

УДК 61+575.22:599.9

ЭВОЛЮЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РАЗНООБРАЗИЯ И БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

© 2016 г. В. А. Степанов

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики Российской академии наук, Томск 634050

²Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск 634050

e-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 24.02.2016 г.

Установление механизмов возникновения и распространения комплексных многофакторных заболеваний (МФЗ) в современных популяциях человека требует нового взгляда, новых подходов, новых гипотез и парадигм. Одним из таких перспективных подходов в понимании природы болезней человека является изучение заболеваний человека в эволюционном контексте. В отличие от классических подходов, ориентированных на прикладные вопросы о структуре и механизмах развития болезни, эволюционный подход шире, так как позволяет рассматривать происхождение, распространение и поддержание высокой частоты патологических фенотипов в популяциях. В настоящей статье мы попытались обобщить современные представления об эволюции генетического разнообразия человека, очертить контуры эволюционной медицины, проиллюстрировать эволюционно-медицинскую проблематику рядом современных концепций и собственными данными. Приводятся данные поиска сигналов деканализации и адаптации в масштабе всего генома человека и связанных с этими сигналами биологических процессов и заболеваний. Некоторые гипотезы и концепции эволюционной медицины могут быть продуктивными для выявления механизмов возникновения, распространения и патогенетики МФЗ. Одной из таких концепций является гипотеза канализации-деканализации геном-феномных отношений под действием естественного отбора в ходе расселения современного человека. Вероятно, высокая частота аллелей, ассоциированных с комплексными болезнями в некоторых популяциях человека (а отчасти и высокая частота самих болезней многофакторной природы), может быть рассмотрена и объяснена в рамках этой гипотезы.

Ключевые слова: популяции человека, генетическое разнообразие, естественный отбор, адаптивная эволюция, многофакторные заболевания.

DOI: 10.7868/S0016675816070109

Прогресс в описании генетического разнообразия современного человека, связанный с внедрением технологий полногеномного секвенирования и секвенирования, привел к описанию и каталогизации десятков миллионов полиморфных вариантов генома [1, 2]. С другой стороны, идеология поиска генетической компоненты распространенных болезней человека, основанная на ассоциативных исследованиях полиморфных вариантов генома, в том числе полногеномных (GWAS), секвенировании экзоменов и геномов, почти достигла предела возможности выявления наследуемой компоненты многофакторных заболеваний (МФЗ). Для большинства МФЗ доля наследуемости, объясняемая известными генетическими факторами, выявленными в семейных, близнецовых, ассоциативных и других генетических исследованиях, не превышает 10–15%. Остальная часть генетической вариабельности, лежащей в основе болезней, составляет так называемую “упущенную наследуемость” [3–5] Про-

блему “упущенной наследуемости” практически невозможно решить в рамках существующей парадигмы, несмотря на бурный технологический прогресс геномики и производных от нее “омик”. Обобщение и кристаллизация геномных данных в рамках подходов биоинформатики и системной биологии являются одним из возможных путей решения задачи, хотя примеров успешного системного синтеза в отношении распространенных болезней немного [6–8]. Еще один из резервов поиска кроется в исследовании патогенетики болезни на онтогенетическом уровне, в изучении “онтогенеза болезни” (эпигенетических модификаций наследственной информации, трансгенерационных эффектов, соматического мозаицизма, механизмов парадоминантного наследования) [9].

Несомненно, проблема понимания механизмов возникновения и распространенности МФЗ в современных популяциях требует нового взгляда, новых подходов, новых гипотез и парадигм, которые не отменяют огромные пласты достиже-

ний, полученных ранее, но дополняют и расширяют их. Одним из таких перспективных подходов в понимании природы болезней человека является эволюционная медицина — изучение заболеваний человека в эволюционном контексте. В отличие от классических подходов, ориентированных на прикладные вопросы о структуре и механизмах развития болезни, эволюционный подход шире, он позволяет изучать происхождение, распространение и поддержание высокой частоты патологических фенотипов в популяциях. В настоящей статье мы попытались кратко обобщить современные представления об эволюции генетического разнообразия человека, очертить контуры эволюционной медицины, проиллюстрировать эволюционно-медицинскую проблематику рядом современных концепций и собственными данными.

ГЕНЕТИКА ПРОИСХОЖДЕНИЯ И РАССЕЛЕНИЯ СОВРЕМЕННОГО ЧЕЛОВЕКА

Современные исследования генетического разнообразия в популяциях человека на основе молекулярно-генетических данных позволили реконструировать процессы происхождения и расселения *Homo sapiens* по территории земного шара. Согласно общепринятым представлениям о филогеографии и филогении линий униродительских участков генома человека (митохондриальной ДНК и нерекомбинантной части Y-хромосомы), а также данным, полученным для однонуклеотидных полиморфных маркеров в масштабах всего генома, и данным о полногеномном секвенировании, генетическое разнообразие нашего вида восходит к предковой африканской популяции, долгое время обитавшей в условиях тропического климата и имевшей небольшую (от нескольких сотен до нескольких тысяч человек) численность [10, 11]. Время схождения генетического разнообразия человека по униродительским линиям к наименее древнему общему предку оценивается в 100–200 тыс. лет, а время начала расселения современного человека из Африки и экспансии численности — в 50–100 тыс. лет. Последние данные по полногеномному секвенированию неандертальца и денисовского человека выявили гибридизацию *Homo sapiens* с параллельно существовавшими другими видами рода *Homo* [12–14], тем самым подвергнув сомнению гипотезу недавнего африканского происхождения современного человека в пользу модели мультирегиональной эволюции (гибридизационной модели) (см. [15]). Однако зафиксированный вклад других видов в генофонд современного человека невелик (не превышает долей процента). Факт гибридизации *Homo sapiens* с неандертальцем и денисовским человеком, который можно считать доказанным, не отменяет представления о недавних африканских

корнях, полученного в рамках унирегиональной гипотезы, а лишь дополняет его, делая картину эволюции нашего вида более сложной. Примечательно, что современные молекулярно-генетические данные формируют представления о происхождении и расселении человека, не противоречащие данным по классическим белковым маркерам и данным смежной отрасли знания — палеоантропологии.

СРЕДОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ АДАПТИВНОЙ ЭВОЛЮЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РАЗНООБРАЗИЯ

В ходе расселения из Африки современный человек, заселивший все континенты и все климатические зоны, столкнулся с глобальными средовыми вызовами, создавшими предпосылки для адаптивной эволюции генетического разнообразия [16]. Процесс заселения других континентов и других климатических зон, начавшийся порядка 70 тыс. лет назад и закончившийся заселением Америки около 20 тыс. лет назад и последними миграциями на отдаленные острова Океании около двух тысяч лет назад, потребовал адаптации к климатогеографическим условиям новой среды обитания. Возникновение сельского хозяйства и переход от культур охотников-собирателей к культурам земледельцев и скотоводов, сопровождавшийся быстрой экспансией численности населения около 10 тыс. лет назад, сопровождался резкой сменой диеты и обусловили необходимость адаптации к изменившейся структуре питания и метаболизма. В эпоху великих географических открытий и переселения народов (около 500 лет назад) массовые миграции буквально в течение одного поколения резко меняли среду обитания больших групп населения — например, при колонизации Америки и вывозе рабов из Западной Африки в Новый Свет. Последним глобальным вызовом явилась промышленная революция, вызвавшая загрязнение окружающей среды и появление большого числа новых химических веществ, не существовавших ранее в природе. Генофонд, как относительно медленно эволюционирующая система, а тем более геном человека не способны измениться под давлением средовых факторов за небольшое число поколений и быстро ответить на вызовы окружающей среды. Однако следы адаптивной эволюции, связанные с ранними событиями расселения человека, а также с адаптацией к смене питания в эпоху сельскохозяйственной революции, вполне могут быть предметом изучения и генетического анализа. Обратной стороной адаптивных изменений может быть “выщепление” генетических маркеров, определяющих подверженность к распространенным заболеваниям,

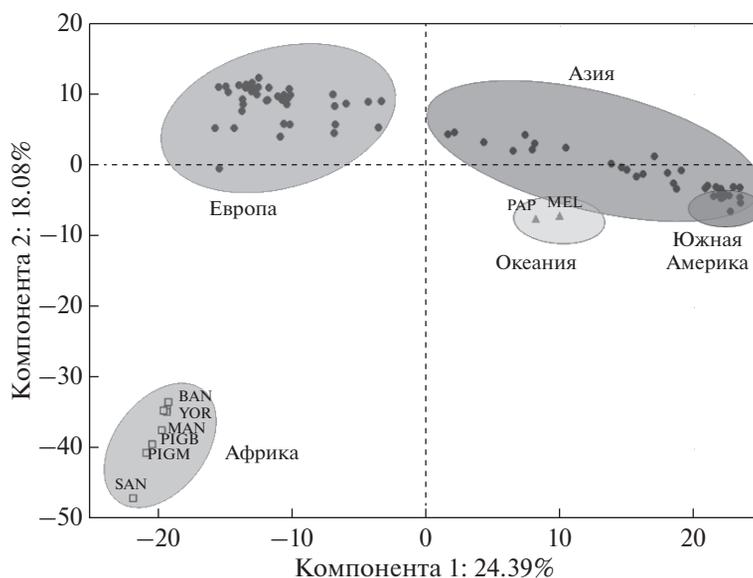


Рис. 1. Пространство главных компонент частот аллелей 200 тыс. SNP в 79 мировых популяциях.

проявляющееся как высокая частота ряда многофакторных болезней.

СТРУКТУРА ГЕНЕТИЧЕСКОГО РАЗНООБРАЗИЯ В СОВРЕМЕННЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ ЧЕЛОВЕКА

Эволюционная история современных популяций человека, сложившаяся в результате расселения человечества из Африки и последующих миграционных событий, привела к формированию современной картины особенностей генетического разнообразия в популяциях человека. Наиболее общей закономерностью организации генетического разнообразия в популяциях человека является его строгая географическая структурированность, проявляющаяся как кластеризация географически близких популяций при проведении соответствующих статистических процедур, а также как клинальное изменение частот аллелей и уровня гетерозиготности. Главными движущими силами микроэволюции в ходе расселения человека, по нашему мнению, были миграции и дрейф генов при возможных локальных эффектах селективных факторов [10]. Сценарий постепенного заселения континентов подразумевает последовательные акты миграций, дрейфа генов и возможной изоляции популяций расстоянием с последующим умеренным потоком генов между близкими популяциями. Роль адаптивной эволюции, опосредованной естественным отбором в масштабах всего генома (или генофонда популяций), зачастую скрыта другими факторами популяционной динамики.

Географическая структурированность генетического разнообразия выявляется практически на любых представительных выборках генетических маркеров любого типа (включая глобальный и субрегиональный масштабы) как для популяций, так и для индивидуальных геномов. Примером географического паттерна разнообразия является проведенный нами анализ 200 тыс. SNP в 79 мировых популяциях (неопубликованные ранее данные). Расположение популяций в пространстве двух первых главных компонент частот 200 тыс. маркеров, распределенных по всему геному, практически идентично географической карте как в масштабе всего мира (рис 1), так и в масштабе Евразии. Индивидуальные геномы повторяют ту же картину, которая формируется в основных чертах уже при нескольких десятках SNP, случайно выбранных из 200 тыс. Двумя главными факторами, объясняющими в данном случае более 40% вариативности частот аллелей в популяциях, являются географические параметры — широта и долгота.

Указанная закономерность распределения генетического разнообразия в популяциях человека имеет два главных следствия, подтвержденных фактическими данными. Во-первых, человек характеризуется относительно низким уровнем генетической дифференциации популяций при высоком уровне внутривидового разнообразия. Доля межпопуляционных генетических отличий в общем разнообразии в масштабах населения мира не превышает 10–15% (см. [10]). В частности, в приведенном выше примере анализа 79 мировых популяций по 200 тыс. SNP глобальный

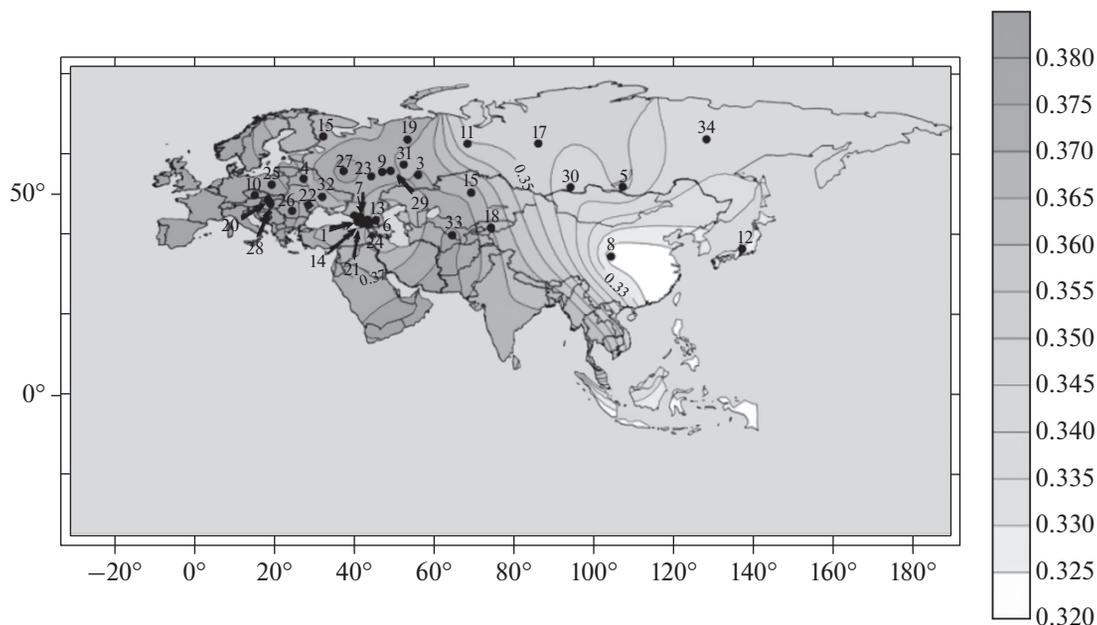


Рис. 2. Клиновое изменение генетического разнообразия (средней гетерозиготности для 200 тыс. SNP) в Евразии. Цифры на карте – номера популяций, в которых оценивалась средняя ожидаемая гетерозиготность; справа – шкала значений ожидаемой гетерозиготности.

