

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Эволюция жизни на Земле

*Материалы
V Международного симпозиума
12–16 ноября 2018 г.*

Томск
Издательский Дом Томского государственного университета
2018

АДАПТИВНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РАЗНООБРАЗИЯ В ПОПУЛЯЦИЯХ ЧЕЛОВЕКА. ПОИСК СИГНАЛОВ НАПРАВЛЕННОГО ОТБОРА В ПОПУЛЯЦИЯХ СЕВЕРНОЙ ЕВРАЗИИ

В.А. Степанов^{1,2}, В.Н. Харьков¹, Т.В. Татарина³

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия, vadim.stepanov@medgenetics.ru

² Томский государственный университет, г. Томск, Россия

³ Университет Ла Верн, Ла Верн, США

ADAPTIVE EVOLUTION OF GENETIC DIVERSITY IN HUMAN POPULATIONS. SEARCH OF THE SIGNALS OF POSITIVE SELECTION IN POPULATIONS OF NORTH EURASIA

V.A. Stepanov^{1,2}, V.N. Kharkov¹, T.V. Tatarinova³

¹ Research institute for Medical Genetics, TNRMС RAS, Tomsk, Russia, vadim.stepanov@medgenetics.ru

² Tomsk State University, Tomsk, Russia

³ LaVerne University, LaVerne, USA

Abstract. Adaptation to cold climate in human populations of North Eurasia, mediated by natural selection, could lead to specific patterns of genetic diversity in the genomic regions involved in potentially adaptive phenotypic traits. We have performed the genome-wide search of the signals on selection in 5 human populations from North Eurasia based on the analysis of genomic regions of extended homozygosity. Around 100-200 long homozygous blocks has been found in each population. Significant number of these blocks are located within the regions of genes involved in energy metabolism and thermoregulation, reflecting the driven changes of genetic diversity related to the adaptation to climatic and geographic conditions.

Современный человек является уникальным биологическим видом по широте занимаемого им ареала и скорости расселения. Предки современного человека на протяжении как минимум нескольких миллионов лет эволюционировали в Африке и были адаптированы к условиям жаркого тропического климата. Расселение человека из места происхождения *Homo sapiens* в Восточной Африке по территории земного шара происходило быстрыми темпами – на протяжении последних 50–100 тысяч лет, и было сопряжено со сменой климатических зон от тропического климата к умеренному и арктическому, и связанными с этим изменениями параметров среды обитания – температуры, влажности, инсоляции, инфекционной нагрузки. Человек современного типа проник в субарктическую и арктическую зону Евразии относительно недавно – 30–40 тыс. лет назад. Выживание человека в условиях холодного климата, вероятно, вовлекало механизмы и процессы разного масштаба и природы – кратковременную акклиматизацию, длительную адаптацию, социо-культурные изменения. Соотношение и роль этих механизмов в выживании в экстремальном климате остаются неясными, однако фенотипические особенности современных коренных популяций Северной Евразии и особенности их генофонда свидетельствуют о возможной роли направленного естественного отбора в адаптации коренных популяций к экстремальным климатическим условиям. Мы предполагаем, что опосредованная естественным отбором адаптация популяций, населяющих Сибирь, Северную Азию и север европейской части России, к условиям холодного климата привела к формированию сигналов адаптации –

специфических характеристик генофонда и генетического разнообразия по генам, участвующим в формировании адаптивно значимых фенотипов [1, 2]. Выявление таких сигналов с помощью современных геномных и биоинформационных подходов является важной и актуальной фундаментальной проблемой генетики человека.

Поиск сигналов направленного отбора проводили в опубликованном нами ранее массиве данных по широкогеномному набору SNP в популяциях Евразии [3]. Использовали данные генотипов по 242179 аутосомным SNP в пяти популяциях Сибири и севера европейской части России (ханты, кеты, коми, удмурты, карелы). Поиск сигналов отбора проводили в пакете SelScan с помощью геномных тестов на расширенную гомозиготность гаплотипов (iHS и XP-EHH). Оба теста основаны на том, что отбор по какому-либо маркеру приводит к гомозиготизации участка генома вокруг мишени отбора за счет того, что отбирается весь гаплотип, сцепленный с мишенью.

Тест iHS (integrated haplotype score) оценивает степень гомозиготности гаплотипа (EHH, extended haplotype homozygosity) вокруг тестируемого SNP при сравнении гаплотипов для предкового и производного аллелей. В пакете SelScan реализован усовершенствованный вариант теста iHS – статистика nSL (number of Segregating sites by Length). Ключевое отличие теста nSL от классического iHS заключается в том, nSL сравнивает длину гомозиготных фрагментов на двух гаплотипах (для предкового и производного аллелей) в терминах числа мутаций (полиморфных сайтов), а не пар нуклеотидов. Тем самым, nSL не зависит от привязки к генетической

карте и является более устойчивым к эффектам вариабельности в частоте рекомбинации или темпе мутирования. Кроме того, это свойство nSL делает его более удобным для анализа данных с относительно низкой плотностью маркерного покрытия, как, например, в случае наших данных для полногеномных чипов емкостью 370–610 тыс. SNP.

