

УДК 575:599.9

ЭВОЛЮЦИОННО-ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА

© 2011 г. В. П. Пузырев^{1,2}, А. Н. Кучер¹

¹Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт медицинской генетики Сибирского отделения РАН, Томск 634050

e-mail: valery.puzyrev@medgenetics.ru

²Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра медицинской генетики, Томск 634050

Поступила в редакцию 14.04.2011 г.

Представлен обзор научных публикаций, в которых вопросы патогенетики многофакторных заболеваний (МФЗ) рассматриваются с эволюционной и онтогенетической точек зрения. Анализируются некоторые концепции (“экономных генотипов и фенотипов”, “дрейфующих генов” деканализации), объясняющие значение эволюционных процессов в формировании генетической архитектуры хронических болезней человека. Приводятся данные о роли естественного отбора и генетического дрейфа в формировании наследственного разнообразия по генам подверженности хроническим болезням многофакторной природы. Рассматривается современная концепция “онтогенеза болезни” (соматический мозаицизм, потеря гетерозиготности, парадоминантное наследование, эпигенетическая вариабельность). Обосновывается, что эволюционный и онтогенетический подходы анализа геномных и других “-омных” данных составляют в настоящее время основу для понимания биологии болезней.

Недавно, с позиций сегодняшнего дня, эксперты Национального Института исследований генома человека (США) выделили пять этапов на пути от геномики до использования ее достижений в практической медицине (“от нуклеотидных оснований к постели больного”), которые, следуя друг за другом, перекрываются между собой [1]: каталогизация структуры генома человека (1-й этап – 1990–2003 гг.); познание биологии генома (2-й этап – 2004–2010 гг.) как основы для понимания биологии болезни (3-й этап – 2011–2020 гг.), а затем – становление такой медицинской науки (4-й этап – после 2020 г.), которая способна будет существенно улучшить эффективность здравоохранения (5-й этап). Одним из важных направлений для понимания биологии генома и биологии болезней, по мнению экспертов, является эволюционный контекст рассмотрения достижений геномики, протеомики и других “омик”.

Важность эволюционного подхода к проблеме болезни и здоровья активно обсуждается [2, 3]. Высоко оценивается вклад отечественных ученых (А.Н. Северцова, И.И. Шмальгаузена, Н.В. Тимофеева-Ресовского) в развитие эволюционной теории, который вновь анализировался в связи с формированием новой области исследования – биологии эволюционного развития, кратко обозначаемой “EvoDevo” (“evolutionary developmental biology”) [4].

Значение эволюционной теории для медицины было предметом исследования отечественных генетиков следующего поколения, среди которых – Ю.П. Алтухов. В его работах была обоснована концепция “адаптивного оптимума генетического разнообразия”, а также важность восприятия организма “как развивающуюся иерархическую систему популяций клеток и генов, взаимодействующих неслучайным образом”, сформулировано представление о “единстве эволюционного и онтогенетического процессов” [5, 6]. Эти аспекты, на наш взгляд, важны для понимания биологии генома человека и закономерностей формирования “предрасполагающих геномов” к болезням или устойчивости к ним. О некоторых итогах исследований в этих направлениях – настоящий обзор.

ЭВОЛЮЦИОННЫЕ МОДЕЛИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ АРХИТЕКТУРЫ МНОГОФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Под генетической архитектурой многофакторных заболеваний (МФЗ) понимают число генетических полиморфизмов, которые оказывают влияние на риск МФЗ, распределение их аллельных частот и силу эффектов, а также генетическую манеру их поведения (аддитивность, доминантность и/или эпистаз, плейотропия) [7]. Эволюционно-генетический анализ факторов популяционной

Таблица 1. Зависимость аналитических подходов от распространенности генетических вариантов генов подверженности МФЗ [8]

Тип класса	Частота минорного аллеля	Использование для анализа
Очень распространенный	Между 5–50%	Подлежит ассоциативному анализу с использованием текущих методов ассоциаций полногеномного анализа
Незначительно распространенный	Между 1–5%	Подлежит ассоциативному анализу с использованием вариантов, каталогизированных в проекте “1000 геномов”
Редкий (но не частный)	Менее 1%, но все еще полиморфный в одной или более популяциях	Подлежит ресеквенированию при крайних значениях фенотипов, а также исследованию косегрегации в семьях
Частный	Ограничен пробандами и близкими родственниками	Трудно анализировать, кроме как через косегрегацию в семьях. Поскольку доказательства сцепления (по определению) будут скромными, открытие будет ограничено самыми распознаваемыми вариантами

динамики (мутации, генетический дрейф, естественный отбор), потенциально могущих оказывать влияние на генетическую структуру подверженности (генетическую архитектуру) МФЗ, дает лучшее представление о числе и частоте предрасполагающих аллелей, помогая определиться с оптимальной стратегией идентификации таких аллелей. Зависимость аналитических подходов от распространенности генетических вариантов генов подверженности МФЗ иллюстрируется данными, приведенными в табл. 1. Следует добавить, что стратегии идентификации генов подверженности зависят не только от соотношения частых и редких вариантов, присутствующих в популяции, но и от того, расположены ли эти варианты в немногих локусах (олигогены) или в большом числе локусов (полигены).

Такие МФЗ, как заболевания сердца, диабет, рак и другие, начинающиеся в позднем возрасте, обычно более распространены в пострепродуктивном периоде. Это означает, что они могут быть менее подвержены давлению отбора. Сложно наследуемые признаки и болезни, проявляющиеся в позднем периоде онтогенеза, оказываются более чувствительными к изменениям окружающей среды в связи с накоплением нарушений в гомеостатических системах, но они имеют более высокий уровень генетической изменчивости по сравнению с признаками, которые напрямую влияют на репродуктивный успех [9]. Точные механизмы, поддерживающие генетическую изменчивость таких признаков, плохо изучены, но выделяют три основных группы [10, 11].

Во-первых, варианты, которые “вредны” как в начале жизни, так и позднее и, как следствие, эффективно “отслеживаются” естественным отбо-

ром, определяя их низкую частоту в популяции. Во-вторых, варианты, которые селективно нейтральны в начале жизни, но в позднем возрасте имеют отрицательный эффект, означая, что они слабо подвержены отбору и могут иметь высокую популяционную частоту. В-третьих, варианты, которые предпочтительны в начале жизни, но “вредны” позже и поддерживаются отбором на промежуточном уровне частоты. Эти теоретические рассуждения о механизмах поддержания архитектуры генетической изменчивости нашли отражение в гипотезах (эволюционных моделях) о биологической основе заболеваний, начинающихся в пострепродуктивном периоде онтогенеза человека. Среди них гипотезы: CD/CV – широко распространенная болезнь (CD – common disease)/распространенный вариант гена (CV – common variant), модель “мутационной аккумуляции” (МА) и “антагонистической плейотропии” (АП), гипотезы CD/RA – широко распространенная болезнь/редкий аллель (RA – rare allele) и CD/FV – широко распространенная болезнь/фиксированный вариант (FV – fixed variant). Они достаточно детально прокомментированы в научной литературе [9, 10, 12].