уровень подразделенности популяций составляет 11.4% ($F_{st} = 0.114$). Во-вторых, на уровне всего генома или на выборках нейтральных маркеров наблюдается постепенное (клиновое) уменьшение генетического разнообразия от центра происхождения (Африки) на периферию ареала. Пример такой картины для Евразии, полученной нами с помощью 200 тыс. SNP, приведен на рис. 2.

БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА В ЭВОЛЮЦИОННОМ КОНТЕКСТЕ

Разумеется, следует ожидать, что сложившаяся эволюционно картина генетического разнообразия отражается и на той части генетической изменчивости, которая имеет отношение к болезням человека. Можно предположить, что если “гены болезней” не связаны с адаптацией к глобальным вызовам окружающей среды, то они должны вести себя так же, как и основная часть генофонда, т.е. географически близкие популяции должны обладать сходным спектром мутаций при моногенных болезнях или сходным спектром состава и частот генетических маркеров подверженности к распространенным многофакторным заболеваниям. В то же время если генетическая компонента заболеваний обладала адаптивной значимостью, то для “генов болезни” можно ожидать нарушения общей закономерности географического структурирования генетического разнообразия вследствие большей роли естественного отбора для

этой части генома по сравнению с нейтральными маркерами или общегеномной картиной.

В литературе достаточно примеров первого паттерна – можно назвать близость спектра и частот мутаций при муковисцидозе в популяциях европейского происхождения [17] или этно-территориальную структурированность спектра частот маркеров МФЗ, ассоциированных с болезнями по данным полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) [10, 18]. Второй сценарий также выявляется в популяционных данных как для моногенных заболеваний (классический пример – распространенность гетерозиготного носительства мутаций в генах гемоглобина при серповидно-клеточной анемии и бета-талассемии в районах распространения малярии, см. [11, 19]), так и для МФЗ. Одним из примеров нарушения географической структурированности частот маркеров при МФЗ являются частоты генов подверженности к аутоиммунным и иммунным болезням, которые демонстрируют эффект деканализации геном-феномных отношений: иммунный ответ опосредован адаптацией к глобальным средовым факторам [20].

Анализ болезней человека в эволюционном контексте представляет значительный интерес с точки зрения поиска генов и маркеров болезней, исходя из эволюционных концепций, и составляет один из резервов обнаружения “упущенной наследуемости” при МФЗ. При этом учет эволюционных факторов добавляет еще одну размерность к феномену сложно наследуемых заболеваний и

требует специального внимания при формировании рабочей гипотезы и планировании дизайна исследования. В дизайне случай–контроль набирается группа больных с определенным фенотипом, в которую из-за большой роли средовых факторов, клинической и генетической гетерогенности практически любого сложного заболевания с неизбежностью попадают и индивиды со сходным фенотипом, но с другой этиологией заболевания. Затем, исходя из гипотезы работы, выбираются генетические маркеры, генотипирование которых у больных и в контроле позволяет сделать вывод о связи (ассоциации) маркера и болезни. При этом фундаментом клинических фенотипов, лежащих в основе комплексной болезни, является огромное разнообразие взаимодействующих генетических и средовых факторов. Генетические факторы ранжируются от аллелей с минимальным эффектом до вероятных для некоторых фенотипов “главных генов”, а факторы среды – от популяционно-специфичных до семейных и индивидуальных. Ген-генные взаимодействия, взаимодействия генов и среды и эпигенетические механизмы регуляции, в свою очередь также находящиеся под влиянием генетического контроля и средовых сигналов, также являются факторами, дополняющими общую картину формирования клинических фенотипов, приводящих к МФЗ. Ненаправленное действие микроэволюционных факторов (мутаций и дрейфа) обеспечивает случайную изменчивость генетической компоненты болезни, тогда как направленное влияние среды на генетическую компоненту фенотипа опосредуется действием естественного отбора. Попытки выявить роль отбора в возникновении болезней на фоне нейтральной эволюции генов, сформировавших основной вектор генетической изменчивости в популяциях человека, и представляются одной из главных проблем эволюционной медицины.

Эволюционная медицина рассматривает соотношение здоровье/болезнь в эволюционной перспективе. Это есть попытка понимания механизмов возникновения и развития болезней, связи генетического разнообразия с болезнями в рамках современной теории эволюции и концепций эволюционной биологии. Эволюционная медицина – один из концептуальных подходов к анализу и осмыслению информации, генерируемой современными технологиями – полногеномным секвенированием, транскриптомикой, эпигеномикой и пр. Прогрессу и постепенному созреванию эволюционной медицины в отдельное направление способствовали достижения современной геномики, производных “омик” и системной биологии. Именно необходимость как-то понять и объяснить накапливающиеся данные с точки зрения со-

отношения здоровье/болезнь вызвала всплеск интереса к эволюционной медицине. Среди достижений этого направления в последние годы можно назвать: первый полногеномный поиск сигналов естественного отбора в геноме человека [21]; открытие у человека орфанных генов – генов, представленных только у одного таксона (вплоть до вида) [22]; полногеномное исследование сигналов адаптации к климату [23].

НЕКОТОРЫЕ КОНЦЕПЦИИ РОЛИ ЭВОЛЮЦИОННЫХ ФАКТОРОВ В БОЛЕЗНЯХ ЧЕЛОВЕКА

Применительно к микроэволюционным процессам в популяциях человека разрабатывались и разрабатываются различные теоретические концепции и гипотезы, раскрывающие возможные механизмы действия отбора в отношении структуры генофонда и фенотипа популяций человека, в том числе – моногенных и многофакторных болезней. В ряду важных теоретических представлений следует отметить концепцию канализации К. Уоддингтона [24], представления И.И. Шмальгаузена о стабилизирующем отборе [25, 26], концепцию Ю.П. Алтухова [27, 28] об оптимальном уровне гетерозиготности популяции. В отношении роли отбора в эпидемиологии распространенных болезней развивались концепции “экономных генов” [29, 30], “дрейфующих генов” и ряд других. Появление в последние годы новых данных, основанных на полногеномных и постгеномных технологиях, привело к новому всплеску концептуального осмысления роли естественного отбора в рамках подходов эволюционной медицины и разработке новых идей по поиску сигналов отбора в популяциях человека. Среди новых теоретических представлений можно назвать модель “предковой предрасположенности” (Ancestral Susceptibility) ди Ренцо и Хадсона [31], концепцию деканализации Гибсона [32, 33]. Попробуем кратко рассмотреть указанные представления и их “сферу компетенции”.

