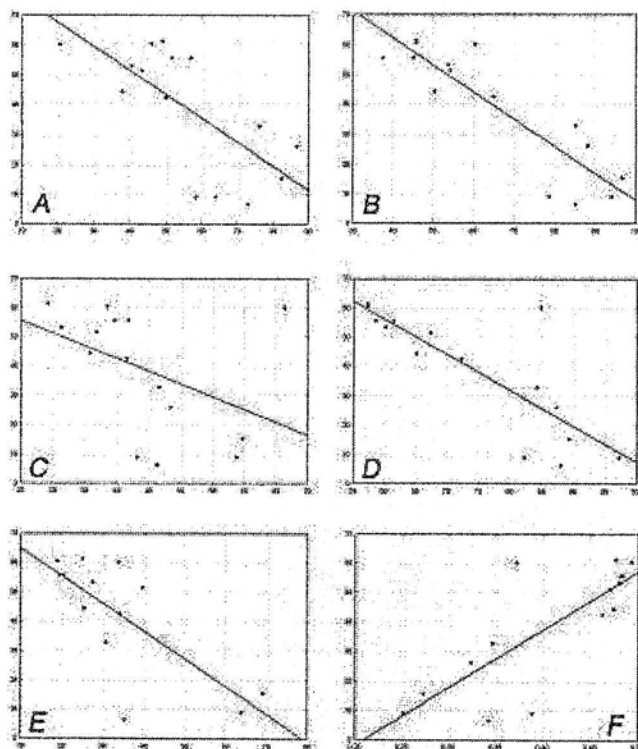


Рис. 3. Корреляция частот провоспалительных аллелей и ожидаемой гетерозиготности с широтой (расстоянием от экватора). По оси X — частота провоспалительного аллеля (A–E) или ожидаемой гетерозиготности по пяти маркерам (F). По оси Y — расстояние от экватора в градусах. А. *CD14*; В. *CMA1*; С. *ADRB2-16*; D. *ADRB2-27*; E. *IL12B*; F. Ожидаемая гетерозиготность

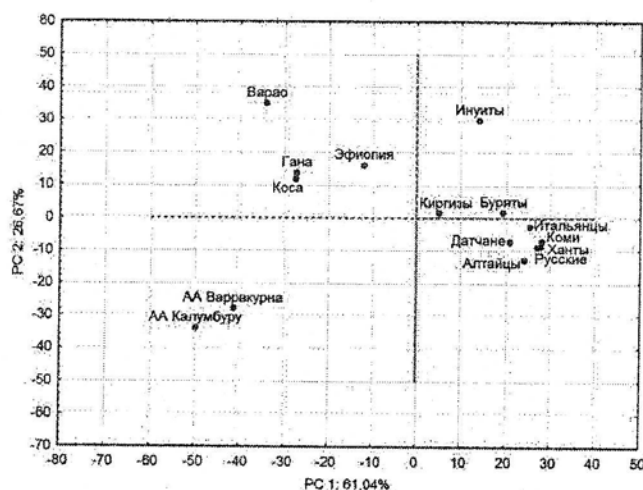


Рис. 4. Пространство двух первых главных компонент частот аллелей пяти SNP в исследованных популяциях

ков не демонстрируют корреляций с частотами аллелей и уровнем генетического разнообразия.

На рис. 3 продемонстрирована взаимосвязь частот аллелей и генетического разнообразия популяций с расстоянием от экватора (широтой). Частота провоспалительных аллелей всех изученных генов, за исключением *SCGB1A1* уменьшается от экватора к полюсам, причем для пяти маркеров из семи эта корреляция является статистически достоверной. Генетическое разнообразие по пяти и по семи маркерам за счёт уменьшения частоты провоспалительного аллеля и роста частоты альтернативного аллеля увеличивается от экватора к полюсам. Для системы из пяти маркеров эта корреляция является статистически достоверной с уровнем значимости  $p=0,001$ , а для семи маркеров  $p=0,098$ .

Матрица генетических расстояний между популяциями статистически достоверно коррелирует с матрицей географических расстояний (тест Мантеля,  $p<0,05$ ).