Однако по-прежнему сохраняется необходимость верификации данных моделей генетической изменчивости и проверки альтернативных гипотез. В отношении генетической изменчивости для менделевских форм патологии ясно, что каждая мутация редка; мутационное разнообразие в каждом локусе высоко; каждая мутация необходима и достаточна для формирования болезненного фенотипа. Для МФЗ генетическая модель постулирует, что “пораженные” индивидуумы – это те, которые находятся за пределами некоторого биологического

Таблица 2. Болезни человека, рассматриваемые с точки зрения эволюционных перспектив [13]

Болезнь/состояние	Гипотезы
Серповидно-клеточная анемия (СКА)	У индивидов, гомозиготных по мутации СКА, развивается болезнь, но гетерозиготные индивиды более устойчивы к малярии, что поддерживает высокую частоту мутантного аллеля в популяции
Сахарный диабет	Механизмы хранения и утилизации пищи, которые были оптимальными и поддерживались отбором в примитивных популяциях охотников/собирателей, в современную эру избытка продуктов оказались “вредными”. Концепция “экономных генотипов”
Пищевой дефицит	В ходе эволюции люди утратили способность к синтезу некоторых жизненно важных веществ (например, витаминов) и теперь существенно зависят от получения их из средовых источников.
Гипертензия	<p>Ответная реакция на потенциально опасные стимулы по принципу “все или ничего”, поддерживаемая отбором в примитивных популяциях человека, запускала физиологические механизмы, потенциально “вредные” в современном обществе</p> <p>Эволюционно оптимальная координация или синхронизация роста и кровоснабжения органов-мишеней во время постнатального развития нарушается из-за современной склонности к переяданию</p>
СПИД	Вирус иммунодефицита человека, вызывающий СПИД, произошел от вирусов, которые поражали другие виды, но в дальнейшем сформировались механизмы быстрого его мутирования, особенно в направлении формирования устойчивости к лекарственным препаратам или избегания контроля со стороны иммунной системы
Рак	Механизмы репарации ДНК и иммунного контроля, в норме контролирующее состояние клетки, в современном урбанизированном обществе становятся враждебными при стимулировании токсинами, диетами и т.д.
Миопия	Слабое зрение приводит к значительной селективной дизадаптации, однако, изобретение современных корректирующих линз сделало возможным сохранение генетических вариантов, предрасполагающих к миопии, что и привело к общему ослаблению зрения у человека
Неблагоприятная реакция на лекарства	Гены метаболизма лекарственных препаратов играют важную роль в утилизации всех ксенобиотиков или чужеродных веществ в организме человека и образовались в результате коэволюционных процессов между растениями и животными, что привело к синтезу огромного разнообразия чужеродных соединений
Устойчивость к противотуберкулезным препаратам	Антибиотики, используемые для борьбы с возбудителем туберкулеза, фактически способствовали эволюции патогена, в результате чего появились “ускользающие мутанты”, которые не чувствительны к современным антибиотикам
Астма	Первобытный аграрный стиль жизни способствовал формированию таких функциональных особенностей легких, которые могли реагировать и противостоять плесени и дрожжевым грибкам; в современной урбанизированной среде обитания, содержащей в воздухе множество веществ и респираторных раздражителей (поллютанты), эти особенности оказались “гиперреактивными”

порога риска, являются носителями большого числа “патологических” генов, которые сложно взаимодействуют друг с другом и с факторами внешней среды. И такая модель не объясняет существующую фенотипическую изменчивость болезней мультифакториальной природы. Более того, стремительно накапливающиеся новые данные (неаддитивность во взаимодействии генов, проблема “недостающей наследственности” – “missing heritability”, участие эпигенетических механизмов), которые также указывают на важность эволюционного контекста в рассмотрении генетической изменчивости в популяциях человека.

ЭВОЛЮЦИОННАЯ МЕДИЦИНА: ЕСТЕСТВЕННЫЙ ОТБОР И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ДРЕЙФ

В эволюционной медицине болезнь рассматривается как результат конфликта между произошедшей в прошлом селекцией генов и требованиями сегодняшнего дня, неспособности наших генов “соответствовать” современному стилю жизни. С этих позиций проведен анализ немалого числа болезней человека (см. табл. 2). Одна из первых гипотез этого направления связана с объяснением роста численности людей в современных популяциях с избыточным весом и сахарным

диабетом — гипотеза так называемых “экономных генов” [14]. Автор гипотезы предположил, что высокое распространение этих болезней у современного человека является результатом положительного отбора аллелей, которые дают возможность “запасать” углеводы в виде жира, что благоприятно для выживания человека во время голода. Такая экономность, предположительно, стала “вредной” в наше время, так как отложение запасов при бесконечных поступлении высококалорийной еды ведет к ожирению и инсулинорезистентности. Об официальной приемлемости и сохраняющейся популярности концепции “экономных генов” в развитии ожирения и диабета свидетельствует перепечатка, спустя почти 40 лет, этой статьи Джими Нила [14] в “Бюллетене ВОЗ” (1999. Т. 77. С. 694–703). В статье автора есть раздел — “Некоторые евристические размышления”, в котором высказывается суждение о том, что в существующих во многих частях света условиях сезонных флюктуаций доступности еды “имеет смысл сохранить диабетический генотип в интересах человечества”, т.е. евристический подход к управлению набором генов предпочитается рекомендациям по образу жизни, воспитанию и формированию диетических привычек и прочее. Кстати, сам Нил, основываясь на своем опыте работы с племенами в Южной Африке, признал в конце 1980-х, что гипотеза была неверной, и “данные, на которых она была основана, в настоящее время в значительной степени разрушены” [15]. Однако спустя десятилетие он констатирует, что гипотеза “экономных генотипов”, рассмотренная в отношении сочетания сахарного диабета (СД2), эссенциальной гипертензии и ожирения, войдет в 21 век как “синдром нарушенного генетического гомеостаза” [16].

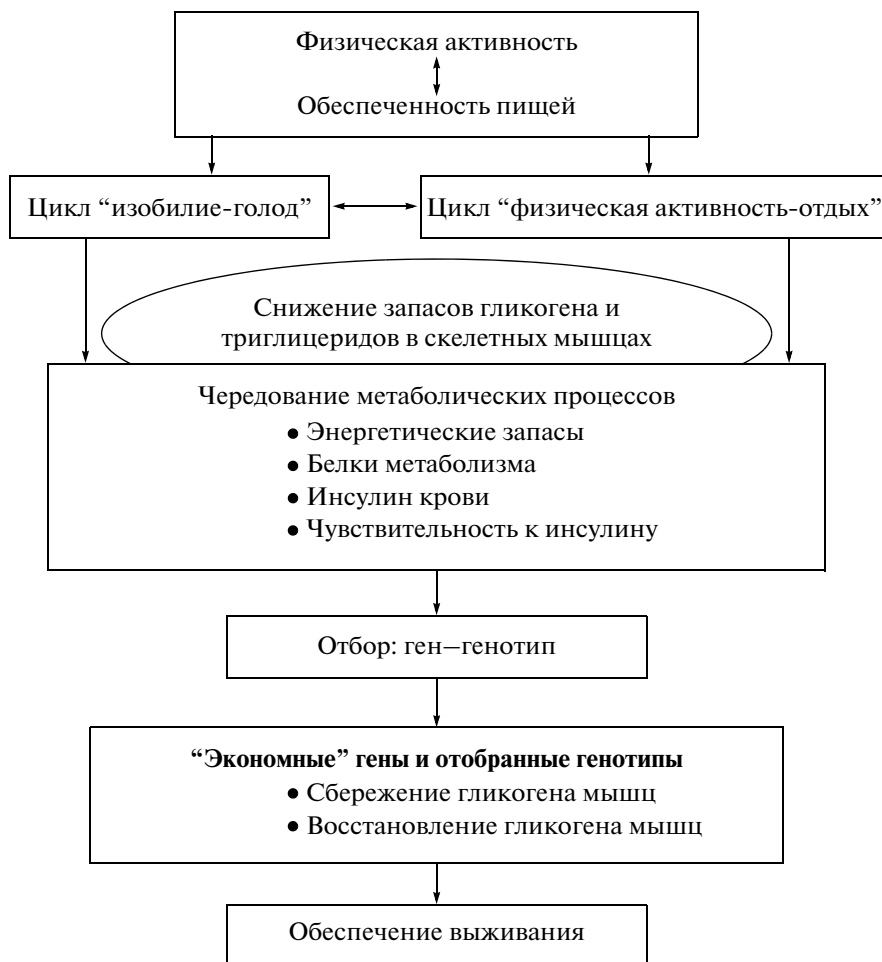
Новое представление ниловской точки зрения просматривается в гипотезе М. Chakravarty и F. Booth [17]. В ней утверждается, что у древних охотников-собирателей были периоды переизбытка и голода, чередующиеся обязательными периодами физической активности и отдыха. Более тысячелетия назад у *Homo sapiens*, как утверждают авторы, сформировались метаболические пути, которые подстраиваются для поддержания и согласования циклов “переизбыток — голод” и “физическая активность — отдых”. У современного человека иное сочетание — постоянный избыток пищи и отсутствие физической активности, а это вступает в противоречие с эволюционно запрограммированными биохимическими циклами. Аннулирование цикличности определенных метаболических процессов в конечном итоге приводит к метаболическим расстройствам — ожирению и СД2 (рисунки).