Концепция канализации, разработанная автором термина “эпигенетика” Конрадом Уоддингтоном в 40-е годы XX в. [24] применительно к процессам онтогенеза и развиваемая его последователями [34, 35], постулирует эволюцию системы к наиболее стабильному состоянию, устойчивому к генетическим и средовым изменениям и представленному оптимальным фенотипом у большей части популяции. Такая популяция, находящаяся в канализованном состоянии, максимально адаптирована к конкретному средовому ландшафту посредством действия соответствующих эпигенетических и средовых сигналов. Близки идеям Уоддингтона и представления Шмальгау-

зена о стабилизирующем отборе [25, 26] и более поздняя концепция Алтухова об оптимальном уровне гетерозиготности популяции, авторегулируемом факторами популяционной динамики [27, 28].

Представления Уоддингтона подвергаются сейчас переосмыслению в связи с накоплением больших массивов генетических и геномных данных и в связи с проблемами поиска генетических основ распространенных болезней. В частности, австралийский исследователь Грег Гибсон предложил концепцию деканализации для объяснения эволюционных механизмов накопления распространенных болезней в популяциях [32, 33]. Концепция деканализации подразумевает, что расселение человека за пределы ареала предковых популяций нарушило канализованный оптимум, привело к проявлению криптической (скрытой, не проявляющейся в канализованной популяции) генетической изменчивости и повышению частоты связанных с ней заболеваний. Средовые и культурные изменения за последние 100 лет (диета, курение, загрязнение среды) еще в большей степени сдвинули физиологию от устойчивых канализованных механизмов.

Гипотеза “предковой предрасположенности” (Ancestral Susceptibility) [31] в соответствии с принципом канализации постулирует, что предковые аллели были адаптивными для древних популяций человека, а производные – “вредными”. С расселением и сменой средовых факторов давление отбора на производные аллели упало, а предковые аллели стали аллелями предрасположенности к хроническим болезням. Фактически гипотеза “предковой предрасположенности” является частным случаем “деканализации”, действующей в отношении предковых аллелей.

Концепция “экономных генотипов” (thrifty genotypes) [29, 30], предполагающая в древних популяциях отбор, направленный на накопление аллелей, способствующих запасанию энергии в виде жиров, что в современном мире привело к высокой частоте диабета и ожирения, в свою очередь является частным случаем “предковой предрасположенности”.

КАНАЛИЗАЦИЯ И ДЕКАНАЛИЗАЦИЯ ГЕНОМ-ФЕНОМНЫХ ОТНОШЕНИЙ В ХОДЕ РАССЕЛЕНИЯ СОВРЕМЕННОГО ЧЕЛОВЕКА: ПРИМЕР ГЕНОВ АУТОИММУННЫХ И ИММУННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

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 [36, 37], 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 [38, 39], что должно было привести к канализации генетической структуры популяции за счет 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 экспозиция 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 климатогеографическими факторами [20].

В рамках этого исследования мы обнаружили определенные особенности распределения генетического разнообразия по генам иммунных заболеваний в мировых популяциях, отличающие их от структуры разнообразия, наблюдающейся по всему геному и обсужденной выше. Такие особенности названы нами “сигналами деканализации” и сводятся к следующему:

1. Ассоциация генетического маркера с клиническим фенотипом или эндофенотипом (в качестве доказательства мы рассматривали высоко достоверную ассоциацию в GWAS).
2. Снижение частоты ассоциированного с фенотипом (предкового) аллеля от Африки к Евразии.
3. Корреляция генетического разнообразия с широтой и климатом.
4. Увеличение генетического разнообразия от Африки к Евразии в отличие от полногеномного разнообразия.

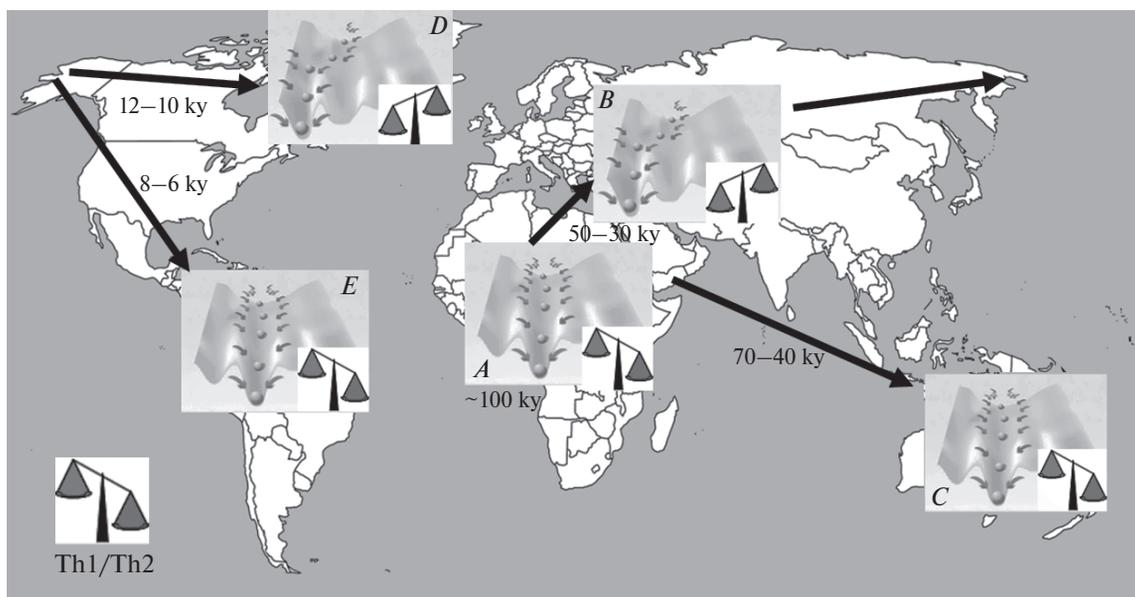


Рис. 3. Гипотеза канализации и деканализации генетического ландшафта иммунной системы в ходе расселения современного человека (по [17]). Генетический ландшафт изображен в виде рельефа канализованных состояний (долины), действие канализирующих средовых факторов показано стрелками. Th1/Th2 – гипотетический баланс основных путей иммунного ответа, исходя из предположения о деканализации иммунной системы в ходе расселения человека. ку – тысячи лет назад. *A* – канализованный ландшафт в предковых и современных африканских популяциях; *B* – расселение в Евразию и деканализация ландшафта за счет ослабления действия канализирующих факторов среды. Сдвиг баланса Th1/Th2; *C* – заселение Австралии, сохранение канализованного ландшафта; *D* – заселение Америки с территории Азии, сохранение деканализованного ландшафта у инуитов; *E* – заселение Южной Америки. Вторичная канализация (ре-канализация) генетического ландшафта исходными средовыми факторами.

5. Накопление сигналов естественного отбора (положительных тестов) для “деканализованных” маркеров.

6. Большая степень дифференциации популяций мира по “деканализованным” маркерам по сравнению с “нейтральными”.

7. Возможно, меньшее гаплотипическое разнообразие в “деканализованных” участках генома по сравнению с “нейтральными”.