#### Многомерный анализ частот аллелей

На рис. 4 показано положение исследованных популяций в пространстве двух первых главных компонент (PC) аллельных частот пяти генетических маркеров. Первая и вторая главные компоненты в сумме объясняют 88% вариабельности частот аллелей. По первой главной компоненте исследованные популяции делятся на две группы — популяции тропического пояса располагаются в левой части пространства и характеризуются отрицательными значениями координат по оси PC1. Все популяции умеренного и арктического климата кластеризуются в правой части пространства. В целом, вероятно, первую компоненту можно интерпретировать как вклад климато-географических параметров среды обитания в генетическую дифференциацию популяций по исследованным генам. Популяции изолированных коренных народов (австралийские аборигены, вароо и инуиты) занимают в пространстве PC1-PC2 обособленные положения, но также следуют общему тренду дифференциации на популяции тропических и умеренных/арктических регионов. Высокогорная популяция Эфиопии кластеризуется с другими африканскими популяциями, однако по шкале PC1 располагается ближе других тропических популяций к кластеру популяций умеренного и арктического климата.

#### Обсуждение

В работе представлены данные о распределении в мировых популяциях частот аллелей семи маркеров в генах, участвующих в иммунном ответе на паразитарные инфекции, поляризации иммунного ответа по Th2-пути и ассоциированных с атопическими и аллергическими фенотипами. Гены и популяции для исследования были выбраны исходя из гипотезы о сдвиге баланса иммунного ответа от Th2 к Th1-типу по мере расселения современного человека из экваториальной Африки в регионы с умеренным и

арктическим климатом под действием естественного отбора, обеспечивающего адаптацию популяций к новым условиям среды обитания. При этом сложившаяся в предковых и существующая в современных африканских популяциях система взаимоотношений генотип—среда, канализованная направленным отбором провоспалительных аллелей, обеспечивающих более мощный ответ на паразитарные инфекции, в ходе расселения была деканализована новыми средовыми факторами.

Совокупность полученных данных свидетельствует о существенной генетической дифференциации популяций тропической и умеренной/арктической климатических зон, выраженной корреляции частот аллелей и генетического разнообразия с климатическими факторами и вероятной роли естественного отбора в формировании такой картины.

Как и следует ожидать при изучении сложных биологических систем, не все данные (не все гены и популяции) укладываются в общую гипотезу исследования. Различия в частотах аллелей между популяциями человека являются следствием действия всей совокупности микроэволюционных факторов, ведущими из которых при расселении человека являлись миграции и генетический дрейф. При этом наблюдается клинальная изменчивость частот генов и уменьшение генетического разнообразия от места происхождения до периферии ареала. Для человека такие закономерности прослежены для любых представительных выборок генетических маркёров — по линиям мтДНК и Y-хромосомы, обширным выборкам коротких tandemных повторов, широкогеномным наборам SNP (см. обзор [3]). Однако эффекты дрейфа и формируемые им клины случайны в отношении аллелей и не могут объяснить систематический сдвиг частот функционально родственных, но локализованных в разных участках генома, маркёров. Наши данные свидетельствуют о параллельном снижении частоты функционально значимого провоспалительного (связанного с более выраженным иммунным ответом) аллеля от тропиков к полюсам и корреляции с ключевыми климатическими показателями для четырёх исследованных маркёров из семи (*CD14*, *CMA1* и 2 маркёра *ADRB2*). Такую же тенденцию демонстрирует и *IL12B*. И лишь два маркёра (*SCGB1A1* и *IL4R*) не демонстрируют аналогичных взаимосвязей.

Крайне примечательно, что общий уровень генетического разнообразия по исследованным генам возрастает от тропической Африки к популяциям Европы и Азии, локализованным в зоне умеренного и арктического климата. Такая картина противоположна тому, что наблюдается по любым условно нейтральным маркёрам (мтДНК, Y-хромосоме, широкогеномным выборкам SNP и др. [3]), и тому, чего следует ожидать исходя из гипотезы нейтральной эволюции — клинального падения генетического разнообразия от Африки (места происхождения) к Европе и Азии (на периферию ареала). На наш взгляд, рост разнообразия по генам, модулирующим Th2-ответ, можно интерпретировать как следст-

вие разрушения сложившегося в предковых популяциях равновесия (деканализацию) за счёт снижения селективной значимости провоспалительных аллелей, стимулирующих Th2-ответ и/или повышения адаптивной ценности альтернативных аллелей в новых средовых условиях умеренного/арктического климата.