Тест XP-EHH (cross-population extended haplotype homozygosity) оценивает гомозиготизацию блока вокруг тестируемого SNP при сравнении гаплотипов в двух разных популяциях (т.е., тестирует различия в уровне гомозиготизации участков генома в изучаемой популяции по сравнению с контрольной). Тесты iHS/nSL и XP-EHH взаимно дополняют друг друга, поскольку первый эффективен при относительно невысоких частотах отбираемого аллеля, а второй – при высоких и близких к фиксации частотах.

Для теста nSL в качестве сигнала позитивного отбора выбирали участки генома, для которых абсолютное эмпирическое значение стандартизованной статистики $|nSL|$ превышало границу 98% квантиля. То есть, выявляли гаплотипы-аутлайеры, имеющие необычно высокую степень гомозиготизации вокруг предкового или производного аллеля, попадающую в 2 крайних процента распределения эмпирических значений. В качестве дополнительных показателей, оценивающих степень гомозиготизации блока в области сигнала отбора, оценивали число SNP в блоке с экстремальными значениями статистики iHS ($|iHS| > 2$), общее число SNP в блоке и долю SNP с экстремальными значениями iHS.

Для каждой из популяций обнаружено от 113 до 185 регионов генома, формирующих протяженные гомозиготные блоки, с общим числом SNP в блоке от 20 до 122. Примечательно, что популяции севера европейской части России имеют большее число сигналов отбора (блоков расширенной гомозиготности), чем исследованные популяции Сибири. В общей сложности по всем популяциям в область блоков расширенной гомозиготности гаплотипов попадают порядка 900 генов. Для 298 из них сигналы направленного отбора повторяются более чем в одной популяции, остальные являются уникальными для отдельных популяций. Среди наиболее ярких мишеней отбора следует отметить гаплотипы в локусе гена *SLC30A9*, который показывает наиболее экстремальные значения теста nSL в трех популяциях – у кетов, карелов и удмуртов. Ген *SLC30A9* относится к семейству генов, кодирующих белки-переносчики растворимых веществ. Продукт гена является белком-переносчиком ионов цинка и кроме трансмембранного переноса катионов задействован в процессах регуляции транскрипции. Недавно Zhang et al. [4] обнаружили сигналы дифференцирующего отбора в генах-транспортерах цинка, включая *SLC30A9*, в африканских и неафриканских популяциях. Гаплотипы гена *SLC30A9* у африканцев йоруба в этой работе демонстрировали значимые

сигналы направленного отбора гаплотипов по предковым аллелям, тогда как в популяциях Восточной Азии (у китайцев) отбор шел в пользу производных аллелей. В наших данных все три популяции характеризуются высокими положительными значениями nSL для этого участка генома, характеризующими однонаправленное действие отбора во всех популяциях в пользу производных (неафриканских) аллелей.

Среди других повторяющихся в исследованных популяциях регионов генома, показывающих значимые сигналы направленного отбора, можно выделить регионы генов *ALDH1A2*, *ABCB4*, *CACHD1*, *CACNA1C*, *MCC*, *MCCD1*, *SLC44A4*, *KCNQ5*, *TRIM10*, *TRIM15*, *TRIM26*, *TRIM39*, *TRIM40*, *TTC30A*, *TTC30B*, *WWOX*, *KCNQ5* и др. Биоинформационный анализ показывает, что основными процессами, обогащенными генами – мишенями отбора, являются транспорт липидов, трансмембранный транспорт, метаболизм ретиноевой кислоты и др.

Тест XP-EHH, основанный на сравнении гомозиготных блоков в тестируемой и контрастной популяции сравнения оказался менее информативным для поиска сигналов отбора в наших данных. Для сравнения популяций холодного климата (Северная Европа, Сибирь и Северная Азия), принадлежащих к монголоидному и европеоидному антропологическим типам в качестве контрольных мы выбрали евразийские популяции, проживающие в умеренном климате – европеоидов (украинцы) и монголоидов (японцы). В случае более контрастных по происхождению популяций (например, при сравнении сибиряков с африканцами) мы, вероятно, тестировали бы отличия от африканцев, общие для евразийских популяций, а не отличия, связанные с климатической адаптацией в Евразии.

Кросс-популяционный тест выявил в исследованных популяциях от 22 до 28 регионов генома с экстремально повышенной гомозиготностью по сравнению с японцами и от 14 до 25 регионов при сравнении с украинцами. Некоторые из этих регионов совпадают с участками экстремально высокой гомозиготности гаплотипов по данным теста nSL. В частности, среди совпадающих участков генома, демонстрирующих значимые сигналы направленного отбора, по результатам обоих тестов находятся локусы генов *KCNQ5*, *ALDH1*, *SLC9A9*, *ABCA1*, *LRRN1*, *SLC16A10* и др.