В целом полученные нами данные в рамках гипотезы деканализации иммунного ответа в ходе расселения современного человека можно суммировать следующим образом (рис. 3):

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

тельствующее, 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 фактор среды и произошла деканализация системы. В современных популяциях эта деканализация может проявляться повышенной подверженностью к ряду распространенных заболеваний (астма, системная красная волчанка и др.), 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, для южноамериканских индейцев) канализирующий фактор среды возвращается и оказывается достаточно сильным, чтобы вернуть частоты функционально значимых провоспалительных аллелей в близкое исходному состояние (реканализация).

АДАПТАЦИЯ К КЛИМАТУ
И БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Деканализация иммунного ответа в ходе расселения человека является примером возможных адаптивных изменений частот генов и генотипов в популяциях человека по мере продвижения из Африки, вызванных направленным действием средовых факторов (в данном случае смены инфекционной нагрузки, сдвинувшей баланс иммунного ответа), связанных с климатогеографическими условиями среды обитания. Эти результаты, полученные в рамках кандидатного подхода (выбор генетических маркеров, которые ассоциированы с кандидатным для деканализации фенотипом), инициировали нас к позиционному полногеномному поиску сигналов деканализации и адаптации к климату в ходе расселения человека. Вопросы, на которые мы попытались найти ответы, сформулированы так: Какие гены могли быть мишенями для естественного отбора в ходе расселения человека? Какие биологические процессы могли быть связаны с адаптацией к меняющейся среде в ходе расселения человека? Какие болезни могут быть результатом выщепления “криптической изменчивости”, если адаптация связана с деканализацией и реализацией “предковой предрасположенности” к МФЗ? Данные анализа, проведенного на 79 мировых популяциях, генотипированных по 200 тыс. SNP, еще находятся в стадии обработки, однако некоторые результаты заслуживают внимания.

Мы выявили около 1000 SNP, распределенных по геному и принадлежащих областям примерно 450 генов, высокодостоверно ($p < 1 \times 10^{-8}$ с поправкой FDR для полногеномного анализа) ассоциированных с ключевыми климатическими факторами и широтой. Поиск болезней, ассоциированных с этими генами по данным Genetic Association Database [40], выявил порядка 1000 достоверных ассоциаций ген–болезнь. Распределение этих ассоциаций по классам заболеваний показывает, что среди наиболее обогащенных ассоциациями групп заболеваний встречаются ожидаемые группы фенотипов, в частности сердечно-сосудистые заболевания и связанные с ними метаболические эндофенотипы (20% всех ассоциаций), иммунные и инфекционные болезни (8%). Среди неожиданно высокообогащенных групп оказались ассоциации с фармакогенетическими признаками (21%), а также неврологические и психиатрические заболевания (30%). Вероятно, первая группа фенотипов демонстрирует адаптивный ответ генофонда на ксенобиотики и изменение структуры питания, а высокая доля нейро- и психиатрических болезней, возможно, является следствием выщепления “криптической изменчивости”, связанной с поведенческими фе-

нотипами, которые способствовали миграционной активности и “поиску новизны”.

Ключевыми биологическими процессами – геными онтологиями, достоверно обогащенными в группе генов, показавших сигналы адаптивной эволюции по результатам нашего анализа, являются процессы, кластеризующиеся в такие группы генов онтологий как регуляция метаболизма, ответ на различные эндо- и экзогенные субстраты, передача сигнала, регуляция транскрипции, неврология и поведение.

Генетическое разнообразие по 1000 SNP, для которых показаны высокодостоверные ассоциации с климатическими параметрами, демонстрирует клинальный рост от Африки к Евразии, аналогично тренду для маркеров иммунно-зависимых фенотипов, в отличие от полногеномного разнообразия (рис. 4; сравните с рис. 2). Анализ частот аллелей этих 1000 SNP в мировых популяциях методом главных компонент (рис. 5) выявил характер распределения, принципиально отличный от полногеномного паттерна, показанного на рис. 1 и сформированного в основном селективно нейтральными факторами популяционной динамики. В данном случае мы видим сходство генетической структуры всех популяций регионов тропического климата – Африки, Океании и Южной Америки, дистанцированных по первой главной компоненте от популяций Евразии. Последние, в свою очередь, представляют собой генетический континуум, “протянувшийся” от субтропических популяций Юго-Восточной Азии (в области низких положительных значений первого фактора) до арктических популяций Северной Азии, для которых характерны наиболее низкие отрицательные значения первой главной компоненты (рис. 5).

Сходство генетических характеристик разнообразных по происхождению популяций, но проживающих в сходных климатических условиях, в данном случае можно объяснить прохождением эволюционного пути от исходного канализованного состояния, сохранившегося у африканцев, через деканализацию (или канализацию в новое состояние) в Евразии и реканализацию (возвращение в исходный эволюционный “канал”) в тропиках Южной Америки и Океании.

Многочисленные ассоциации генов, в которых расположены “деканализированные” маркеры, с многофакторными болезнями, вероятно, являются свидетельством изменения адаптивной значимости предковых аллелей (согласно концепции “предковой предрасположенности”) и выщепления “криптической изменчивости” в деканализованных популяциях Евразии (согласно концепции деканализации). Роль естественного отбора в формировании изменения частот алле-

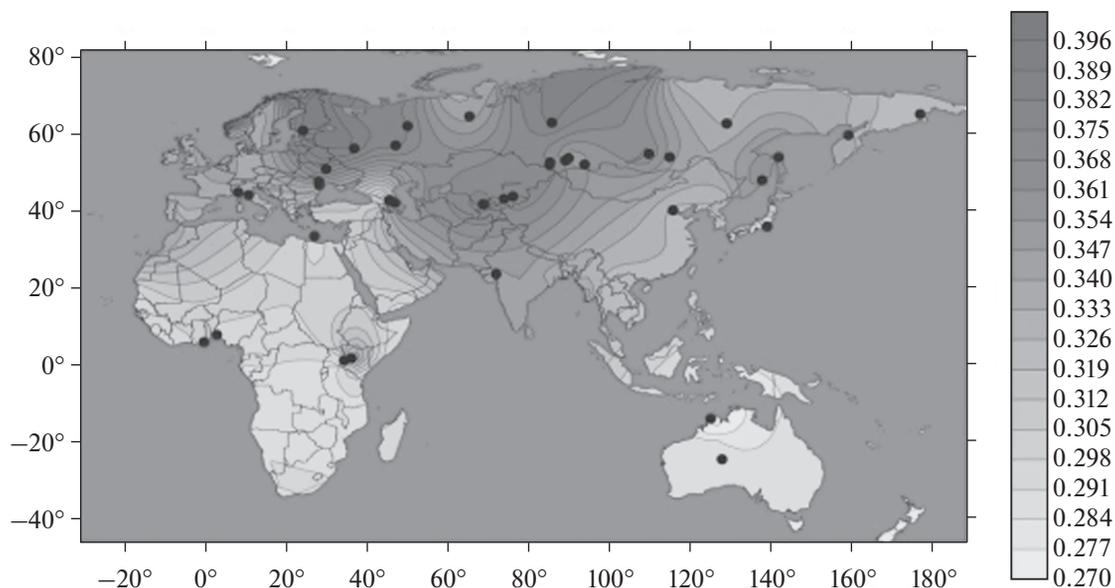


Рис. 4. Генетическое разнообразие (средняя гетерозиготность) по 1000 SNP, ассоциированных с ключевыми климатическими факторами и демонстрирующих сигналы деканализации. Черные точки означают популяции, для которых определялась средняя ожидаемая гетерозиготность; на шкале даны значения ожидаемой гетерозиготности.

