

Связь генетической структуры популяций человека с географическими и климатическими параметрами

Попович А.А.^{1*}, Вагайцева К.В.^{1,2}, Боcharова А.В.¹, Степанов В.А.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, г. Томск, Россия, e-mail: anastasia.cherednichenko@medgenetics.ru

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»

Популяции человека проживают в различных условиях среды обитания, которые требуют адаптации, особенно к экстремальным средовым факторам. Действие адаптивной эволюции отражается и на генетической структуре популяций человека. В настоящем исследовании был проведен анализ вариативности 25 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), связанных с адаптацией к холодному климату, в мировых популяциях. Показано влияние климатических и географических факторов на генетическое разнообразие популяций человека. Выявлен рост генетического разнообразия по изученным маркерам от Африки по мере расселения современного человека по земному шару. Вероятно, высокая частота аллелей, ассоциированных с адаптацией к климату, в некоторых популяциях человека может быть объяснена в рамках гипотезы канализации/деканализации геном-феномных отношений в ходе расселения современного человека.

Ключевые слова: естественный отбор, генетическое разнообразие, популяции человека, однонуклеотидные полиморфные маркеры.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 15-04-02442 с привлечением научно-исследовательского оборудования ЦКП «Медицинская геномика» при НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Relationship between the genetic structure of human populations and geographical and climatic parameters

Popovich A.A.¹, Vagaitseva K.V.^{1,2}, Bocharova A.V.^{1*}, Stepanov V.A.^{1,2}

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, e-mail: anastasia.cherednichenko@medgenetics.ru

² National Research Tomsk State University

Human populations live in different environmental conditions that require adaptation, especially to extreme environmental factors. The action of adaptive evolution is also reflected on human populations' genetic constitution. The study highlights the variability analysis of 25 SNPs single nucleotide polymorphisms (SNP) related to adaptation to a cold climate, as well as influence of climatic and geographical factors on the genetic diversity of human populations. The growth of the genetic diversity among the studied markers from Africa according to a modern human's displacement around the earth identified. Probably, the variability of alleles associated with adaptation to climate in some populations could be explained in the framework of the hypothesis of canalization/decanalization of genome-phenome relationships under natural selection during modern human dispersion.

Key words: natural selection, genetic diversity, human populations, single nucleotide polymorphisms.

Введение

Современный человек появился в Восточной Африке и был приспособлен к проживанию в условиях жаркого и влажного экваториального и субэкваториального климата. После выхода из Африки в процессе миграции популяции человека заселили другие регионы, в том числе и регионы континентального и арктического климата, к которым относится территория Северной Евразии, в частности Сибирь. Согласно археологическим данным современный человек достиг территории Сибири приблизительно 45—40 тыс. лет назад [1].

Исследования генома человека с использованием результатов таких крупных международных проектов, как HarMap, «1000 геномов» и HGDP значительно расшири-

ли представление об изменчивости генофондов популяций в пространстве и времени в процессе расселения человека по земному шару. Исследование генетической адаптации ведется в течение длительного времени, в частности, накоплен большой объем информации о генетических различиях между популяциями ойкумены [2, 3]

Наиболее значимые связи с параметрами окружающей среды показали генетические маркеры, ассоциированные с пигментацией кожи, иммунозависимыми заболеваниями, участвующие в энергетическом обмене [4, 5]. Однако роль адаптивной эволюции в формировании генетических характеристик популяций человека, проживающих на территории Северной Евразии, изучена слабо. Длительная приспособительная эволюция гено-

фонда популяций Сибири и Дальнего Востока могла привести к формированию устойчивых адаптивных комплексов. Ряд недавних исследований показывает, что сибирские популяции характеризуются интенсивностью энергетического метаболизма, высоким кровяным давлением, устойчивостью к температурному шоку, что, вероятно, отразилось и на генетической структуре данных популяций [6, 7].

Таким образом, цель данного исследования заключается в анализе генетического разнообразия популяций Северной Евразии совместно с мировыми популяциями и в выявлении связи генетической структуры с географическими и климатическими параметрами.