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о наличии в геномах представителей популяций севера Евразии большого числа протяженных гомозиготных блоков, сформированных под действием естественного отбора. Значительная часть таких участков расположена в области генов, вовлеченных в процессы энергетического обмена и терморегуляции, что, вероятно, отражает направленные изменения в генофонде исследованных популяций, связанные с адаптацией к климато-географическим условиям среды проживания.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты 18-29-13045 и 18-04-00758).

Литература

1. Степанов В.А. Эволюция генетического разнообразия и болезни человека // Генетика. 2016. Т. 52, № 7. С. 852–864.
2. Степанов В.А., Н. Харьков В.Н., Вагайцева К.В., Бочарова А.В., Казанцев А.Ю., Попович А.А., Хитринская И.Ю. Поиск генетических маркеров адаптации к

климату у населения Северной Евразии // Генетика. 2017. Т. 53, № 11. С. 1254–1266.

3. Triska P., Chekanov N., Stepanov V. et al. Between Lake Baikal and the Baltic Sea: genomic history of the Gateway to Europe // BMC Genetics. 2017. Vol. 18, Suppl. 1. 110. DOI 10.1186/s12863-017-0578-3.

4. Zhang C., Li J., Tian L., Lu D., Yuan K., Yan Y., Xu S. Differential Natural Selection of Human Zinc Transporter Genes between African and Non-African Populations // Scientific Reports. 2015. Vol. 5. Article number: 9658.

ЗИГОТИЧЕСКИЙ ОТБОР У *DROSOPHILA MELANOGASTER* И НОВАЯ РЕДАКЦИЯ ДАРВИНОВСКОЙ КОНЦЕПЦИИ ВИДООБРАЗОВАНИЯ

Б.Ф. Чадов, Н.Б. Федорова

Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики СО РАН», г. Новосибирск, Россия, boris_chadov@mail.ru

ZYGOTIC SELECTION IN *DROSOPHILA MELANOGASTER* AND A NEW EDITION OF DARWIN'S CONCEPT OF SPECIATION

B.F. Chadov, N.B. Fedorova

Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics SB RAS", Novosibirsk, Russia, boris_chadov@mail.ru

Abstract. A characteristic feature of conditional mutations in *Drosophila melanogaster* is the death of part of the offspring. A particular mutation determines which class of offspring dies and in what proportion. Death also depends on the genome of the partner in the cross. The death of the offspring occurs at the time of the formation of the zygote or at the very first stages of its development. Based on the study of conditional mutations in *Drosophila*, it is concluded that the phenomenon called zygotic selection in two-sex living organisms exists. The phenomenon of zygotic selection exists on a par with Darwinian selection occurring among adult organisms. Mendelian genes responsible for synthesis of proteins are involved in Darwinian selection, ontogenes, genes control the course of ontogenesis are involved in zygotic selection. The amendments to the Darwinian concept of speciation made taking into account the open phenomenon of zygotic selection are discussed.

Понятие *естественного отбора*, введенное Ч. Дарвином, является фундаментальным. Оно помогает выявить и связать между собой другие понятия, характеризующие живое: движение, возобновление, изменчивость, размножение. Естественный отбор в контексте названных понятий – это «*недопущение части потомков до следующего тура возобновления*».

Ч. Дарвин понятие отбора предложил в связке с видообразованием. Отбор по Дарвину ведёт к образованию нового вида. Гениальная догадка Ч. Дарвина о роли отбора в видообразовании была представлена в простой, понятной, но далекой от совершенства форме. Отбор предполагался происходящим среди взрослых организмов под действием внешней среды. Такое понимание отбора перекочевало в синтетическую теорию эволюции. Естественным отбором она называет отбор менделевских генов, развивающих активность с момента образования зиготы. Как выясняется, кроме дарвиновского отбора, происходящего со взрослыми организмами, в природе действует *зиготический отбор*, происходящий на уровне гибридных клеток – *синкарионов*. Фигурантами этого отбора являются гены ранее не известной категории.

Существование зиготической формы отбора выявилось сравнительно недавно при работе с особыми

ми мутациями, названных *условными* [1]. Условные мутации проявляются в одних генотипах и не проявляются в других, проявляются в одном направлении скрещивания и не проявляются – в другом. Благодаря разработке способов выделения таких мутаций у дрозофилы стали известны свойства генов, ответственных за их образование [2]. Гены, ответственные за образование условных мутаций, были названы *онтогенами* [3, 4].

Зиготический отбор у дрозофилы (пример). В таблице представлены результаты скрещивания самцов дрозофилы, содержащих разные условные мутации в хромосоме X, с самками линии *yellow*. Из данных первого столбца таблицы (*female y/y; +/-*) видно, что в потомстве мутантного самца практически нет дочерей, содержащих мутацию, хотя по всем правилам дочери должны быть. Из данных следующих столбцов видно, что наличие хромосомных перестроек у самки *yellow* приводит к появлению некоторого количества дочерей. Отсутствие дочерей говорит о том, что часть зигот, образующихся с участием гамет мутантного самца, гибнет. Гибель зависит не только от гаметы отца, но и от гаметы матери. Гибель дочерей снижается, если геном матери содержит хромосомную перестройку. Отбор в потомстве мутантного самца налицо.