

## ДВИЖУЩИЙ ОТБОР В ХОДЕ ЭВОЛЮЦИИ ЧЕЛОВЕКА

И.П. Горлов, О.Ю. Горлова

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: gorurofu@mail.ru

Одним из наиболее интересных и удивительных открытий, связанных с секвенированием генома шимпанзе, является то, что геном шимпанзе очень похож на геном человека: последовательность абсолютно совпадает в 30 % генов. Более 99 % кодирующих последовательностей одинаковы, а гены, в которых имеются различия, отличаются всего лишь по 1–2 аминокислотным заменам. Большое сходство в последовательностях послужило основанием для гипотезы, что не изменения в последовательности, а изменения в регуляции генов играли роль в эволюции человека. Однако работы, сделанные в относительно недавнее время, показывают, что эволюция последовательностей была очень важна в ходе человеческой эволюции. В некоторых случаях, например в случаях генов *FOXP2* и микроцефалина, было показано, что небольшого числа (1–2) аминокислотных замен в важном белке может быть достаточно, чтобы изменить его функцию и привести к появлению фенотипа, свойственного человеку. Наша работа является кратким обзором исследований генов, которые подвергались быстрым изменениям в ходе эволюции человека. Мы также приводим собственные данные по оценке вредности разных типов мутаций в кодирующих районах у человека, основанные на анализе существующих полиморфных вариантов. В целом эта работа приводит доказательства недавней быстрой эволюции на молекулярном уровне в ходе антропогенеза. Анализ изменчивости в популяциях позволяет предположить существование отбора и в современных человеческих популяциях.

### Введение

В этой статье мы приводим краткий обзор работ по движущему отбору в ходе эволюции человека, а также наши собственные оценки относительной вредности разных типов мутаций в кодирующих районах человеческого генома. Существует два основных типа отбора: движущий и стабилизирующий (purifying). Движущий отбор действует, когда мутация дает некое преимущество ее носителям. В этом случае частота мутации в популяции будет возрастать, пока мутация не зафиксируется. В случае вредных мутаций отбор действует против них, сохраняя их частоту на низком уровне. Скорость фиксации мутаций часто называют скоростью эволюции. Она измеряется как частота замен на потенциальный сайт в данной эволюционной линии (с момента разделения видов). Для оценки относительной скорости эволюции в качестве точки отсчета берутся замены, приводящие к нейтральным мутациям. Скорость эволюции по нейтральным мутациям определяется генетическим дрейфом. В случае движущего отбора мутации будут

фиксироваться быстрее, чем нейтральные, а в случае стабилизирующего отбора – медленнее. Для любого гена можно оценить частоту замен по синонимичным сайтам ( $K_s$ ) и по несинонимичным сайтам ( $K_a$ ). Если  $K_a = K_s$ , то это означает, что вся изменчивость в гене нейтральная, отбора по нему не было. Если  $K_a < K_s$ , то отбор негативный (изменения в гене отменяются отбором), а если  $K_a > K_s$ , то изменения в гене подхватываются отбором, и отбор движущий. Большинство работ, цитируемых в этом обзоре, было сделано в рамках этого подхода.

Довольно популярным является мнение, что отбор в современных человеческих популяциях очень слаб, если вообще присутствует. Это мнение базируется на том, что многие болезни, приводившие к смерти в раннем возрасте, в настоящее время более не являются летальными. Однако отбор против мутаций, которые вызывают дефекты развития, никогда не прекращался. Более того, можно ожидать, что отбор в индустриально развитых обществах может усиливаться. Это связано с изменениями в стратегии размножения в современных чело-

веческих популяциях. Сдвиг репродуктивного возраста на более поздний срок открывает возможность отбора против мутаций, приводящих к болезням более позднего возраста, которые не влияли на репродуктивный потенциал в предшествующих поколениях. Если человек не обзавелся детьми до того, как у него проявилась генетическая болезнь, то возможно, что он либо сознательно не будет заводить детей, либо не сможет это сделать по состоянию здоровья. Доступность генетического консультирования будет приводить к тому же результату.