В отношении гипотезы “экономных генов” высказываются и критические замечания. Так, один из контраргументов состоит в следующем

[18]: периоды голода настолько сильного, чтобы значительно повысить смертность, случаются лишь один раз в ряду нескольких поколений. Смертность в эпоху неолита была скорее связана с инфекционными заболеваниями, чем с массой тела. При этом смертность высока, главным образом, у малых детей и стариков. Следовательно, отбор в пользу “экономных” аллелей будет крайне небольшим и несущественным для распространения этих аллелей. Кстати, одно из самых высоких значений коэффициента отбора для человека, дающих адаптивное преимущество в 5–10%, известно только в отношении способности усваивать молочные продукты, обусловленной неизменной экспрессией генов *LCT* и *MCM6* [19, 20]. Гипотеза “экономных генов” в отношении СД2 и ожирения не находит поддержки при анализе результатов геномных исследований этих болезней. Недавно было показано, что гаплотип гена транскрипционного фактора *TCFL2* объясняет 20% риска СД2 у европейцев и африканцев, однако рискованный аллель ассоциирован не с избыточной, а с пониженной массой тела у диабетиков [21].

J. Speakman [18] подсчитал, что если бы “экономные” гены, лежащие в основе ожирения, эволюционно выгодного, находились под действием такого длительного отбора, то мы бы все унаследовали эти гены, страдая ожирением. Этого не наблюдается. Следовательно, ожирение должно быть либо под действием балансирующего отбора, либо эти аллели генов распространяются посредством других процессов. Таким альтернативным процессом, по его мнению, является дрейф генов: мутантные аллели, о которых идет речь, не находятся под действием отбора и селективно нейтральны. Гены эти обозначены “дрейфующими генами”, а тех, кто унаследовал предрасположенность к болезни, назвал “неудачниками в генетической лотерее” [18]. “Все эволюционисты согласны в том, что генетический дрейф не может объяснить адаптивную эволюцию. Но не вся эволюция адаптивна” [22].

В каждой из перечисленных выше гипотез развития хронических болезней человека просматривается очевидная генетическая компонента, хотя и по-разному включенная в механизмы болезни. Особенное место среди “экономных” гипотез занимает гипотеза “экономного фенотипа” [23], в которой предполагается ведущее участие окружающей среды в развитии и росте эмбриона, определяющее в итоге патологию взрослого. В отношении СД2 гипотеза предполагает следующую цепь событий. Низкий вес при рождении может сохраниться таковым в первый год жизни, что обусловлено разными факторами нутриентного окружения (питание матери, ее гормональный статус во время беременности, развитие плаценты). Эмбрион адаптируется к своему окружению, становится нутриентно “экономным”, у него



Схематическое представление предполагаемой взаимосвязи циклов физической активности и метаболических процессов, которые определяют "экономные" гены и генотипы.

уменьшается масса клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, замедляется рост. Формируется такой гормональный и метаболический статус эмбриона, который во взрослой жизни оказывается неадекватным, порой "вредным", в условиях нормального и достаточного питания. Низкая секреция инсулина и инсулинорезистентность становятся основой развития СД2, ожирения, а нередко способствуют формированию их сочетания с артериальной гипертензией и коронарной болезнью.

G. Gibson [24] предложил концепцию "деканализации" как особого класса генотип-средового взаимодействия ("буферности"), объясняющего происхождение некоторых МФЗ (СД2, иммунные расстройства, психические заболевания) и рост их в современных популяциях. Концепция включает три ключевых понятия: стабилизирующий отбор, скрытая (cryptic) генетическая изменчивость и драматичность культуральных изменений.

Миллионы лет действия стабилизирующего отбора обеспечили по важным физиологическим функциям (метаболизм глюкозы, иммунореактивность, когнитивные характеристики) не просто оптимальный их средний уровень, а достаточно сильную устойчивость (буферность, канализацию). В этом авторы концепции, как сами признаются, следуют за И.И. Шмальгаузенем и К. Уоддингтоном [25]: популяция канализирована, если вокруг оптимального фенотипа кластеризуется большинство индивидуумов из данной популяции. На процесс деканализации популяции указывает изменение популяционного риска по исследуемому заболеванию – он должен увеличиться с частот от менее 1% в предковых популяциях до 10% в современном обществе. Главный источник подверженности к хронической болезни – скрытая генетическая изменчивость, которая обнаруживается, высвобождается и нелинейно взаимодействует с резко изменившимися за последние 100 лет факторами среды (диета, табакокурение, поллютанты, стресс).

ГЕНОМНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ ЕСТЕСТВЕННОГО ОТБОРА

Известное число генов, подверженных отбору в популяциях человека, превышает 2 тыс., однако как число таких генов, так и их спектр различаются по данным разных авторов, а степень их перекрывания невелика и не превышает 1/3 [26]. Такая ситуация может быть следствием использования различных статистических методов (F_{st} -статистика; LD-тест; тест Таджимы (D); сравнение соотношения несинонимичных и синонимичных замен (d_N/d_S) и др.) и методических подходов для оценки действия отбора (например, сравнение генетического разнообразия между популяциями человека или между человеком и шимпанзе) [26]. В зависимости от избранных аналитических подходов спектры выявленных разными исследователями генов, подверженных отбору, могут маркировать разные этапы эволюции человека – от периода дивергенции видов до сегодняшнего дня.