Вывод о систематическом направленном изменении частот провоспалительных аллелей и генетического разнообразия поддерживается совокупностью всего массива данных, проанализированного с помощью разных методических подходов. Провоспалительные аллели большинства изученных генов имеют более высокую частоту в тропических популяциях (табл. 1); наблюдается клинальный рост генетического разнообразия по этим генам от экватора к полюсам (табл. 1, рис. 2 и 4); большая часть маркёров демонстрируют признаки действия естественного отбора как в Африке, так и вне её (табл. 2); популяции кластеризуются в пространстве главных компонент в зависимости от параметров климата (рис. 4). Наконец, большая часть генов как по отдельности, так и в рамках одной системы (совокупное генетическое разнообразие) демонстрируют устойчивые корреляции с расстоянием от экватора и ключевыми характеристиками климата (среднегодовой температурой, разбросом температур и влажностью) (табл. 3 и рис. 3). Таким образом, полученные данные, вероятно, свидетельствуют о снижении интенсивности провоспалительных реакций по мере расселения человека из Африки в регионы с умеренным и арктическим климатом.

В работе исследован ряд изолированных коренных популяций разных регионов мира — 2 общины австралийских аборигенов, индейцы племени варао из Южной Америки и гренландские инуиты. Несмотря на более выраженные эффекты генетического дрейфа, указанные популяции также следуют общему паттерну генетической изменчивости, зафиксированному в работе. Генетическое разнообразие в этих изолятах действительно ниже, чем в других популяциях, проживающих в сходных климатических условиях. Однако генетическое разнообразие инуитов (существенно более низкое, чем в других северных популяциях, см. рис. 2), тем не менее, превышает таковое во всех южных популяциях, за исключением Эфиопии.

Сравнение инуитов и варао может быть одним из показательных моментов в обсуждении канализации/деканализации иммунного ответа в популяциях человека. Эти две популяции наиболее родственны друг другу и с момента отделения их от общего генетического корня (т.е. со времени миграции предков всех коренных жителей Америки через Берингию) прошло небольшое, в эволюционных масштабах, время — 10—12 тыс. лет. При этом генофонд варао по изученным генам иммунного ответа приобрел характерные, сближающие варао не с «генетическими родственниками» — коренными популяциями Северной Америки и Сибири, а с популяциями, живущими в близких климатических условиях (африканцы и аборигенные жители Австралии). То есть гено-



фонд варао подвергся вторичной канализации отбором, произошедшей довольно быстрыми темпами.

Насколько важны найденные различия в частотах провоспалительных аллелей с точки зрения генетики распространённых болезней? Принимая во внимание связь Th1- и Th2-опосредованного иммунного ответа с путями реализации подверженности к аутоиммунным, atopическим и аллергическим заболеваниям, можно предполагать, что поддерживаемый отбором «уклон» в сторону одного из путей может быть важным фактором предрасположенности к указанным комплексным болезням. Например, хорошо доказаны различия между африканцами и европейцами по встречаемости астмы и аллергии. Эти фенотипы встречаются у afroамериканцев с частотой в два раза и более выше, чем у белых американцев [12, 22, 43], в то время как частота этих болезней в Африке остается очень низкой [5, 16]. Можно предположить, что канализованная необходимостью мощного клеточного ответа на паразитарные инфекции в Африке, иммунная система в других средовых условиях продуцирует «избыточный» потенциал иммунного ответа, приводящей к росту частоты atopий и аллергий. С точки зрения гипотезы деканализации, это есть проявление криптической изменчивости (скрытой в канализованных условиях и проявляющейся при деканализации), а с точки зрения гипотезы «предковой предрасположенности» — проявление генетической подверженности к

болезням, связанной с эффектом аллелей, накопленных в предковых популяциях.

Высокая частота провоспалительных аллелей в «южных» популяциях может быть предметом внимания здравоохранения в ближайшем будущем, особенно в развивающихся странах с быстро растущей экономикой. Среда и образ жизни в таких обществах с ростом промышленного производства подвергается так называемой «вестернизации» — переходу к урбанизированному индустриальному обществу. Например, в Индии частота астмы, в целом, остается низкой. В недавнем мультицентровом исследовании распространённость астмы у детей была зафиксирована на уровне 2,4%. Однако, в быстро развивающемся Бангалоре заболеваемость детской астмой за 20 лет возросла с 9 до 29,5% [37].

В целом, полученные в настоящей работе данные в рамках исходной гипотезы можно суммировать следующим образом (рис. 5).