### **Гены, претерпевшие недавнюю быструю эволюцию**

В этой статье мы рассмотрим гены, которые претерпели недавнюю быструю эволюцию. Показателем движущего отбора является тот факт, что последовательность ДНК и структура соответствующего белка менялись в ходе эволюции быстрее, чем некодирующие последовательности того же гена (Fay *et al.*, 2001; Payseur *et al.*, 2002; Sabeti *et al.*, 2002; Voight *et al.*, 2006). Гены, которые подвергались действию движущего отбора, можно подразделить на две категории. Первая – это гены, которые быстро эволюционируют у многих видов, например, гены, вовлеченные в защиту от патогенов (Vallender, Lahn, 2004). Патогены и защитные системы, как известно, находятся в постоянной «гонке вооружений», в которой каждый вид пытается добиться преимущества. Паразит старается обмануть защитные системы хозяина и получить доступ к его ресурсам, в то время как хозяин старается блокировать и нейтрализовать патоген. Принцип «гонки вооружений» между конкурирующими видами (или хозяином и паразитом) часто называется принципом красной королевы (Valen, 1973). В этой «гонке вооружений» могут быть локальные победы и поражения, как правило, устанавливается глобальное равновесие, когда хозяин и патоген сосуществуют (Yamauchi, 1999; Justine, Durette-Desset, 2000). Гены другой категории контролируют признаки, специфичные для вида *Homo sapiens*: размеры мозга, поведение, органы чувств и познавательные способности.

Ниже мы рассмотрим примеры эволюции генов из обеих категорий.

### **Гены, вовлеченные в защиту от патогенов.**

Гены, контролирующие комплекс гистосовместимости, были первыми, для них продемонстрировано существование у человека движущего отбора (Hughes, Nei, 1988; Ohta, 1991). Гены этого комплекса быстро эволюционируют и у других видов (Filip, Mundy, 2004). Естественный отбор по генам комплекса гистосовместимости приводит к увеличению генетического разнообразия. Отбор идет в пользу гетерозигот и редких аллелей или, точнее говоря, против частых аллелей, потому что они – наиболее частый объект для атаки патогенов (Borghans *et al.*, 2004). Другие гены иммунной системы также быстро эволюционируют у многих видов. Примерами могут служить: иммуноглобулины,  $\beta$ -дефенсины, которые являются неспецифичными антимикробными белками; рецепторы Т-киллеров, которые участвуют в раннем антивирусном ответе (Boniotto *et al.*, 2003; Semple *et al.*, 2003). Белки мембран клеток крови также подвергаются быстрой эволюции, движимой патогенами, даже если они непосредственно не участвуют в иммунном ответе (Livingstone, 1960; Saitou, Yamamoto, 1997).

Классический пример балансирующего отбора – это отбор на устойчивость к малярийному плазмодию *Plasmodium falciparum* (Mears *et al.*, 1981). В этом случае мутация в бета-глобине вызывает в гетерозиготе устойчивость к паразиту, но в гомозиготе – серповидноклеточную анемию. В этом случае отбор, вызванный присутствием паразита, вызвал необычно высокую частоту мутантного аллеля в районах, прилежащих к пустыне Сахара. Ген *G6PD* тоже имеет аллельный вариант, обеспечивающий устойчивость к малярии, и частота этого аллеля повышена в этих же районах. В целом гены, напрямую вовлеченные во взаимодействие хозяин-паразит, очень часто подвергаются отбору (Trowsdale, Parham, 2004).