Среди 50 генов, для которых показаны строгие эффекты отбора как на раннем этапе эволюции человека (показано при сравнении SNP между человеком и шимпанзе), так и для современных популяций, зарегистрированы гены, участвующие в регуляции следующих биологических процессов: “обоняние” (*OR2W1*, *OR511*, *OR2B2*, *C20orf185*); взаимодействие “хозяин–патоген” (*CMRF35H*, *CD72*, *PTCRA*, *APOBEC3F*, *GZMH*); сперматогенез (*USP26*, *C15orf2*, *PEPP-2*, *TCP11*, *HYAL3*, *TSARG1*), онкогенез (*HUAL3*, *DFFA*, *PEPP-2*, *C16orf3*, *MMP26*, *FLJ32965*), апоптоз (*PPP1R15A*, *HSJ001348*, *TSARG1*, *GZMH*) [27]. В исследовании J.M. Akey et al. [28] к кандидатным для отбора отнесены 174 гена; для 156 из них установлен очень высокий уровень значений F_{st} (критерий включения: по аутосомным генам как минимум для 1 SNP $F_{st} \geq 0.45$, для локализованных в X-хромосоме $F_{st} \geq 0.45$); для 18 – наоборот, показатели F_{st} были крайне низки (критерий включения: 2 SNP в гене с $F_{st} = 0$ и 1 SNP с $F_{st} \leq 0.005$). Продукты этих генов выполняют различные функции (ферменты, сигналы трансдукции, регуляторы транскрипции и др.) и вовлечены в разнообразные биологические процессы (межклеточные взаимодействия, клеточный рост, транскрипция, транспорт, процессы развития и др.). Еще в одном исследовании [29] приводятся 112 генов с очевидными эффектами отбора, которые отнесены к следующим функциональным категориям: репродукция – 7%; взаимодействие “хозяин–патоген” – 10%; клеточный цикл – 13%; метаболизм белков – 15%; функционирование нейронов – 17%; метаболизм ДНК (включая предполагаемые транскрипционные факторы) – 21%. Как эти данные, так и данные других исследований [30,

31] свидетельствуют о том, что многие геномные регионы подвержены естественному отбору.

Несмотря на определенную несогласованность информации о генах, испытывающих действие отбора по данным разных авторов, важным представляется тот факт, что для некоторых из них (8.0–19.7% от числа таких генов [28, 29]) установлены в GWAS значимые ассоциации с патологическими состояниями и признаками (табл. 3). Доказанными считаются эффекты отбора на распространенность генетических вариантов ряда других генов-кандидатов многофакторных заболеваний: *ACE*, *AGT*, *CYP3A5*, *GNB3*, *GRK4*, *SCG2* (участвуют в регуляции уровня артериального давления); *APOE*, *LDLR*, *PCSK9*, *SCARB1*, *ANGPTL4* (метаболизм липидов); *CAPN10*, *TCF7L2* (энергетический метаболизм); *F7*, *F9* (свертываемость крови); *IL4*, *IL4RA*, *IL13*, *IL1A*, *MMP3* (воспаление) [10].

Народонаселение мира характеризуется высокой генетической гетерогенностью по частотам SNP генов-кандидатов широко распространенных заболеваний [10, 33]. По частотам аллелей 621 локуса, гены которых при GWAS показали ассоциации со сложными наследуемыми заболеваниями человека и признаками (26 заболеваний и признаков), в некоторых случаях регистрируются 10-кратные и более межпопуляционные различия (например, по частотам аллелей генов, контролирующих уровень липидов). Значения генной дифференциации по изученным полиморфизмам варьируют в широких пределах как для разных групп патологий (от $F_{st} = 0.067$ для “синдрома дефицита внимания/гиперреактивности” до $F_{st} = 0.164$ для “заболеваний сердечно-сосудистой системы”), так и для различных SNP в пределах одной патологии/признака (например, для SNP, ассоциированных с ростом $F_{st} = 0.008–0.504$; с уровнем липидов – $F_{st} = 0.006–0.520$) [33]. При этом сходство в частотах аллелей значительно ниже между популяциями, локализованными в разных частях света (как было показано на примере Южной Азии, Европы, Африки), чем в пределах этих географических регионов. Такая согласованность в варьировании частот аллелей в пределах географически близких групп популяций может отражать эффекты стабилизирующего отбора.

Доказательства действия отбора на формирование генетического разнообразия были получены по генам-кандидатам заболеваний сердечно-сосудистой системы, задействованным в функционировании шести биологических процессов: апоптоз, кровообращение и газообмен, гомеостаз, иммунный ответ, метаболизм липидов [34]. Несмотря на то, что статистически значимо более высокие величины F_{st} , по сравнению с “нейтральным” распределением, были показаны для относительно малой доли SNP (1.05–2.09%), число генов, вовлеченных в различные биологические

Таблица 3. SNP в генах подверженности МФЗ в эволюционном контексте [28 , 29, 32]

Ген	SNP ID	Патология/признак	P ($-\log_{10}$)
<i>IL12RB2</i>	rs3790564	Первичный билиарный цирроз печени	11.1
	rs3790567	Первичный билиарный цирроз печени	10.5–11.1
<i>APOB</i>	rs693	Холестерин в составе липопротеидов низкой плотности	10.5–16.4–21.0*
		Общий холестерин	22.0
<i>LPP</i>	rs1464510	Глютеновая болезнь	8.3–39.5*
		Витилиго	11.0
<i>RNLS</i>	rs10509540	Сахарный диабет 1-го типа	28.0
<i>FTO</i>	rs6499640	Индекс массы тела	12.4
		Вес	13.2
	rs1421085	Ожирение	28.0
	rs1558902	Окружность талии	18.3
		Ожирение (экстремальное)	12.2
	rs8050136	Сахарный диабет 2-го типа	5.2–12.0–13.2–16.7*
		Индекс массы тела	47
		Вес	35.3
	rs9939609	Индекс массы тела	50.4
	rs9941349	Ожирение (экстремальное)	11.2
<i>NT5C2</i>	rs11191548	Систолическое давление	23.2
<i>TYR</i>	rs1393350	Меланома	13.7
<i>PIGU</i>	rs910873	Меланома	15.0

* Оценки, полученные в репликативных исследованиях.

Таблица 4. Число вовлеченных в различные биологические процессы генов с высокими показателями F_{st} (из [34])

Биологические процессы (число генов)	Сравниваемые расы			Суммарно
	негроиды–евро- пеоиды	негроиды–монго- лоиды	европеоиды–мон- голоиды	
Апоптоз (147)	20 (13.6%)	32 (21.8%)	17 (11.6%)	46 (31.3%)
Кровообращение и газооб- мен (13)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	0 (0%)	2 (15.4%)
Свертываемость крови (40)	7 (17.5%)	6 (15.0%)	5 (12.5%)	9 (22.5%)
Иммунный ответ (151)	20 (13.2%)	19 (12.6%)	10 (6.6%)	35 (23.2%)
Метаболизм липидов (53)	11 (20.8%)	9 (17.0%)	5 (9.4%)	18 (34.0%)
Суммарно (364)	51 (14.0%)	63 (17.3%)	32 (8.8%)	110 (30.2%)

процессы (за исключением, определяющих го-
меостаз), для которых значения этого показателя
по крайней мере по одному SNP были выше зна-
чений при “нейтральном” распределении, было
существенно (табл. 4). При этом доля генов, по

которым установлены высокие значения коэф-
фициента генной дифференциации, различалась
для разных пар сравниваемых рас. Например,
между негроидами и монголоидами более высо-
кие значения F_{st} установлены для большей доли

Таблица 5. Гены, подверженные отбору в популяциях человека, и предполагаемые селективные факторы