Материалы и методы

В рамках настоящей работы были изучено 17 популяционных выборок Северной Евразии из биобанка коллекции НИИ медицинской генетики ТНИМЦ РАН «Биобанк населения Северной Евразии»: русские (121 чел.), карелы (48 чел.), вепсы (47 чел.), удмурты (95 чел.), коми

(69 чел.), узбеки (53 чел.), киргизы южные (47 чел.), киргизы северные (48 чел.), ханты (95 чел.), кеты (48 чел.), тувинцы (48 чел.), буряты (95 чел.), эвенки (47 чел.), якуты (102 чел.), нивхи (95 чел.), коряки (89 чел.), чукчи (95 чел.). Дополнительно в исследование были включены данные по 20 популяционным группам из проектов «1000 геномов» и HGDP. Популяции принадлежат к таким регионам, как Африка (ишаны, гамбийцы, лухья, менде, йоруба, пигмеи Биака, манденка), Ближний Восток (белуджи, бедуины, брахуи, бурушо, друзы, хазарейцы, калашы, макраны, мозабиты, палестинцы, патаны), Восточная Азия (китайцы из Сишунаньбана-Дайского автономного округа, китайцы из Пекина, южные китайцы, японцы, вьетны), Восточная Европа (русские, карелы, вепсы, удмурты, коми), Западная Европа (финны, британцы, иберийцы, тосканцы, французы, баски, сардинцы), Индостан (бенгалы, индийцы из Гуджарата, индийцы телугу, пенджабы, ланкийские тамилы, синдхи), Океания (меланезийцы, папуасы), Дальний Восток (чукчи, коряки, нивхи), Сибирь (ханты, кеты, тувинцы, буряты, эвенки, якуты), Средняя Азия (киргизы южные, кир-

Таблица 1

Характеристика полиморфных генетических маркеров, выбранных для исследования

SNP	Ген	Позиция в гене	Замена
rs10158579	LEPR	Интрон	С/Т
rs10464475	TRC-GCA13-1 / TRY-GTA11-1	Межгенная область	С/Т
rs10899013	POLD3	Интрон	С/Т
rs11202656	LOC105378415 / LOC105378416	Межгенная область	С/Т
rs1171279	LEPR	Интрон	С/Т
rs12203649	LOC102724168	Интрон	А/Г
rs17002034	MKL1	Интрон	Г/Т
rs2370985	RNU1-96P / RPS27P11	Межгенная область	А/Г
rs2846063	GRAMD1B	Интрон	А/С
rs312783	LRP5	Интрон	С/Т
rs3811787	UCP1	Вблизи 5'- конца гена	Г/Т
rs3827382	MKL1	Интрон	А/Г
rs4745450	OTX2P1 / LOC105376091	Межгенная область	С/Т
rs4753404	RPL7AP57 / FAT3	Межгенная область	А/Г
rs546803	LRP5	Интрон	С/Т
rs5759333	MPPED1	Интрон	А/Г
rs659366	UCP2	Вблизи 5'- конца гена	С/Т
rs7113533	LOC100287896 / LOC105369386	Межгенная область	А/Г
rs7225574	RPTOR	Интрон	Г/Т
rs7874982	LOC100129601 / OTX2P1	Межгенная область	А/С
rs7925747	POLD3	Интрон	С/Т
rs8136867	MAPK1	Интрон	А/Г
rs8541	PHACTR1	3' UTR	С/Т
rs854889	AMIGO2	3' UTR	А/С
rs9350204	ID4 / RPL29P17	Межгенная область	А/С

гизы северные), Америка (перуанцы, каритиана, майя, пима и суруи).

Полиморфные генетические маркеры, включенные в анализ, показали действие естественного отбора, согласно данным литературы, и/или принадлежат генам, связанным с устойчивостью к холоду, а именно вовлечены в такие процессы, как регуляция мышечных сокращений, терморегуляция, регуляция артериального давления, метаболизм липидов и др. [5, 8–10]. Таким образом, было выбрано 25 SNP (табл. 1). Генотипирование проведено методом масс-спектрометрии MALDI-TOF.

Анализ корреляции частот аллелей, наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности с климато-географическими

параметрами осуществлен с использованием корреляции Спирмена (R) в программе Statistica. Для исследования генетического разнообразия рассчитывали ожидаемую гетерозиготность, так как в небольших по объему выборках генотипы и наблюдаемая гетерозиготность по случайным причинам могут отклоняться от генеральных величин [11].

Результаты и обсуждение

Изученные генетические маркеры являются полиморфными в исследованных популяциях и характеризуются существенной вариабельностью показателей гетерозиготности отдельно по каждому локусу (от 0,0 до 0,5). Не обнару-

Таблица 2

Значения корреляции частот аллелей исследованных генетических маркеров и средней гетерозиготности с климатическими и географическими параметрами