**Гены, отвечающие за способность усваивать новую пищу.** Эти гены тоже находятся под действием движущего отбора (Zhang *et al.*, 2002). У большинства видов способность усваивать молоко пропадает в момент прекращения вскармливания. Однако в некоторых популяциях человека способность усваивать молоко сохраняется и во взрослом состоянии. Эта способность, несомненно, давала значительные

эволюционные преимущества, и неудивительно, что ген лактазы подвергался движущему отбору. Оценки показывают, что вариант, позволяющий усваивать молоко во взрослом состоянии, распространился в Евразии около 5–10 тыс. лет назад. Это хорошо совпадает во времени с возникновением молочного животноводства (Hollox *et al.*, 2001; Bersaglieri *et al.*, 2004). Частота этого аллеля стремительно выросла в течение короткого периода. Объясняется это тем, что люди, способные усваивать молоко, имели лучшие шансы на выживание в тот период (Bersaglieri *et al.*, 2004). Поджелудочная рибонуклеаза также подвергалась недавнему действию отбора. Наиболее вероятной причиной быстрой эволюции этого фермента у человека был переход к более богатой мясом пище. Переход на такой режим питания требовал способности нейтрализовать бактерии, часто встречающиеся в мясной пище (Finch, Stanford, 2004). В связи с этим следует отметить, что ген аланинглиоксилатаминотрансферазы, различия в котором очень сильны между травоядными и хищными животными, также демонстрирует недавнюю быструю эволюцию у человека (Holbrook *et al.*, 2000). Одним из ярких примеров генов, которые относительно недавно подвергались быстрой эволюции, является алкогольдегидрогеназа-2 (Oota *et al.*, 2004). Существует распространенный аллель, который вызывает неспособность организма справляться с большим количеством алкоголя. Этот аллель особенно часто встречается в странах Восточной Азии, и это объясняет часто встречающуюся среди монголоидов непереносимость алкоголя. Неясно, почему этот аллель распространен именно там. Одна из интересных гипотез состоит в следующем. Алкоголь, как известно, усугубляет вредное действие вируса гепатита В, который тоже сильно распространен в Восточной Азии. Таким образом, наличие аллеля непереносимости алкоголя может быть выгодно, так как это смягчает течение гепатита В (Lin, Cheng, 2002).

**Гены, определяющие цвет кожи.** Один из наиболее изученных генов, которые определяют цвет кожи, – это ген *MC1R*, который кодирует рецептор меланокортина и регулирует производство меланина, вызывающего пигментацию кожи (Mundy, Kelly, 2003). Окраска кожи находится под действием движущего отбора и

связана с защитой от ультрафиолетовых лучей (Harding *et al.*, 2000). У ирландцев, датчан и шведов обнаружены три разные мутации в этом гене, которые вызывают ослабление пигментации кожи и рыжую окраску волос (Harding *et al.*, 2000; Makova *et al.*, 2001). Почему эта мутация распространилась среди ирландцев? Одно из предположений – это связано с тем, что в северных широтах отсутствует отбор в пользу более темной кожи, которая не дает никакого преимущества. Это подтверждается тем, что мутация рыжеволосости отсутствует в Африке. Другое объяснение связано с половым отбором. Возможно, что рыжеволосость считалась привлекательным признаком, что привело к распространению мутации.

**Гены, отвечающие за размножение.** Гены, отвечающие за размножение, также быстро эволюционируют. Многие белки сперматозоидов, как показывает анализ, находятся под действием движущего отбора (Torgerson *et al.*, 2002). Гены, участвующие в образовании *zona pellucida* у женщин (*ZP2*, *ZP3*), также быстро эволюционируют (Swanson *et al.*, 2001). Другие гены, вовлеченные во взаимодействие яйцеклетки и сперматозоида, также демонстрируют доказательства быстрой эволюции (Maston, Ruvolo, 2002). Эта эволюция объясняется гонкой вооружений между сперматозоидом и яйцеклеткой. Сперматозоид «старается» проникнуть внутрь любой ценой, тогда как яйцеклетка стремится ограничить проникновение всего одним сперматозоидом.