Ген (SNP)	Предполагаемый фактор отбора	Фенотип (болезнь/признак)	Источник
<i>CYP3A5</i> (*1/*3)	Климат (солевой обмен)	Гипертония, преэклампсия	[36]
<i>AGT</i> (M235T)	То же	Гипертония, преэклампсия	[36]
<i>LEPR</i> (R109K)	Климат (устойчивость к холоду)	Нарушение метаболизма	[37]
<i>FABP2</i> (A54T)	То же	Нарушение метаболизма	[37]
<i>GNB3</i> (C825T)	»	Артериальное давление	[38]
<i>FADS2</i> (rs174570)	Экология	Метаболизм липидов	[39]
<i>TNXB</i> (rs2269426)	Диета (мясо-молочные продукты)	Количество эозинофилов	[39]
<i>ZCQN1</i> (rs2722425)	Диета (клубни и корнеплоды)	Уровень глюкозы натощак	[39]
<i>KCNQ1</i> (rs2237892)	То же	Сахарный диабет 2 типа	[39]
<i>MTRR</i> (rs162036)	»	Метаболизм фолатов	[39]
<i>IL 4</i> (гаплотипы)	Неизвестный патоген	Астма	[40]

генов, регулирующих апоптоз, кровообращение и газообмен, чем при сравнении европеоидов с негроидами и монголоидами. Одним из объяснений этого факта, по мнению авторов, может быть локальная адаптация. К числу генов с локальной адаптацией отнесены: при сравнении негроидов и европеоидов – гены иммунного ответа (*GRB2*, *IKBKB*), апоптоза (*ARHGGEFI*, *RIPKI*) и метаболизма липидов (*PMVK*); при сравнении негроидов и монголоидов – гены иммунного ответа (*GRB2*), апоптоза (*BCL2LI*) и метаболизма липидов (*PMVK*); при сравнении европеоидов и монголоидов – гены иммунного ответа и апоптоза (*IL4*, *IL6*) и свертывания крови (*F2*).

В выше приведенных исследованиях акцент был сделан в основном на SNP, локализованных в кодирующих участках генов. Однако отбор может влиять и на регуляторные участки генома. Высокие межэтнические различия по частотам аллельных вариантов в регуляторных участках могут определять специфические профили экспрессии генов, что было убедительно показано в исследовании R.S. Spielman et al. [35]. Так, статистически значимые различия в уровне экспрессии между европеоидными и монголоидными популяциями были зарегистрированы для 26.1% проанализированных генов (в том числе 35 генов, показавших наибольшие различия – $p = 6.32 \times 10^{-6}$ – 9.78×10^{-31}). Среди генов, с максимальными различиями по уровню экспрессии – *DPYSL2* ($p = 9.78 \times 10^{-31}$), *UGT2B17* ($p = 1.03 \times 10^{-18}$); *FCER2* ($p = 8.53 \times 10^{-15}$) (по данным генам более высокий уровень экспрессии регистрировался у европеоидов); *CTSS* ($p = 7.52 \times 10^{-18}$); *SLC2A5* ($p = 1.24 \times 10^{-18}$); *NFIL3* ($p = 5.85 \times 10^{-17}$); *DNAJB9* ($p = 9.11 \times 10^{-15}$) (выше у монголоидов). На основании данных по уровню экспрессии 1097 генов все обследованные индивиды практически со 100%-ной вероятностью кластеризуются в две группы – монголоиды и европеоиды. Авторы данного исследования показали, что 18–81% тотальной изменчивости уровня экс-

прессии генов определяется частотами SNP в данных популяциях. Например, различия в уровне экспрессии между двумя сравниваемыми группами по гену *UGT2B17* регистрировались при $p < 10.3 \times 10^{-18}$, частота аллеля А по rs3100645, ассоциированного с более высоким уровнем экспрессии, составила у европеоидов – 0.68, у монголоидов – 0.15 [35].

Поскольку уровень экспрессии в значительной степени определяется генетическими особенностями регуляторных факторов, изучение SNP в регуляторных участках генома также может пролить свет на объяснение различий в предрасположенности к патологическим состояниям в разных популяциях. В этой связи интересным представляется то, что уровень подразделенности популяций по SNP, локализованным в кодирующих участках ниже ($F_{st} = 0.107$), чем в интронах ($F_{st} = 0.118$) и других некодирующих участках генома ($F_{st} = 0.123$) [28], что может отражать более значимые эффекты отбора на регуляторные участки генома. В другом исследовании [29] было установлено, что 35% SNP с доказанными эффектами отбора локализованы на расстоянии, по крайней мере, 100 тпн от известных генов. При этом уровень генной дифференциации по отдельным SNP с различной локализацией может варьировать в широких пределах, например, как это было показано для полиморфных вариантов, ассоциированных с широко распространенными заболеваниями по данным GWAS [33].

Более сложным является установление специфических факторов среды, определяющих генетические особенности структуры генофондов конкретных популяций, но такие данные накапливаются (табл. 5). В недавнем исследовании А.М. Hancock et al. [39] выявили ряд SNP (среди которых преобладали SNP, локализованные в генах, и особенно несинонимичные), коррелирующих с экологическими параметрами, способом

ведения хозяйства (средства к существованию) и характером питания. Авторами приводятся также биологические объяснения установленным закономерностям связи генетических маркеров с изученными средовыми параметрами. Например, при анализе характера питания (диета) специфичными оказались SNP в генах, задействованных в метаболизме крахмала и сахарозы (*GAA*, *GBE1*, *GBA3*), биосинтезе фолатов (*MTRR*) для популяций, где главный компонент диеты — клубни и корнеплоды; *PLRP2* (гидролизует галактолипиды — главный компонент триглицеридов у растений) — при преобладании в питании злаков. Строгая ассоциация такого экологического параметра, как “полярный регион”, установлена для SNP, локализованных в генах, продукты которых вовлечены в энергетический метаболизм (*ME2*, *ME3*). Для ряда SNP, которые были ассоциированы с изученными экологическими параметрами и особенностями диеты, также показана высокозначимая связь с болезнями или патогенетически значимыми признаками при проведении полногеномных ассоциативных исследований. Так, rs17450, локализованный в гене *FADS2*, показал ассоциацию с экологическим регионом (влажные тропики — $p = 2.00 \times 10^{-5}$) и параметрами липидного обмена ($p = 2.00 \times 10^{-10} - 4.00 \times 10^{-13}$); для rs2237892 в гене *KCNQ1* установлена ассоциация с особенностями питания (главный компонент диеты — злаки; $p = 1.49 \times 10^{-4}$) и сахарным диабетом 1-го типа ($p = 1.70 \times 10^{-42}$) и др. [39].

Приспособленность индивидов и популяций определяется не отдельными генами (или аллельными вариантами) или блоками сцепленных генов, но и сочетанием генотипов по несцепленным локусам. Действию отбора могут подвергаться пары несцепленных, но совместно коэволюционирующих генов [41], неблагоприятные для конкретной популяции сочетания генотипов по ряду локусов. В конечном итоге отбор направлен на поддержание оптимального генетического разнообразия популяции [5]. Вне зависимости от используемых маркерных систем, оценки генетической дифференциации популяций человека по совокупности локусов показывают удивительную стабильность, и значения F_{st} редко превышают 0.15 [42, 43]. Важен и тот факт, что эффекты отбора могут быть разнонаправлены на разных этапах онтогенеза, как это было показано в отношении такого интегрального параметра, как индивидуальная гетерозиготность [44].

ОНТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЧЕЛОВЕКА

Хотя роль естественного отбора в эволюции организмов, в том числе в формировании наследственной предрасположенности к хроническим заболеваниям мультифакториальной природы у

человека, принимается, логическое распространение эволюционной идеи на возможное значение селективных процессов в пределах отдельных тканей и клеток организма в патогенезе этой категории болезней остается не столь очевидным и является предметом дискуссий. Поскольку речь идет о возможности в ходе индивидуальной жизни отбора соматических клеток, содержащих мутации, то проблема участия этого явления в патогенезе болезней обозначена как “онтогенез болезней” [45]. В любом варианте соматические мутации — это случайные события, однако, как справедливо еще раз заметил эволюционный биолог Ф. Айяла в своих недавних комментариях к эволюции и естественному отбору, случайность есть неотъемлемая часть эволюционного процесса [46].

Известно, что в онкологии превалирует мутационная концепция канцерогенеза: все опухоли — это мутантные фенотипы. Так, в соответствии с “двухударной гипотезой” канцерогенеза А. Кнудсена (1971), индивид, наследуя от одного из родителей мутацию (точковую или микроделецию) в опухолесупрессорном гене, в течение своей жизни приобретает дополнительно соматическую мутацию в нормальном аллеле этого же гена, что приводит к потере гетерозиготности (LOH — loss of heterozygosity), являющейся причиной полного отсутствия продукта опухолесупрессорного гена в клетке [47]. Возможно возникновение таких двух мутаций в одном локусе генома клетки и у индивидов, не несущих герминативных мутаций. По такому механизму формируются многие опухоли у человека (ретинобластома, рак легких, молочной железы, мочевого пузыря, печени, остеосаркома, опухоль Вильмса и другие).

Но мутационная составляющая канцерогенеза — это не единственный механизм развития рака. Постулируется, что в канцерогенез, наряду с мутагенезом, дополнительно включается процесс отбора мутантных клеток в соответствующих тканях, являя собой пример “дарвиновской медицины” [45, 48]. Эти теоретические воззрения подкреплены сейчас экспериментальными наблюдениями. Р. Vineis и М. Berwick (2006) приводят данные о селекции клеток, содержащих премутации, а специфические внутритканевые средовые факторы отбора названы “селектогенами” [48].

В развитие взгляда на канцерогенез, В. Gottlieb et al. [45] углубили эту гипотезу, опираясь на оригинальные данные по генетике рака простаты и апплицируя их на онтогенез других МФЗ. Ими показано, что в клетках ткани простаты “раковых” пациентов обнаруживаются множественные варианты гена андрогенового рецептора (**AR**), содержащие разное число CAG-повторов. Но сходная картина фиксируется и в тканях простаты здоровых лиц, включая ткань простаты годовало-

го ребенка. Между клетками здоровой ткани существует генетическая гетерогенность (ITGH – intra-tissue-genetic heterogeneity) – в ней присутствуют “минорные” и “мажорные” варианты. И поскольку длина САG-повтора напрямую связана с уровнем активности AR-протеина, то уровень андрогена в ткани железы (“микросреда”) выступает фактором отбора клеток, имеющих либо “минорный”, либо “мажорный” генетический вариант. Раковый фенотип ассоциирует с “мажорным” вариантом САG-повтора гена-рецептора AR. Авторы гипотезы предполагают, что варианты в “минорной” форме в здоровых тканях подвергаются давлению отбора, когда внутритканевые и межтканевые условия изменяются. Такие эволюционные события могут присутствовать в онтогенезе не только рака, но и других болезней – сердечно-сосудистых и диабета.

R. Happle (1986) описал феномен парадоминантного наследования [49], который V. McKusick назвал “интригующей гипотезой” [50]. По сути, парадоминантное наследование – это комбинация унаследованных генетических изменений с соматическим повреждением тех же генов: мутации передаются через поколения в гетерозиготном состоянии, поскольку их носители не имеют фенотипических проявлений, а гомозиготное состояние является летальным. Признак проявляется только в случае ЛОН в некоторых соматических клетках. Основное отличие между этой формой ЛОН и другими, ассоциированными с болезнями, в частности со злокачественными образованиями, состоит в том, что в первом случае ЛОН происходит на ранних стадиях онтогенеза (варьирование постзиготической ЛОН), и в результате возникает новый клон клеток, который, в свою очередь, дает начало мозаичному участку ткани. Недавно были представлены данные о значении локальных структурных нарушений (соматический мозаицизм), являющихся причиной, наряду с комбинацией унаследованных тех же вариантов генов, большого числа сосудистых аномалий развития, возникающих в ходе васкулогенеза, ангиогенеза и лимфоангиогенеза [51]. Сам автор термина “парадоминантное наследование”, комментируя эту работу, подчеркнул, что описанный им феномен относится к категории менделевской наследственности и отличается от других случаев ЛОН в онтогенезе болезней, например, ретинобластомы, представляющей классический вариант менделевского аутосомно-доминантного проявления [52]. Такие ЛОН-ассоциированные болезни, вероятно, не нуждаются в эволюционных гипотезах для объяснения механизмов формирования патологического фенотипа.

Механизмы онтогенетического развития и онтогенез болезней определяются не только взаимодействием “геном – фенотип”, а находятся также под влиянием эпигенетической наследственно-

сти. Эпигенетическая вариабельность (метилирование CpG-динуклеотидов в составе ДНК, ковалентные модификации гистонов, активность малых регуляторных и интерферирующих РНК) в патогенезе МФЗ еще недостаточно количественно измерена, но некоторые направления определены. Так, в ходе онтогенеза в нормальных тканях происходит потеря эпигенетического контроля супрессии генов с частотой, на один–два порядка превышающей частоту соматических мутаций ДНК [53]. Предполагается, что частота эпимутаций превышает частоту генных мутаций на эту же величину – один–два порядка [54]. Вклад метилированных генов, контролирующих процессы развития и морфогенеза (гены гомеобоксных кластеров), измеренный отношением шансов (OR – odd ratio), варьирует от 3.6 до 43.3, что заметно выше, чем это наблюдается для структурных вариантов генов [55].

Надежду на получение новой информации по проблеме онтогенеза хронических болезней человека дают новые технологические приемы анализа генетической и эпигенетической вариабельности. Среди них – широкомасштабное параллельное секвенирование [56] и крупномасштабное измерение эпигенетической информации с использованием микрочиповых технологий, одновременно анализирующих статус метилирования отдельных CpG-сайтов большого числа генов [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эволюционное знание в понимании природы человека, закономерностей сохранения здоровья и формирования патологии утверждает такие основания и сферу дискуссий, которые должны заметно приблизить медицинскую науку и практику к нетерпеливо ожидаемой персонализированной медицине и тестированию наследственной предрасположенности болезням, унифицированной теории болезней человека и новой их классификации, не совпадающей с традиционным принципом нозологизма. Уместно вспомнить хакслиевское предупреждение о том, что без эволюционного подхода, без понимания эволюции человека наша картина мира будет ошибочна, а наши попытки преобразования цивилизации могут потерпеть неудачу [58].

Изложенное в статье обсуждение эволюционно-онтогенетических вопросов патологии человека суммируем в нескольких положениях.