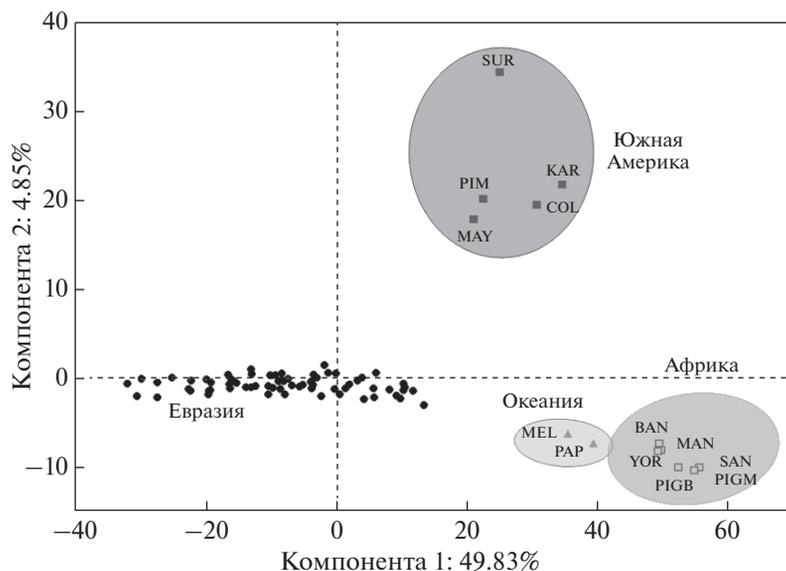


Рис. 5. Пространство главных компонент частот 1000 SNP, ассоциированных с ключевыми климатическими факторами и демонстрирующих сигналы деканализации, в 79 мировых популяциях.

лей по мере расселения человека (снижение частоты предкового аллеля и рост гетерозиготности) для этой группы генов, вероятно, была существенной. Положительные сигналы естественного отбора для отдельных SNP демонстрируют до 20% маркеров, причем наблюдается рост интенсивности отбора в популяциях от экватора к полюсам, чего не обнаружено для других частей генома, вариабельность которых не коррелирует с климато-

географическими параметрами среды обитания. Анализ сигналов отбора в деканализованных участках генома с помощью тестов, ориентированных на структуру неравновесия по сцеплению и вариабельность гаплотипов по данным проекта 1000 геномов, выявляет достоверные сигналы балансирующего и направленного отбора. К числу примененных нами тестов относятся тест Таджи-мы, кросс-популяционный тест на протяженную

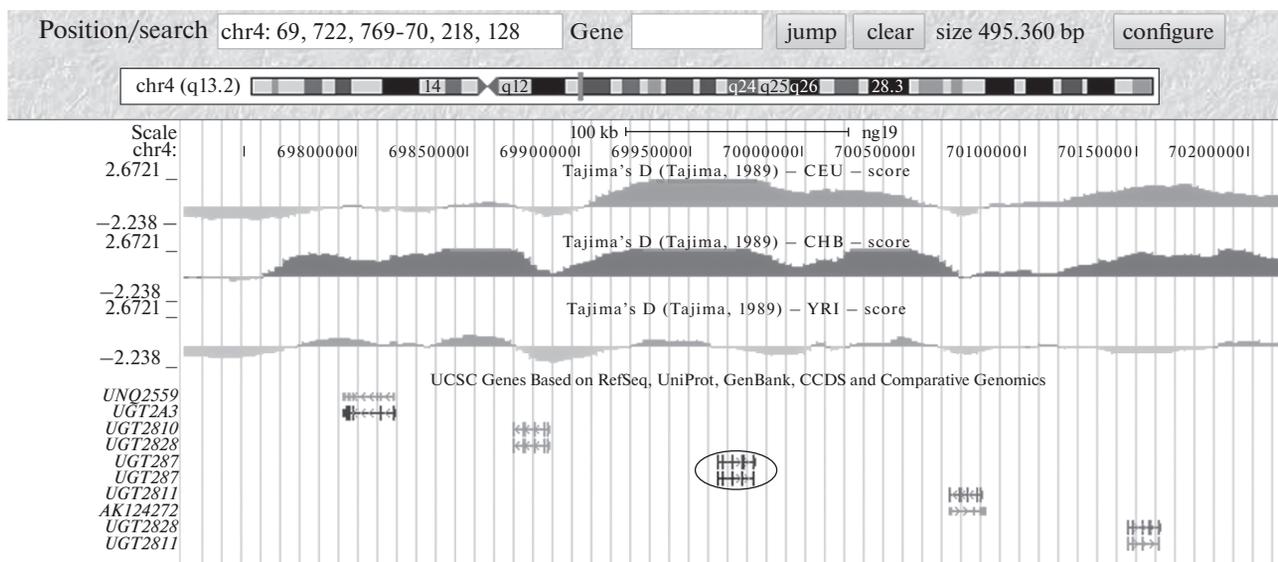


Рис. 6. Сигнал балансирующего отбора на участке хромосомы 4 в геномном браузере проекта “1000 геномов”. Участок длиной около 500 тыс. пн содержит ген *UGT2B7* и 4 других белок-кодирующих гена. Значения теста Таджимы вдоль хромосомы показаны для европейцев (CEU, верхний график), азиатов (CHB, средний график) и африканцев (YRI, нижний график). Ниже показана локализация генов в данном участке хромосомы. Позиция гена *UGT2B7* обведена овалом.

гомозиготность гаплотипов (XP-EHH, cross-population extended haplotype homozygosity), кросс-популяционное композитное мультилокусное соотношение вероятностей (XP-CLR, cross-population multilocus composite likelihood ratio).

Одним из примеров действия отбора на генетическое разнообразие локусов, входящих в наш “топ-1000” деканализованных маркеров, является ген *UGT2B7*, кодирующий один из вариантов уридин-5-дифосфатглюкуронилтрансферазы — фермента фазы II детоксикации ксенобиотиков. Функцией белка является перенос гликозильных групп по УДФ-молекулам, который превращает токсичные вещества в водорастворимые безвредные глюкурониды [41]. Полиморфизм этого гена ассоциирован с такими заболеваниями как системная красная волчанка, ВИЧ, ожирение, эпилепсия и с ответом на лекарственную терапию ряда заболеваний [42, 43].