**Гены, контролирующие развитие органов чувств.** Наиболее ярким эволюционным приобретением высших приматов является цветное (трехцветное) зрение (Shyue *et al.*, 1995). Оно достигается появлением трех типов опсинов, которые узнают преимущественно красный, синий и зеленый цвета. Синий опсин имеется у всех приматов и контролируется аутосомным геном. В X-хромосоме у людей и высших приматов Старого Света расположены два других очень похожих между собой гена – гены зеленого и красного опсинов. Интересно, что обезьяны Нового Света имеют всего один опсиновый ген в X-хромосоме. Этот ген имеет аллельные варианты, соответствующие красному и зеленому опсином. В результате самцы и гомозиготные самки способны различать только два цвета,

тогда как гетерозиготные самки различают три цвета, как люди и приматы Старого Света (Shyue *et al.*, 1995; Boissinot *et al.*, 1998).

Гены, регулирующие деятельность органов вкуса, также быстро эволюционируют. Сладкий вкус люди различают лучше, чем высшие обезьяны (Shi *et al.*, 2003). Хорошо известный пример полиморфизма, все еще присутствующий в человеческой популяции, – это способность различать вкус фенилтиокарбамида. Предполагается, что этому способствует уравнивающий отбор в пользу гетерозигот по пока не известным причинам (Wooding *et al.*, 2004).

Гены, вовлеченные в распознавание запахов, также эволюционировали, хотя для человеческого выживания чувство запаха не является главным. Одно из объяснений – это то, что быстрое накопление нуклеотидных замен в этих генах возникает не за счет движущего отбора, а вследствие ослабления стабилизирующего отбора (Glusman *et al.*, 2001). Это предположение согласуется с фактами, показывающими, что многие гены, участвующие у других видов в распознавании запахов, у человека превращаются в псевдогены (Gimelbrant *et al.*, 2004).

**Гены, контролирующие поведение.** Многие поведенческие признаки человека имеют ярко выраженный генетический контроль, и некоторые из этих генов подвергались сильной селекции в ходе человеческой эволюции – например, ген *MAO-A*, контролирующей импульсивность и агрессивность (Gilad *et al.*, 2002). Аналогичным образом ген *DRD4*, связанный с поиском новых ощущений, также подвержен отбору (Seaman *et al.*, 2000; Ding *et al.*, 2002). Возможно, что генетические варианты, контролирующие склонность к исследовательскому поведению и поиску новых ощущений (если генетическая изменчивость по этому признаку действительно существует), могли быть важными в ходе миграции из предковой популяции в Африке. Один из наиболее известных генов, вовлеченных в специфическое человеческое поведение, – это ген речи *FOXP2* (Fisher *et al.*, 1998; Haesler *et al.*, 2004). Мутации в этом гене вызывают речевые дефекты. Этот эффект связан не с анатомическими нарушениями в ротовой полости, а с неправильным расположением нейронов в речевой зоне. Интересно, что ортологичный ген у птиц контролирует их способ-

ность обучаться пению (Haesler *et al.*, 2004). Хотя этот ген достаточно консервативный (что показывает его функциональную значимость), в человеческой линии зафиксировались несколько нуклеотидных замен, что может указывать на то, что этот ген подвергался быстрой эволюции в линии, ведущей от обезьян к человеку (Zhang *et al.*, 2002b).

Известно, что в течение последних 2–3 млн лет эволюции человека объем мозга увеличился более чем в 3 раза (McHenry, 1994). Было найдено два гена – *ASPM* и микроцефалин, мутации в которых приводят к формированию мозга меньших размеров, при этом не наблюдаются других анатомических дефектов (Jackson *et al.*, 2002; Bond, 2002). Было показано, что в линии высших приматов оба эти гена подвергались недавней быстрой эволюции (Evans *et al.*, 2004; Wang, Su, 2004). Интересно, что эти гены эволюционировали значительно быстрее в линии человека, чем в линиях высших обезьян. Также интересно, что ген микроцефалин быстро эволюционировал на более ранних, а *ASPM* – на самых последних этапах возникновения человека. Еще один ген, возможно, также вовлеченный в контроль размеров мозга, хотя и косвенно, – это ген тяжелой цепи миозина 16 (Stedman *et al.*, 2004). Этот ген экспрессируется в лицевой мускулатуре. Было показано, что он инактивировался в человеческой линии после разделения ее с линией шимпанзе. Отметим, что эта инактивация произошла около 2,5 млн лет назад и совпадает во времени с возникновением *Homo erectus*. Инактивация этого гена ослабила мускулы челюсти, что сняло анатомические ограничения на верхний размер мозга.