1. В предковой популяции современного человека в Африке сложились канализованные направленным отбором отношения генотип-среда, обеспечивающие эффективный иммунный ответ на паразитарные инфекции за счёт сдвига баланса иммунной системы в сторону Th2-пути. Эта канализованная система сохранилась и у современных африканцев и в других коренных популя-

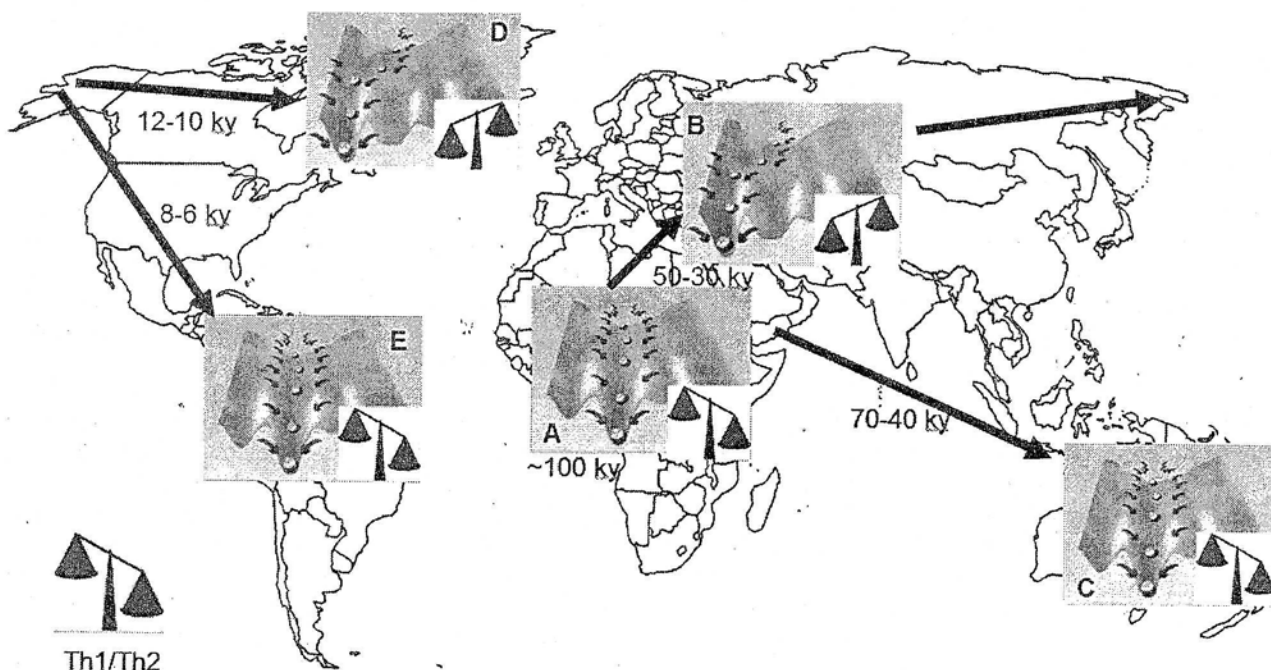


Рис. 5. Гипотеза канализации и деканализации генетического ландшафта иммунной системы в ходе расселения современного человека. Генетический ландшафт изображен в виде рельефа канализованных состояний, (долины), действие канализирующих средовых факторов показано стрелками (по [31]). Th1/Th2 — гипотетический баланс основных путей иммунного ответа, исходя из предположения о деканализации иммунной системы в ходе расселения человека. Ку — тысяч лет назад.

А. Канализованный ландшафт в предковых и современных африканских популяциях. В. Расселение в Евразию и деканализация ландшафта за счёт ослабления действия канализирующих факторов среды. Сдвиг баланса Th1/Th2. С. Заселение Австралии, сохранение канализованного ландшафта. D. Заселение Америки с территории Азии, сохранение деканализованного ландшафта у инуитов. E. Заселение Южной Америки. Вторичная канализация генетического ландшафта исходными средовыми факторами.