Полиморфизм	Абсолютная широта	Абсолютная долгота	Среднегодовая температура	Температура наиболее холодного месяца	Температура наиболее теплого месяца	Разброс температур	Среднее количество осадков	Средняя относительная влажность
rs10158579	0,602	0,401	-0,658	-0,632	-0,637	0,525	-0,009	0,286
rs10464475	-0,691	-0,257	0,552	0,655	0,362	-0,709	0,332	0,017
rs10899013	0,726	-0,031	-0,630	-0,710	-0,475	0,705	-0,388	0,001
rs11202656	0,472	0,155	-0,389	-0,501	-0,242	0,554	-0,237	-0,128
rs1171279	-0,635	-0,394	0,571	0,580	0,544	-0,521	0,097	-0,279
rs12203649	-0,654	-0,333	0,670	0,754	0,418	-0,766	0,357	-0,063
rs17002034	-0,602	-0,514	0,678	0,734	0,409	-0,739	0,300	-0,082
rs2370985	-0,663	-0,145	0,616	0,697	0,394	-0,729	0,425	0,103
rs2846063	-0,852	-0,068	0,773	0,820	0,646	-0,754	0,282	-0,143
rs312783	0,384	0,652	-0,380	-0,484	-0,237	0,537	-0,155	0,025
rs3811787	0,715	-0,164	-0,517	-0,527	-0,442	0,448	-0,350	0,153
rs3827382	-0,620	-0,510	0,692	0,749	0,431	-0,753	0,296	-0,098
rs4745450	-0,620	-0,372	0,497	0,633	0,300	-0,688	0,296	0,103
rs4753404	-0,739	-0,285	0,664	0,742	0,511	-0,713	0,214	-0,044
rs546803	0,369	0,501	-0,291	-0,355	-0,271	0,367	-0,196	0,261
rs5759333	-0,763	-0,092	0,660	0,738	0,531	-0,704	0,391	-0,043
rs659366	-0,097	-0,308	0,278	0,211	0,264	-0,201	-0,112	-0,294
rs7113533	-0,620	-0,531	0,552	0,605	0,407	-0,633	0,289	-0,102
rs7225574	-0,441	-0,554	0,552	0,498	0,464	-0,427	-0,012	-0,312
rs7874982	-0,584	-0,372	0,442	0,600	0,183	-0,701	0,439	0,204
rs7925747	-0,618	-0,524	0,550	0,602	0,414	-0,626	0,279	-0,107
rs8136867	-0,470	-0,547	0,426	0,476	0,381	-0,490	0,018	-0,186
rs8541	-0,552	-0,395	0,512	0,618	0,327	-0,671	0,198	-0,019
rs854889	-0,751	-0,187	0,737	0,810	0,567	-0,756	0,399	0,038
rs9350204	-0,580	-0,490	0,504	0,643	0,260	-0,736	0,447	0,159
He25	0,696	0,291	-0,578	-0,715	-0,343	0,774	-0,401	-0,147
Ho25	0,711	0,271	-0,604	-0,735	-0,371	0,770	-0,406	-0,131

Примечание. В ячейках представлен коэффициент корреляции Спирмена (R), выделены ячейки, где уровень значимости составил меньше 0,05. He25 и Ho25 — средние ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготности.

жено накопления числа статистически значимых отклонений от равновесия Харди—Вайнберга ($p < 0,05$) и в популяциях, и отдельно по генетическим маркерам. Частота большинства исследованных SNP достоверно связана с абсолютной широтой, абсолютной долготой, среднегодовой температурой, температурой наиболее холодного и теплого месяцев, разбросом температур (табл. 2). Накопление числа значимых корреляций с климатическими и географическими параметрами, вероятно, обусловлено принципом отбора генетических маркеров для анализа.

В меньшей степени связаны с изменением климатических и географических параметров маркеры rs11202656, расположенный в межгенной области (LOC105378415 и LOC105378416 (нехарактеризованный LOC105378415 и LOC105378416)), и rs659366 — вблизи гена UCP2 (митохондриальный разобщающий белок 2). Полиморфизм rs11202656 показал ассоциацию с шизофренией, а rs659366 — с ожирением в нескольких исследованиях [12–14]. Продукт гена UCP2 является важным регулятором энергетического баланса [15].

На уровне всей системы маркеров выявлена связь средней гетерозиготности по 25 локусам с 7 климато-географическими параметрами. Относительно отдельных регионов показано низкое внутривнутрипопуляционное разнообразие на территории Африки ($H_e = 0,214$; $H_o = 0,211$), Океании ($H_e = 0,213$; $H_o = 0,219$) и Америки ($H_e = 0,236$; $H_o = 0,244$), в то время как высокое генетическое разнообразие наблюдается в популяциях Северной Евразии (Средняя Азия ($H_e = 0,390$; $H_o = 0,388$) и Сибирь ($H_e = 0,393$; $H_o = 0,397$)). Уровень генетического разнообразия 17 популяций Северной Евразии составляет 0,372 (H_e) и 0,372 (H_o) и превосходит таковой в мировых популяциях ($H_e = 0,315$; $H_o = 0,317$).