### **Генетический полиморфизм SNP и эволюция популяций человека**

Наиболее распространенным типом генетического полиморфизма являются единичные нуклеотидные замены (SNP). В среднем один SNP приходится на 400 нуклеотидов (Sachidanandam *et al.*, 2001; Altshuler *et al.*, 2005). Подавляющее большинство SNP в геноме человека расположено в интронах и в межгенных районах. SNP, расположенные в экзонах, подразделяют на синонимичные (не меняющие кодируемую аминокислоту) и несинонимичные

(меняющие аминокислоту). В самой большой базе данных по SNP – dbSNP (NCBI) содержится более 11 млн SNP. Вероятно, подавляющее большинство SNP нейтральны, именно поэтому по ним существует полиморфизм (Sunyaev *et al.*, 2003; Zhao *et al.*, 2003). Однако некоторые из них могут влиять на структуру и функцию белка (Miyata *et al.*, 1979; Fay *et al.*, 2001). SNP широко используются для поиска генов и генетических вариантов, которые определяют предрасположенность к различным болезням (Comeron *et al.*, 2003; Pardi *et al.*, 2005). Поскольку очень важно знать, влияет ли SNP на структуру и функцию белка, было предложено несколько алгоритмов, которые позволяют это предсказать либо на основании эволюционной консервации, либо по предполагаемому влиянию замены на третичную структуру белка, если таковая известна, а также путем сочетания этих двух подходов (Ramensky *et al.*, 2002; Mooney, 2005). Поскольку некоторые SNP нарушают структуру белка, то они могут влиять и на приспособленность. Косвенные данные указывают на то, что большинство функциональных SNP подвергаются отбору (Fay *et al.*, 2001; Nielsen *et al.*, 2005).

В нашей работе мы попытались оценить относительную вредность разных типов мутаций в человеческом геноме, используя данные по SNP. По последним данным размер кодирующей части генома человека составляет ~ 34 Mb (Hattori, 2005). Есть также данные по частоте использования всех 64 кодонов у человека и оценки относительных частот мутирования каждого нуклеотида в каждый (всего 12 возможных вариантов, по три для каждого нуклеотида) (Nakamura *et al.*, 2000). Последние были получены по псевдогенам, поэтому они отражают фоновую частоту мутирования, не подверженную влиянию отбора (Graug, Li, 2000). Каждый кодон может произвести 9 вариантов мутантных кодонов (три возможные замены в каждой из трех позиций). Таким образом, общее число пар (нормальный кодон – мутантный кодон) –  $64 \times 9 = 576$ . По типу аминокислотной замены их можно подразделить на несколько категорий: синонимичные, несинонимичные (миссенс), нонсенс-мутации и мутации, удлиняющие белок (превращающие нормальный стоп-кодон в кодон, кодирующий аминокислоту). Несинонимичные замены мы подразделили на кон-

сервативные и радикальные. Консервативные мутации заменяют аминокислоту на химически сходную, а радикальные – на химически отличную (Dagan *et al.*, 2002). Мы оценили число потенциальных однонуклеотидных замен каждой категории во всем геноме.

Рассмотрим локус с двумя аллелями,  $A$  и  $a$ , в большой случайно скрещивающейся популяции. Пусть  $A$  – нормальный аллель,  $a$  – мутантный вариант. Пусть значения жизнеспособности для трех возможных генотипов таковы: 1 для  $AA$ ,  $1-hs$  для  $Aa$ , и  $1-s$  для  $aa$ . Здесь  $h$  – коэффициент доминирования, для неполного доминирования  $0 < h < 1$ ;  $s$  ( $0 < s < 1$ ) – коэффициент отбора. Равновесная частота мутантного аллеля, когда увеличение его частоты (в результате *de novo* возникающих мутаций) уравновешивается ее снижением в результате отбора, вычисляется по формуле  $\hat{q} = \frac{\mu}{h \cdot s}$  (Crow, Kimura, 1970), где  $\hat{q}$  – равновесная частота мутантного аллеля  $a$ ;  $\mu$  – частота *de novo* возникающей мутации  $A \rightarrow a$  на поколение.