циях экваториального и тропического климатического пояса;

2. По мере расселения современного человека из Африки в регионы с умеренным и арктическим климатом, прослеживается снижение интенсивности провоспалительных реакций, свидетельствующее, согласно нашей гипотезе, о возможном смещении баланса иммунного ответа в сторону Th1-пути. Средовые факторы, связанные с адаптацией к экваториальному тропическому климату и специфической для него инфекционной нагрузкой, сменились средой, требующей адаптации к более суровому климату и большей эффективности гуморального иммунного ответа. Исчез канализирующий средовой фактор и произошла деканализация системы. В современных популяциях эта деканализация может проявляться повышенной подверженностью ряду распространённых заболеваний, унаследованной от предковых популяций, где эта подверженность была криптической (скрытой);

3. При возвращении популяций, прошедших долгий путь изменения частот генов, в исходные средовые условия тропического климата (например, варао), канализирующий средовой фактор возвращается и оказывается достаточно сильным, чтобы вернуть частоты функционально значимых провоспалительных аллелей в близкое исходному состояние.

Таким образом, в настоящей работе выявлено систематическое изменение частот аллелей, играющих роль в воспалительных реакциях и иммунном ответе, в популяциях человека по мере расселения из Африки. Показано, что эти изменения связаны со сменой климато-географических условий среды обитания, опосредованы естественным отбором, имеют отношение к подверженности распространённым болезням, и могут быть объяснены с позиций гипотезы канализации/деканализации взаимоотношений генотип—среда под действием естественного отбора. Несомненно, для более убедительных доказательств исходной гипотезы требуются дальнейшие исследования на более представительных выборках генов и маркёров. Работа в этом направлении находится в фокусе нашего внимания.

#### Список литературы

1. Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях (3-е перераб. и дополн. изд.). — М.: ИКЦ Академкнига, 2003. — 431 с.
2. Гончарова И.А., Х. Гамаль Абд Ель-Азиз Наср, Белобородова Е.В., Ожегова Д.С., Степанов В.А., Пузырев В.П. Полиморфизм генов-модификаторов иммунного ответа при заболеваниях печени различной этиологии // Медицинская генетика. — 2010. — №12. — С. 20—24.
3. Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина // Acta Naturae. — 2010. — №4. — С. 18—34.
4. Шмальгаузен И.И. Факторы эволюции (теория стабилизирующего отбора). — М.—Л.: Изд-во АН СССР, 1946. — 396 с.
5. Addo-Yobo E.O., Woodcock A., Allotey A., Baffoe-Bonnie B., Strachan D., Custovic A. Exercise induced bronchospasm in

Ghana: differences in prevalence between urban and rural schoolchildren // PLoS Med. — 2007. — e70.

6. Baldini M. et al. A Polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E // American Journal of Respiratory Cell & Molecular Biology. — 1999. — Vol. 20. — P. 976—983.

7. Bethony J., Brooker S., Albonico M., Geiger S.M., Loukas A., Diemert D. et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm // Lancet. — 2006. — Vol. 367. — P. 1521—1532.

8. Buckova D., Holla L.I., Schuller M., Znojil V., Vacha J. Two CD14 promoter polymorphisms and atopic phenotypes in Czech patients with IgE-mediated allergy // Allergy. — 2003. — Vol. 58. — P. 1023—1026.

9. Buckova D., Holla L.I., Znojil V., Vasku A. Polymorphisms of the CD14 gene and atopic phenotypes in Czech patients with IgE-mediated allergy // J. Hum. Genet. — 2006. — Vol. 51. — P. 977—983.

10. Candelaria, P.V. et al. Association between asthma-related phenotypes and the CC16 A38G polymorphism in an unselected population of young adult Danes // Immunogenetics. — 2005. — Vol. 57. — P. 25—32.

11. Church M.K., Hiroi J. Inhibition of IgE-dependent histamine release from human dispersed lung mast cells by anti-allergic drugs and salbutamol // Br. J. Pharmacol. — 1987. — Vol. 90. — P. 421—429.

12. Crater D.D. et al. Asthma hospitalization trends in Charleston, South Carolina, 1956 to 1997: twenty-fold increase among black children during a 30-year period // Pediatrics. — 2001. — Vol. 108. — P. E97.

13. Di Rienzo A., Hudson R.R. An evolutionary framework for common diseases: the ancestral-susceptibility model // Trends Genet. — 2005. — Vol. 21, №11. — P. 596—601.

14. Freidin M.B., Rudko A.A., Kolokolova O.V., Strelis A.K., Puzyrev V.P. Association between the 1188 A/C polymorphism in the human IL12B gene and Th1-mediated infectious diseases // International journal of immunogenetics. — 2006. — Vol. 33. — P. 231—232.

15. Gibson G. Decanalization and the origin of complex disease // Nature Review Genetics. — 2009. — Vol. 10, №2. — P. 134—140.