Таким образом, результаты настоящей работы свидетельствуют о связи генетической структуры популяций с переменными окружающей среды (климат и география). Низкий уровень генетического разнообразия характерен для групп, проживающих на территории с жарким экваториальным и субэкваториальным климатом (Африка, Америка и Океания), и постепенно возрастает в популяциях Северной Евразии. Однако, согласно результатам других исследований по условно-нейтральным маркерам, внутривнутрипопуляционное генетическое разнообразие снижается по мере удаления от территории происхождения современного человека в Восточной Африке в связи с процессами миграции, генетического дрейфа и относительной изоляцией малочисленных популяций [16, 17].

Увеличение генетического разнообразия от Африки к популяциям Северной Евразии было ранее показано нами при исследовании полиморфных генетических маркеров, ассоциированных с иммунозависимыми фенотипами [18]. Данная закономерность лежит в русле гипотезы канализации/деканализации геном-феномных отношений, согласно которой, древние африканские популяции были приспособлены к определенным условиям среды обита-

ния, вероятно, действовавшим как канализирующий фактор. Расселение человека за пределы тропической Африки в регионы с другими условиями окружающей среды, вероятно, способствовало снижению действия направленного отбора на адаптивные для популяций Африки аллели генов и увеличению частоты альтернативных аллелей, а также корреляции частот аллелей генетических маркеров с климато-географическими факторами.

Список литературы

1. Goebel T. Pleistocene human colonization of siberia and peopling of the Americas: an ecological approach. *Evol. Anthropol.* 1999;8:208–227.
2. Алексеева Т.И. Адаптации человека в различных экологических нишах Земли (биологические аспекты). Курс лекций М.: МНЭПУ, 1998. 280 с.
3. Балановская Е.В., Рычков Ю.Г. Генофонд человека на этапах освоения ойкумены: адаптивная эволюция и геногеография. Человек заселяет планету Земля. Глобальное расселение гоминид. М.: 1997. 228–297 с.
4. Hancock AM, Witonsky DB, Gordon AS et al. Adaptations to climate in candidate genes for common metabolic disorders. *PLoS Genet.* 2008;4(2):e32.
5. Hancock AM, Witonsky DB, Alkorta-Aranburu G et al. Adaptations to climate-mediated selective pressures in humans. *PLoS Genet.* 2011;7(4):e1001375.
6. Bjerregaard P, Dewailly E, Young TK et al. Blood pressure among the Inuit (Eskimo) populations in the Arctic. *Scand. J. Public. Health.* 2003;31(2):92–99.
7. Snodgrass JJ, Leonard WR, Sorensen MV et al. The influence of basal metabolic rate on blood pressure among indigenous Siberians. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2008;137(2):145–155.
8. Cardona A, Pagani L, Antao T et al. Genome-wide analysis of cold adaptation in indigenous Siberian populations. *PLoS One.* 2014;9(5):e98076.
9. Lappalainen T, Salmela E, Andersen PM et al. Genomic landscape of positive natural selection in Northern European populations. *Eur. J. Hum. Genet.* 2010;18(4):471–478.
10. Rasmussen M, Li Y, Lindgreen S et al. Ancient human genome sequence of an extinct Palaeo-Eskimo. *Nature.* 2010;463(7282):757–762.
11. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. М.: Наука, 1991;271 с.
12. Chen P, Avramopoulos D, Lasseter VK et al. Fine mapping on chromosome 10q22–q23 implicates Neuregulin 3 in schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 2009;84(1):21–34.
13. Martinez-Hervas S, Mansego ML, de Marco G. Polymorphisms of the UCP2 gene are associated with body fat distribution and risk of abdominal obesity in Spanish population. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012;42(2):171–178.
14. Baturin AK, Sorokina EY, Pogozheva AV. The study of the association of polymorphism rs659366 gene UCP2 с obesity and type 2 diabetes among residents of the Moscow Region. *Vopr. Pitan.* 2015;84(1):44–49.
15. Oguzkan-Balci S, Col-Araz N, Nacak M. Mitochondrial uncoupling protein 2 (UCP2) gene polymorphisms are associated with childhood obesity and related metabolic disorders. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2013;26(3–4):277–283.
16. Степанов ВА. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина. *Acta naturae.* 2010;2(4):18–34.
17. Rosenberg NA, Kang JT. Genetic Diversity and Societally Important Disparities. *Genetics.* 2015;201(1):1–12.
18. Степанов ВА. Эволюция генетического разнообразия и болезни человека. *Генетика.* 2016;52(7):852–864.