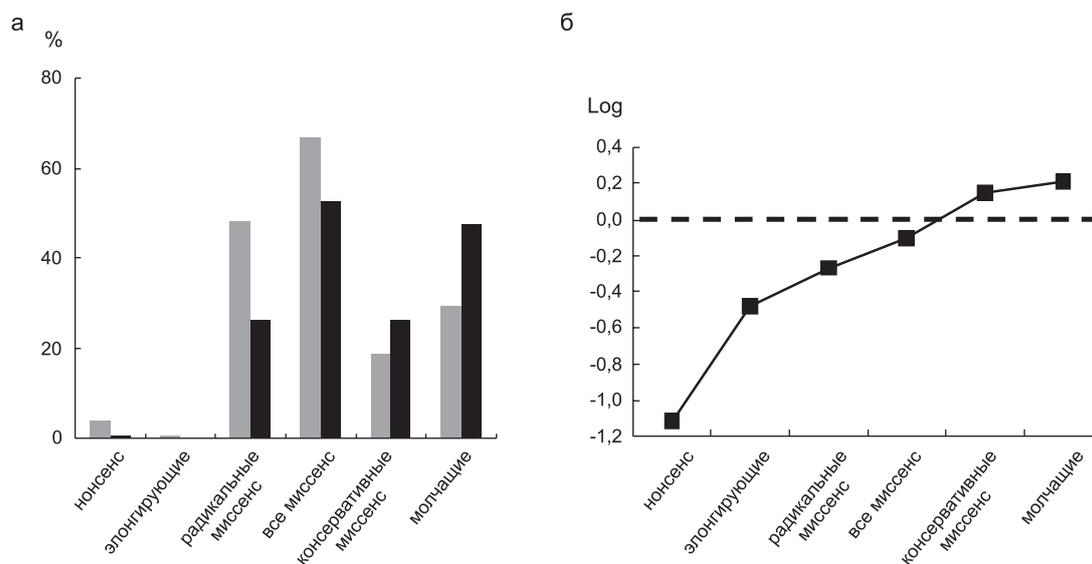
Средняя равновесная частота мутантного аллеля,  $q$ , – это параметр, который мы хотим оценить для каждой функциональной категории SNP. Мы не можем прямо использовать SNP с их известными частотами для оценки этого параметра, так как эти оценки будут завышены. Действительно, частоты мутантных аллелей известны лишь для тех сайтов, которые полиморфны. Однако в большинстве сайтов, в которых потенциально могли бы быть замены, полиморфизм не наблюдается. Таким образом, SNP, которые присутствуют в базах данных, – это те, в которых частота мутантного варианта достаточно высока, чтобы его можно было обнаружить при сравнительно небольшом числе проскринированных хромосом. Чтобы получить несмещенные оценки равновесной частоты, мы должны учесть все потенциально полиморфные сайты генома, а также число проскринированных хромосом. Если опустить детали (см. Gorlov *et al.*, 2006), мы показали, что коэффициент селекции против данной категории мутаций обратно пропорционален доле *наблюдаемых* полиморфизмов данного типа среди всех *потенциально возможных* полиморфизмов этого типа в человеческом геноме. Подробности можно найти в работе И. Горлова с соавторами (Gorlov *et al.*, 2006).

Используя базу данных dbSNP, мы оценили долю мутаций, которые действительно встречаются в человеческой популяции, среди всех теоретически возможных мутаций в кодирующей части, для каждого типа мутаций. Мы нашли, что доля реально встречающихся синонимичных мутаций по отношению ко всем возможным мутациям этого типа была самой высокой ( $2,2 \times 10^{-6}$ ), доля несинонимичных – ниже, а доля нонсенс – самой низкой ( $6,5 \times 10^{-5}$ ) (рис. 1).