16. Godfrey R.C. Asthma and IgE levels in rural and urban communities of The Gambia // Clinical & Experimental Allergy. — 1975. — Vol. 5. — P. 201—207.

17. Hancock A.M., Witonsky D.B., Alkorta-Aranburu G. et al. Adaptations to climat-mediated selective pressures in humans // PLoS Genetics. — 2011. — Vol. 7, №4. — e1001375. doi:10.1371/journal.pgen.1001375

18. Hughes R.G. Environmental influences on helminthiasis and nutritional status among Pacific schoolchildren // Int. J. Environ. Health Res. — 2004. — Vol. 14. — P. 163—177.

19. Iwanaga T. et al. Polymorphism of the mast cell chymase gene (CMA1) promoter region: lack of association with asthma but association with serum total immunoglobulin E levels in adult atopic dermatitis // Clin. Exp. Allergy. — 2004. — Vol. 34. — P. 1037—1042.

20. Izuhara K., Yanagihara Y., Hamasaki N., Shirakawa T., Hopkin J.M. Atopy and the human IL-4 receptor alpha chain // J. Allergy Clin. Immunol. — 2000. — Vol. 106. — P. S65—71.

21. Jobling M.A., Hurles M., Tyler-Smith C. Human Evolutionary Genetics: Origins, Peoples and Diseases. — New York: Garland Science, 2004. — 523 p.

22. Joseph C.L., Ownby D.R., Peterson E.L., Johnson C.C. Racial differences in physiologic parameters related to asthma among middle-class children // Chest. — 2000. — Vol. 117. — P. 1336—1344.

23. Khoo S.K. et al. Associations of the IL12B promoter polymorphism in longitudinal data from asthmatic patients 7 to 42 years of age // Journal of Allergy & Clinical Immunology. — 2004. — Vol. 113. — P. 475—481.

24. Kim Y.S. et al. Uteroglobin gene polymorphisms affect the progression of immunoglobulin A nephropathy by modulating the level of uteroglobin expression // *Pharmacogenetics*. — 2001. — Vol. 11. — P. 299–305.
25. Laing I.A. et al. A polymorphism of the CC16 gene is associated with an increased risk of asthma // *Journal of Medical Genetics*. — 1998. — Vol. 35. — P. 463–467.
26. Lappalainen T., Salmela E., Andersen P.M. et al. Genomic landscape of positive natural selection in Northern European populations // *European Journal of Human Genetics*. — 2010. — Vol. 18. — P. 471–478.
27. Le Souef P.N., Goldblatt J., Lynch N.R. Evolutionary adaptation of inflammatory immune responses in human beings // *Lancet*. — 2000. — Vol. 356. — P. 242–244.
28. LeVan T.D. et al. A common single nucleotide polymorphism in the CD14 promoter decreases the affinity of Sp protein binding and enhances transcriptional activity // *Journal of Immunology*. — 2001. — Vol. 167. — P. 5838–5844.
29. Litonjua A.A., Gong L., Duan Q.L., Shin J., Moore M.J., Weiss S.T., Johnson J.A., Klein T.E., Altman R.B. Very important pharmacogene summary ADRB2 // *Pharmacogenet Genomics*. — 2010 P. — Vol. 1. — P. 64–69.
30. Mantil G. et al. Human Clara cell 10-kDa protein is the counterpart of rabbit uteroglobin // *J. Biol. Chem.* — 1993. — Vol. 268. — P. 20343–20351.
31. McGrath J.J., Hannan A.J., Gibson G. Decanalization, brain development and risk of schizophrenia // *Transl. Psychiatry*. — 2011. — Vol. 1. — e14.
32. McKnight T.L., Hess D. *Climate Zones and Types. Physical Geography: A Landscape Appreciation*. — Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall. — 242 p.
33. Mitsuyasu H. et al. Cutting edge: dominant effect of Ile50Val variant of the human IL-4 receptor alpha-chain in IgE synthesis // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 162. — P. 1227–1231.
34. Neel J.V. Diabetes Mellitus: A «Thrifty» Genotype Rendered Detrimental by «Progress»? // *Am. J. Hum. Genet.* — 1962. — Vol. 14 №4. — P. 353–362
35. Neel J.V. The «thrifty genotype» in 1998 // *Nutr. Rev.* — 1999. — Vol. 57. — P. S2–9.
36. O'Donnell A.R., Toelle B.G., Marks G.B., Hayden C.M., Laing I.A., Peat J.K., Goldblatt J., Le Souef P.N. Age-specific relationship between CD14 and atopy in a cohort assessed from age 8 to 25 years // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 169. — P. 615–622.
37. Paramesh H. Epidemiology of asthma in India // *Indian J. Pediatr.* — 2002. — Vol. 69. — P. 309–312.
38. Peel M.C., Finlayson B.L., McMahon T.A. Updated world map of the Koeppen-Geiger climate classification // *Hydrol. Earth Syst. Sci.* — 2007. — Vol. 11. — P. 1633–1644.
39. Ramsay C.E., Hayden C.M., Tiller K.J. et al. Association of polymorphisms in the  $\alpha 2$ -adrenoreceptor gene with higher levels of parasitic infection // *Human Genet.* — 1999. — Vol. 104. — P. 269–274.
40. Sabeti P.C., Schaffner S.F., Fry B. et al. Positive natural selection in the human lineage // *Science*. — 2006. — Vol. 312. — P. 1614–1620.
41. Scharloo J. Canalization: genetic and developmental aspects // *Annual Review of Ecology and Systematics*. — 1991. — Vol. 22. — P. 65–93.
42. Siegal P., Bergman J. Waddington's canalization revisited: developmental stability and evolution // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2002. — Vol. 99, №16. — P. 10528–10532.
43. Von Behren J., Kreutzer R., Smith D. Asthma hospitalization trends in California, 1983–1996 // *J. Asthma*. — 1999. — Vol. 36. — P. 575–582.
44. Waddington C.H. Canalization of development and the inheritance of acquired characters // *Nature*. — 1942. — Vol. 150. — P. 63–65.
45. Weidinger S. et al. Association study of mast cell chymase polymorphisms with atopy // *Allergy*. — 2005. — Vol. 60. — P. 1256–1261.
46. WHO Expert Committee. Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. — World Health Organ Tech Rep Ser. 2002. — 912 p.
47. Wiertsema S.P. et al. Association of CD14 promoter polymorphism with otitis media and pneumococcal vaccine responses // *Clin. Vaccine Immunol.* — 2006. — Vol. 13. — P. 892–897.