1. Современные геномные исследования привнесли в эволюционную медицину обширную информацию о структуре генома человека и геномах патогенов, являющихся причиной инфекционно-паразитарных болезней. В отношении генетики МФЗ получены пока скромные результаты: всего для 150 хронических заболеваний и призна-

ков по данным GWAS идентифицировано около 800 SNP, которые могут быть отнесены к аллельным вариантам генов подверженности [59]. Общая доля SNP в структуре наследственной компоненты подверженности к МФЗ не превышает 10–12%, т.е. предстоит решить проблему “недостающей наследственности” для этой категории болезней. Достижения в развитии “омных” технологий и эволюционный контекст рассмотренных результатов их использования дают надежду на успех в решении этих вопросов.

2. Широко известный в клинике и загадочный феномен коморбидности (сочетание у одного человека нескольких болезней) является следствием генетической адаптации индивидов и популяций к меняющимся условиям окружающей среды. Но не только сочетания разных болезней у индивида и его ближайших родственников (синтропии), но и исключения таких встреч – “отталкивания” (дистропии), представляют природно-видовое явление, имеющее эволюционную основу. Декларируемые нами в 1980-х годах объяснения этого феномена с генетических позиций [60], в настоящее время соответствуют современным концепциям о “дизисоме” (“diseasom”) [61] и “сетевой медицине” (“network”), полагающим, что в патогенетике МФЗ присутствует замена иерархических сетей самоорганизующимися новыми сетями [4, 62].

3. Подмечено, что для науки 1980-х годов характерно было “полное пренебрежение к проблемам онтогенеза со стороны Современного Синтеза” [63]. Но именно в это время в 1986 г. была подтверждена “двухударная гипотеза” канцерогенеза [47], согласно которой болезнь развивается у индивидов, унаследовавших соответствующую мутацию от одного из родителей и приобретших другую мутацию в данном локусе именно в ходе онтогенеза. Доказанный механизм болезни в отношении рака просматривается и для других форм патологии. Такие явления, как соматический мозаицизм, парадоминантное наследование, потеря гетерозиготности и эпигенетическая вариабельность, все активнее исследуются в патогенетике хронических болезней человека. Параллельное изучение унаследованных генетических событий, взаимодействующих с приобретенными в ходе онтогенеза, представляется особенно важным и перспективным.

4. Эволюционное исследование патогенеза хронических болезней человека позволяет уяснить общие природно-видовые закономерности их возникновения и развития. Однако уникальность каждого человека вносит ощутимые модификации в клинический полиморфизм, на основании которого формируются индивидуальные терапия, профилактика и прогноз. В этом смысле обоснован тезис о том, что “каждое заболевание

имеет свою собственную генетическую архитектуру, которая зависит от эволюционной истории человека” [64]. Медицинская наука только приступила к накоплению информации об индивидуальных геномах человека в клиническом контексте, знаменуя начало новых перспективных и увлекательных исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов ФЦП “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России”, гос. контракт № 02.740.11.0284 и ФЦП “Кадры” по теме “Изучение плейотропных эффектов генов при различных функциональных состояниях организма человека”, гос. контракт № П-1288 от 31.08.2009 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Green E.D., Guyer M.S., National Human Genome Research Institute. Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside // *Nature*. 2011. V. 470. 204–212.
2. Di Rienzo A., Hudson R.R. An evolutionary framework for common diseases: the ancestral-susceptibility model // *Trends Genet.* 2005. V. 21. № 11. P. 596–601.
3. Nesse R.M., Bergstrom C.T., Ellison P.T. et al. Making evolutionary biology a basic science for medicine // *Proc. Natl Acad. Sci.* 2010. V. 107. Suppl. 1. P. 1800–1807.
4. Olsson L., Levit G.S., Hofffeld U. Evolutionary developmental biology: its conceptions and history with a focus on Russian and German contribution // *Naturwissenschaften*. 2010. B. 97. S. 951–969.
5. Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. М.: ИКЦ “Академкнига”, 2003. 431 с.
6. Алтухов Ю.П., Корочкин Л.И., Рычков Ю.Г. Наследственное биохимическое разнообразие в процессах эволюции и индивидуального развития // *Генетика*. 1996. Т. 32. № 11. С. 1450–1473.
7. Wray N.R., Goddard M.E., Visscher P.M. Prediction of individual genetic risk of complex disease // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2008. V. 18. P. 257–263.
8. Cirulli T.T., Goldstein D.B. Uncovering the roles of rare variants in common diseases through whole-genome sequencing // *Nat. Rev. Genet.* 2010. № 11. P. 415–426.
9. Wright A., Charlesworth B., Rudan J. et al. A polygenic basis for late-onset disease // *Trends Genet.* 2003. V. 19. № 2. P. 97–106.
10. Ding K., Kullo I.J. Evolutionary genetics of coronary heart disease // *Circulation*. 2009. V. 119. P. 459–467.
11. Barton N.H., Keightley P.D. Understanding quantitative genetic variation // *Nat. Rev. Genet.* 2002. № 3. P. 11–21.
12. Пузырев В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим // *Мед. генетика*. 2003. Т. 2. № 12. С. 498–508.
13. Schork N.J., Cardon L.R., Xu X. The future of genetic epidemiology // *Trends Genet.* 1998. V. 14. P. 266–271.