Рис. 6 демонстрирует значимый сигнал балансирующего отбора для гена *UGT2B7* на хромосоме 4 и вокруг него в европейских (верхний график) и азиатских (средний график) популяциях, но не у африканцев (нижний график). Зона действия отбора простирается примерно на 150 тыс. пар оснований, содержащих всю кодирующую область гена и его 5'UTR и 3'UTR районы. При этом распределение аллелей *rs4587017* гена *UGT2B7*, показывающего наиболее выраженные сигналы отбора и деканализации (рис. 7), свидетельствует о направленном изменении частот аллелей от высокой частоты предкового аллеля (показан светло-серым), связан-

ного с медленным метаболизмом, к высокой частоте (более 60%) производного аллеля — быстрого метаболизера в Северо-Восточной Азии. По мере обратного продвижения человека к тропикам предковый аллель снова становится наиболее частым, вплоть до его полной фиксации в экваториальных популяциях индейцев Бразилии. То есть мы видим ту же цепочку событий, опосредованных адаптацией к климату за счет действия отбора, что и в случае генов иммуно-зависимых заболеваний: канализацию в предковых и современных африканских популяциях, деканализацию по мере продвижения на север и реканализацию при возвращении в исходные средовые условия. Медленный направленный отбор против исходно наиболее частого предкового аллеля по мере удаления от Африки в данном случае приводит к постепенному повышению генетического разнообразия в большинстве нетропических популяций, тем самым мимикрируя под сигнал балансирующего отбора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетическое разнообразие современных популяций человека сложилось под действием различных микроэволюционных факторов, действовавших в ходе расселения человека по территории Земли. Наиболее выражены эффекты миграций (изоляция расстоянием) и дрейфа, сформировавшие картину строгой географической структурированности генетической изменчивости человечества. Эффекты естественного

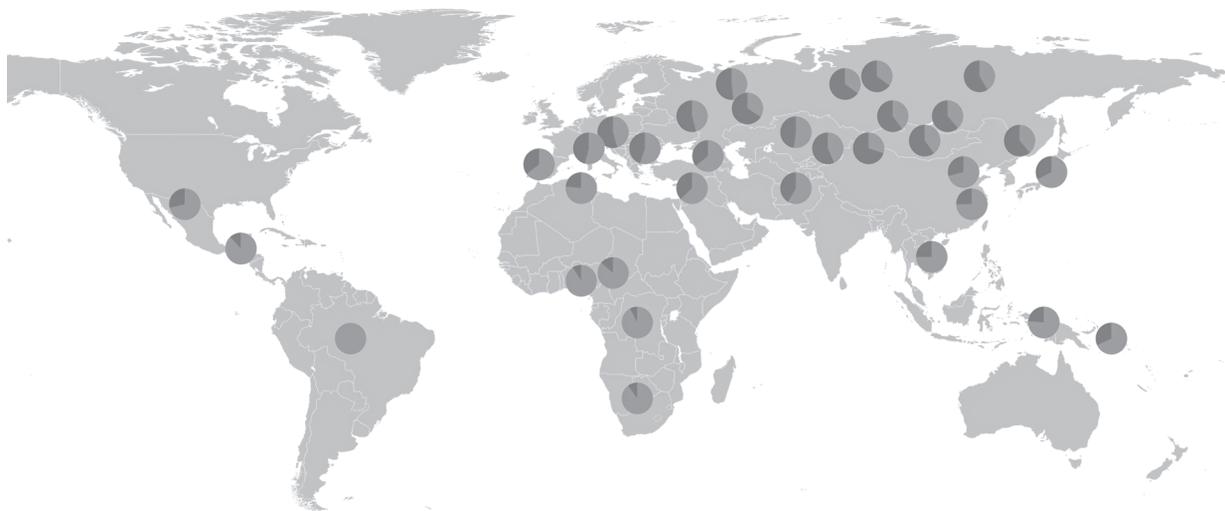


Рис. 7. Частоты аллелей *rs4587017* гена *UGT2B7* в мировых популяциях. Предковый аллель показан светло-серым, производный – темно-серым.

отбора, как правило, скрыты или стерты более мощным действием дрейфа генов. Однако современный арсенал полногеномных методов анализа генетического полиморфизма в совокупности с биоинформационными подходами даст возможность выявлять сигналы отбора и анализировать роль микроэволюционных факторов в распространенных заболеваниях человека. Эта задача является одной из основных проблем эволюционной медицины – формирующегося направления современной биомедицины, заключающегося в изучении болезней и здоровья человека в эволюционном контексте.

Некоторые гипотезы и концепции эволюционной медицины могут быть продуктивными для выявления механизмов возникновения, распространения и патогенетики МФЗ. Одной из таких концепций является гипотеза канализации–деканализации геном-феномных отношений в ходе расселения современного человека.

Полногеномный поиск позволил выявить генетические маркеры и локусы генома, несущие сигналы деканализации и адаптации к климату. Часть варибельности генома человека, ассоциированная со сменой среды в ходе расселения из Африки, обогащена вариантами, связанными с нейropsychиатрическими заболеваниями и поведенческими признаками, иммунными и инфекционными болезнями, с ответом на ксенобиотики. Ключевые биологические процессы, в которые вовлечены эти гены и маркеры, включают регуляцию метаболизма, передачу сигналов, ответ на внешние стимулы, регуляцию нервной системы. Одним из многих примеров генов, несущих сигналы отбора и деканализации, является ген уридин-5-дифосфатглюкурозилтрансферазы (*UGT2B7*), участвующий

в метаболизме ксенобиотиков и ассоциированный с рядом комплексных заболеваний человека. Вероятно, высокая частота аллелей, ассоциированных с МФЗ в некоторых популяциях человека (а, возможно, отчасти и высокая частота самих болезней многофакторной природы), может быть объяснена гипотезой деканализации геном-феномных отношений под действием естественного отбора в ходе расселения человека.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 15-04-002442.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_summary.cgi
2. The 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1092 human genomes // *Nature*. 2012. V. 491. P. 56–65.
3. Manolio T.A., Collins F.S., Cox N.J. et al. Finding the missing heritability of complex diseases // *Nature*. 2009. V. 461. № 7265. P. 747–753.
4. Lee S.H., Wray N.R., Goddard M.E., Visscher P.M. Estimating missing heritability for disease from genome-wide association studies // *Am. J. Hum. Genet.* 2011. V. 88. № 3. P. 294–305.
5. Zuk O., Hechter E., Sunyaev S.R., Lander E.S. The mystery of missing heritability: Genetic interactions create phantom heritability // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2012. V. 109. № 4. P. 1193–1198.
6. Knox S.S. From ‘omics’ to complex disease: a systems biology approach to gene-environment interactions in cancer // *Cancer Cell Intern.* 2010. V. 10:11.
7. Chen L., Wu J. Systems biology for complex diseases // *J. Mol. Cell Biol.* 2012. V. 4. P. 125–126.