### Decanalization of immune response during the dispersion of modern humans: the relationships of genetic diversity in immune system genes and climatic and geographic factors

Stepanov V.A.<sup>1</sup>, Candelaria P.<sup>2</sup>, Khoo S.<sup>2</sup>, Zhang G.<sup>2</sup>, Trifonova E.A.<sup>1</sup>, Simonova K.V.<sup>1</sup>, Bocharova A.V.<sup>1</sup>, Laing I.A.<sup>2</sup>, Hayden C.<sup>2</sup>, Backer V.<sup>3</sup>, Bjerregaard P.<sup>3</sup>, Lynch N.<sup>4</sup>, Hage I.<sup>4</sup>, Musk A.W.<sup>5</sup>, Bittles A.<sup>6</sup>, Goldblatt J.<sup>2</sup>, Le Souef P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Research Institute for Medical Genetics SB RAMS, Nab. Ushayky 10, 634050 Tomsk, Russia, e-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru

<sup>2</sup> — School of Paediatrics and Child Health, University of Western Australia, 6009 Perth, Australia

<sup>3</sup> — Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 Copenhagen NV, Denmark

<sup>4</sup> — Instituto de Biomedicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

<sup>5</sup> — Department of Respiratory Medicine, Sir Charles Gairdner Hospital, Perth, Australia

<sup>6</sup> — Centre for Comparative Genomics, Murdoch University South Street, 6150 Perth, Australia

Allele frequencies of seven genes contributing to cellular immune response to parasitic infections, polarization of immune response to Th2 type and associated with atopic and allergic phenotypes was studied in 15 World populations. Selection of genes and populations under study was based on the hypothesis of a shift in preferential immune response balance from Th2 to Th1 type during migration of modern humans from equatorial Africa to moderate and arctic climate regions. It is suggested that this shift was due to natural selection process of adaptation of populations to a new environment. We found the systematic change in frequencies of alleles involved in immune response and inflammatory reactions during the dispersion of human population from Africa. These changes may contribute to changes in a structure of common diseases and be explained by the hypothesis of canalization/decanalization of genotype-environment relationships occurring under the pressure of natural selection.

**Key words:** natural selection, genetic diversity, immune system, human populations, decanalization hypothesis