14. *Neel J.V.* Diabetes mellitus a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? // *Am. J. Hum. Genet.* 1962. V. 14. P. 352–353.
15. *Neel J.V.* Update to study of natural selection in primitive and civilized human populations // *Hum. Biol.* 1989. V. 61. P. 811–823.
16. *Neel J.V., Weder A.B., Julius S.* Type II diabetes, essential hypertension and obesity as “syndromes of impaired genetic homeostasis”: thrifty genotype hypothesis enters the 21-st century // *Perspect. Biol. Med.* 1998. V. 42. № 1. P. 44–74.
17. *Chakravarty M.V., Booth F.W.* Eating, exercise and “thrifty” genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases // *J. Appl. Physiol.* 2004. V. 96. P. 3–10.
18. *Speakman J.R.* Thrifty genes for obesity and metabolic syndrome-time to call off the search? // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2006. № 3. P. 7–11.
19. *Swallow D.M.* Genetic of lactase persistence and lactose intolerance // *Annu. Rev. Genet.* 2003. V. 37. P. 197–219.
20. *Tishkoff S.A., Reed F.A., Ranciaro A. et al.* Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe // *Nat. Genet.* 2007. V. 39. P. 31–40.
21. *Helgason A., Palsson S., Thorleifsson G. et al.* Refining the impact of *TCF7L2* gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution // *Nat. Genet.* 2007. V. 39. P. 218–225.
22. *Dawkins R., Coyne J.* On side can be wrong. // www.guardian.co.uk/science/2005/sep/01/schools.research/.
23. *Hales C.N., Barker D.J., Clark P.M. et al.* Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64 years // *Biol. Med. J.* 1991. V. 303. P. 1019–1022.
24. *Gibson G.* Decanalisation and the origin of complex disease // *Nat. Rev. Genet.* 2009. V. 10. P. 134–140.
25. *Gibson G., Wagner G.* Canalization in evolutionary genetics: a stabilizing theory? // *BioEssays.* 2000. V. 22. P. 372–380.
26. *Biswas S., Akey J.M.* Genomic insights into positive selection // *Trends Genet.* 2006. V. 22. № 8. P. 437–446.
27. *Nielsen R., Bustamante C., Clark A.G. et al.* A scan for positively selected genes in the genomes of human and chimpanzees // *PLoS Biol.* 2005. V. 3. № 6. P. 976–985.
28. *Akey J.M., Zhang G., Zhang K. et al.* Interrogation a high-density SNP map for signature natural selection // *Genome Res.* 2002. V. 12. P. 1805–1814.
29. *Wang E.T., Kodama G., Baldy P., Moyzis R.K.* Global landscape of recent inferred Darwinian selection for *Homo sapiens* // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2006. V. 103. № 1. P. 135–140.
30. *Weir B.S., Cardon L.R., Anderson A.D. et al.* Measures of human population structure show heterogeneity among genomic regions // *Genome Res.* 2005. V. 15. P. 1468–1476.
31. *Carlson C.S., Thomas D.J., Eberle M.A. et al.* Genomic regions exhibiting positive selection identified from dense genotype data // *Genome Res.* 2005. V. 15. P. 1553–1565.
32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>
33. *Adeyemo A., Rotimi C.* Genetic associated with complex human diseases show wide variation across multiple population // *Public Health Genomics.* 2010. V. 13. P. 72–79.
34. *Kullo I.J., Ding K.* Patterns of differentiation of candidate genes for cardiovascular disease // *BMC Genet.* 2007. V. 8. P. 48 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2156/8/48>).
35. *Spielman R.S., Bastone L.A., Burdick J.T. et al.* Common genetic variants account for differences in gene expression among ethnic groups // *Nat. Genet.* 2007. V. 39. № 2. P. 226–231.
36. *Thompson E.E., Kuttab-Boulos H., Witonsky D. et al.* *CYP3A* variation and the evolution of salt-sensitivity variants // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. V. 75. № 6. P. 1059–1069.
37. *Hancock A.M., Witonsky D.B., Gordon A.S. et al.* Adaptations to climate in candidate genes for common metabolic disorders // *PLoS Genet.* 2008. V. 4. P. e32.
38. *Young J.H., Chang Y.P., Kim J.D. et al.* Differential susceptibility to hypertension is due to selection during the out-of-Africa expansion // *PLoS Genet.* 2005. V. 1. № 6. P. e82.
39. *Hancock A.M., Witonsky D.B., Ehler E. et al.* Human adaptation to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107. Suppl. 2. P. 8924–8930.
40. *Sakagami T., Witherspoon D.J., Nakajima T. et al.* Local adaptation and population differentiation at the interleukin 13 and interleukin 4 loci // *Genes and Immunity.* 2004. V. 5. P. 389–397.
41. *Rohlf's R.V., Swanson W.J., Weir B.S.* Detecting coevolution through allelic association between physically unlinked loci // *Am. J. Hum. Genet.* 2010. V. 86. P. 674–685.
42. *Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Маркова В.В. и др.* Изменчивость полиморфных вариантов генов-кандидатов заболеваний сердечно-сосудистой системы у представителей четырех этнических групп Сибирского региона // *Мед. генетика.* 2010. № 5. С. 24–34.
43. *Степанов В.А.* Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина // *Acta Naturae.* 2010. Т. 2. № 4 (7). С. 18–34.
44. *Алтухов Ю.П.* Аллозимная гетерозиготность, скорость полового созревания и продолжительность жизни // *Генетика.* 1998. Т. 34. № 7. С. 908–919.
45. *Gottlieb B., Beitel L.K., Alvarado C., Trifiro M.A.* Selection and mutation in the “new” genetics: an emerging hypothesis // *Hum. Genet.* 2010. V. 127. P. 491–501.
46. *Ayala F.J.* On hundred years without Darwin are enough! // *Genome Res.* 2009. V. 19. P. 693–699.
47. *Knudson E., Knudson K.* Retinoblastoma tumor suppressor: where cancer meet the cell cycle // *Exptl Biol. Med.* 2006. V. 231. P. 1271–1281.
48. *Vineis P., Berwick M.* The population dynamics of cancer: a Darwinian perspective // *Int. J. Epidemiol.* 2006. V. 35. P. 1151–1159.
49. *Happle R.* The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism // *Clin. Genet.* 1986. V. 29. P. 321–324.

50. *McKusick V.A.* Mendelian Inheritance in Man: a catalog of Human genes and genetics disorders. 11th ed. Baltimore, MD: John Hopkins Univ. Press, 1994. 1604 p.
51. *Limaye N., Boon L.M., Vikkula M.* From germline to somatic mutations in pathophysiology of vascular anomalies // *Hum. Mol. Genet.* 2009. V. 18(R1). R65–R74.
52. *Happle R.* What is paradominant inheritance? // *J. Med. Genet.* 2009. V. 46. P. 648.
53. *Bennet-Baker P.E., Wilkowski J., Burke D.T.* Age-associated activation of epigenetically repressed genes in mouse // *Genetics.* 2003. V. 165. P. 2055–2062.
54. *Horsthemke B.* Epimutations in human disease // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006. V. 310. P. 45–59.
55. *Feinberg A.P., Irizarry R.A., Fradin D. et al.* Personalized epigenomic signatures that are stable over time and covary with body mass index // *Sci. Translat. Medic.* 2010. V. 2. № 49. P. 49–67.
56. *Tucker T., Marra M., Friedman J.M.* Massively parallel sequencing: the next big thing in Genetic medicine // *Am. J. Hum. Genet.* 2009. V. 85. № 8. P. 142–154.
57. *Laird P.W.* Principles and challenges of genome-wide DNA methylation analyses // *Nat. Rev. Genet.* 2010. V. 11. № 3. P. 191–203.
58. *Huxley J.S.* The uniqueness of Man. L: Chatto & Windus, 1941 цит. по: М.Б. Конашев. Джулиан Соррел Хаксли и религия // *Человек.* 2011. № 11. С. 35–53.
59. *Manolio T.A.* Genomewide association studies and assessment of the risk of disease // *New Engl. J. Med.* 2010. V. 363. P. 166–176.
60. *Пузырев В.П., Фрейдлин М.Б.* Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека // *Acta Naturae.* 2009. № 3. С. 57–63.
61. *Goh K.-J., Cusick M.E., Valle D. et al.* The human disease network // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. P. 8685–8690.
62. *Barabasi A., Gulbahce N., Localzo J.* Network medicine: a network-based approach to human disease // *Nat. Rev. Genet.* 2011. V. 12. № 1. P. 56–68.
63. *Müller G.B.* In innovation triad: an EvoDevo agende // *J. Exper. Zool. (Mol. Dev. Evol.).* 2005. V. 304B. P. 487–503.
64. *Weiss K.M., Terwilliger J.D.* How many diseases does it take to map a gene with SNPs? // *Nat. Genet.* 2000. V. 26. P. 151–157.

Evolutionary Ontogenetic Aspects of Pathogenetics of Chronic Human Diseases

V. P. Puzyrev^{a, b} and A. N. Kucher^a

^aResearch Institute of Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, 634050 Russia
valery.puzyrev@medgenetics.ru

^bDepartment of Medical Genetics, Siberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia

This article is a review of scientific publications, in which issues of pathogenetics of multifactorial diseases (MFDs) are considered from the viewpoint of evolution and ontogeny. Concepts explaining significance of evolutionary processes in the formation of genetic architecture of human chronic diseases (“thrifty” genomes and phenotypes, “drifting genes,” decanalization) are analyzed. The roles of natural selection and genetic drift in the formation of hereditary diversity of genes for susceptibility to MFDs are considered. The modern concept of *disease ontogeny* (somatic mosaicism, loss of heterozygosity, paradominant inheritance, epigenetic variability) is discussed. It is demonstrated that the evolutionary and ontogenetic approaches to analysis of genimuc and other “-omic” data are essential for understanding the biology of diseases.