8. *Li H.* Systems biology approaches to epidemiological studies of complex diseases // *WIREs Syst. Biol. Med.* 2013. V. 5. P. 677–686.
9. *Пузырев В.П., Кучер А.Н.* Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека // *Генетика.* 2011. Т. 47. № 12. С. 1573–1585.
10. *Степанов В.А.* Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина // *Acta Naturae.* 2010. № 4. С. 18–34.
11. *Jobling M., Hollox E., Hurles M. et al.* *Human Evolutionary Genetics.* 2nd ed. N.Y.; London: Garland Science, 2014. 670 p.
12. *Meyer M., Kircher M., Gansauge M.-T. et al.* A high-coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual // *Science.* 2012. V. 338. P. 222–226.
13. *Prufer K., Racimo F., Patterson N. et al.* The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains // *Nature.* 2014. V. 505. P. 43–49.
14. *Noonan J.P.* Neanderthal genomics and the evolution of modern humans // *Genome Res.* 2010. V. 20. P. 547–553.
15. *Степанов В.А.* Этногеномика населения Северной Евразии. Томск: Печатная Мануфактура, 2002. 244 с.
16. *Balaresque P.L., Ballereau S.J., Jobling M.A.* Challenges in human genetic diversity: demographic history and adaptation // *Human Mol. Genet.* 2007. V. 16. Review Issue 2. P. R134–R139.
17. *Wiuf C.* Do DF508 heterozygotes have a selective advantage? // *Genet. Res.* 2001. V. 78. P. 41–47.
18. *Adeyemo A., Rotimi C.* Genetic variants associated with complex human diseases show wide variation across multiple populations // *Public Health Genomics.* 2010. V. 12. P. 72–79
19. *Jobling M.A., Hurles M.E., Tyler-Smith C.* *Human Evolutionary Genetics. Origins, Peoples and Diseases.* N.Y.: Garland Publ., 2004. 524 p.
20. *Степанов В.А., Канделария П., Кхо С. и др.* Деканализация иммунного ответа при расселении современного человека: связь генетического разнообразия в генах иммунной системы с климато-географическими факторами // *Мед. генетика.* 2013. Т. 12. № 4. С. 8–18.
21. *Voight B.F., Kudaravalli S., Wen X., Pritchard J.K.* A Map of recent positive selection in the human genome // *PLoS Biol.* 2006. V. 4. P. 446–458.
22. *Knowles D.G., McLysaght A.* Recent de novo origin of human protein-coding genes // *Genome Res.* 2009. V. 19. P. 1752–1759.
23. *Hancock A.M., Witonsky D.B., Alkorta-Aranburu G. et al.* Adaptations to climate-mediated selective pressures in humans // *PLoS Genetics.* 2011. V. 7. P. 1–16.
24. *Waddington C.H.* Canalization of development and the inheritance of acquired characters // *Nature.* 1942. V. 150. P. 563–565.
25. *Шмальгаузен И.И.* Факторы эволюции (теория стабилизирующего отбора). М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1946. 396 с.
26. *Schmalhausen I.I.* *Factors of Evolution: The Theory of Stabilizing Selection.* Philadelphia: Blakiston, 1949. 327 p.
27. *Алтухов Ю.П.* Генетические процессы в популяциях. 3-е изд. М.: ИКЦ “Академкнига”, 2003. 432 с.
28. *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.
29. *Neel J.V.* Diabetes Mellitus: A “trifty” genotype rendered detrimental by “progress”? // *Am. J. Hum. Genet.* 1962. V. 14. P. 353–362.
30. *Neel J.V.* The “trifty” genotype in 1998 // *Nutrition Reviews.* 1998. V. 57. P. S2–S9.
31. *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.
32. *Gibson G.* Decanalization and the origin of complex disease // *Nature Review Genetics.* 2009. V. 10. № 2. P. 134–140.
33. *McGrath J.J., Hannan A.J., Gibson G.* Decanalization, brain development and risk of schizophrenia // *Transl. Psychiatry.* 2011. V. 1. e14.
34. *Scharloo J.* Canalization: genetic and developmental aspects // *Annual Review Ecol. Syst.* 1991. V. 22. P. 65–93.
35. *Siegal P., Bergman J.* Waddington’s canalization revisited: developmental stability and evolution // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. № 16. P. 10528–10532.
36. *Bethony J., Brooker S., Albonico M. et al.* Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm // *Lancet.* 2006. V. 367. P. 1521–1532.
37. WHO Expert Committee. Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. World Health Organ Tech Rep Ser. Geneva, 2002. 912 p.
38. *Hughes R.G.* Environmental influences on helminthiasis and nutritional status among Pacific schoolchildren // *Intern. J. Environmental Health Research.* 2004. V. 14. P. 163–177.
39. *Le Souef P.N., Goldblatt J., Lynch N.R.* Evolutionary adaptation of inflammatory immune responses in human beings // *Lancet.* 2000. V. 356. P. 242–244.
40. <http://geneticassociationdb.nih.gov/>
41. *Mackenzie P., Little J.M., Radominska-Pandya A.* Glucosidation of hyodeoxycholic acid by UDP-glucuronosyltransferase 2B7 // *Biochem. Pharmacol.* 2003. V. 65. P. 417–421.
42. *Fujita K.I., Ando Y., Yamamoto W. et al.* Association of *UGT2B7* and *ABCB1* genotypes with morphine-induced adverse drug reactions in Japanese patients with cancer // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 2009. V. 65. P. 251–258.
43. *Rouguieff K., Picard N., Sauvage F.L. et al.* Contribution of the different UDP-glucuronosyltransferase (UGT) isoforms to buprenorphine and norbuprenorphine metabolism and relationship with the main UGT polymorphisms in a bank of human liver microsomes // *Drug Metabolism and Disposition.* 2010. V. 38. P. 40–45.

Evolution of Genetic Diversity and Human Diseases

V. A. Stepanov

Research Institute of Medical Genetics, Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634050 Russia

National Research Tomsk State University, Tomsk, 634050 Russia

e-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru

Received February 24, 2016

Abstract—The problem of development and dispersion of complex diseases in human populations requires new views, approaches, hypotheses, and paradigms. Evolutionary medicine provides one of the promising approaches to this problem, putting the disease into an evolutionary context. Unlike classic approaches oriented to proximate issues on structure and mechanisms of a disease, evolutionary considerations are broader. It provides the basis for understanding the origin, dispersion, and maintenance of the high frequencies of pathological phenotypes in modern human populations. In the current paper, we try to review the modern concepts on the evolution of human genetic diversity, to shape the outlines of evolutionary medicine, and to illustrate evolutionary medical problems using our experimental data. Data on genome-wide search for the signals of decanalization and adaptation in the human genome and on related biological processes and diseases are presented. Some hypotheses and concepts of evolutionary medicine may be productive for revealing the mechanisms of origin and dispersion of complex diseases and for pathogenetics of multifactorial diseases. One of such concepts is the hypothesis of decanalization of genome—phenome relationships under natural selection during modern human dispersion. Probably, the high frequency of alleles associated with complex diseases (and partially the high prevalence of diseases themselves) could be explained in the framework of the hypothesis. English translation of the paper published in Russian Journal of Genetics, 2016, Vol. 52, No. 7, is available ONLINE by subscription from: <http://www.springer.com/>, <http://link.springer.com>

Keywords: human population, genetic diversity, natural selection, adaptive evolution, multifactorial diseases