Мы показали, что вероятность того, что в данном сайте будет полиморфизм определенного типа, отрицательно коррелирует с вредностью этой конкретной замены в этом сайте. Эта связь позволяет оценить относительную вредность мутаций. В качестве точки отсчета мы взяли нонсенс-мутации как наиболее вредные. Если их вредность принять за 100 %, то средняя относительная вредность элонгирующих мутаций будет 21 %, миссенс-мутаций – 12 %. Интересно, что вредность радикальных (17 %) и консервативных (4 %) миссенс-мутаций различается более чем в три раза. К своему удивлению, мы нашли, что синонимичные замены по вредности (3 %) очень схожи с консервативными миссенс-мутациями.

Мы также обнаружили, что вредность мутаций, нарушающих сплайсинг, составляет примерно 50 % вредности нонсенс-мутаций. Вероятно, что вредность синонимичных замен определяется тем, что среди них встречаются мутации, которые нарушают сплайсинг. Они расположены либо в сайтах, прилегающих к экзон-интронной границе, либо в так называемых экзонных усилителях сплайсинга. Экзонные усилители сплайсинга – это короткие последовательности из 5–7 нуклеотидов (Cartegni *et al.*, 2003; Fairbrother *et al.*, 2004). Они важны для опознавания экзона сплайсинговой машиной. Если в результате мутации, в том числе и синонимичной, нарушена последовательность в экзонном усилителе сплайсинга, то экзон может быть не распознан и не включен в мРНК (Gorlov *et al.*, 2003; Jin, Cote 2004; Carlini, Genut, 2006). Другой вредный эффект синонимичных замен может заключаться в необходимости для клетки вовлекать более редкую транспортную РНК, что замедляет синтез белка (Polony *et al.*, 2003).

Таким образом, мы предполагаем, что, хотя большинство синонимичных замен нейтральны, некоторая доля их очень вредна – сравнима с нонсенс-мутациями, и это дает среднюю вред-



**Рис. 1.** Наблюдаемые и ожидаемые доли различных типов точковых мутаций в геноме человека. а – наблюдаемые (черный) и ожидаемые (серый) доли SNP. Ожидаемые доли были получены на основании нулевой гипотезы о том, что нет различий в силе отбора против разных типов точковых мутаций; б – логарифм отношения наблюдаемой к ожидаемой доле SNP. Горизонтальная пунктирная линия соответствует отношению, ожидаемому при нулевой гипотезе.

ность порядка 3 % от вредности нонсенс-мутаций. Интересно перевести наши относительные оценки в абсолютные. Для этого нужна информация по абсолютной вредности хотя бы одной из категорий замен. Мы можем предположить, что нонсенс-мутации всегда ведут к потере функции белка. Эксперименты на дрожжах и нематоде показали, что только 10 % генов являются настолько важными, что их исключение из генома летально (Kamath *et al.*, 2003; Conant, Wagner, 2004; Segre *et al.*, 2005). Если предположить, что это же верно и для человека, то можно сказать, что средняя вредность мутации, связанной с полной потерей белковой функции, будет около 10 %. Тогда наши относительные оценки можно перевести в абсолютные, просто разделив их на 10. Мы можем также оценить мутационный груз, связанный с наличием полиморфизма по миссенс-мутациям. Средняя частота мутантного (более редкого) варианта для миссенс-мутаций в человеческих популяциях составляет около 10 %. В базе данных dbSNP есть данные о  $\approx 10$  тыс. миссенс-мутациях. Это означает, что средний индивидуум гетерозиготен по 1 тыс. мутаций. Напомним, что, по нашим оценкам, вредность миссенс-мутаций составляет 12 % вредности нонсенс-мутаций. Если по аналогии с данными, полученными в экспериментах на дрозофиле, дафнии и др., мы примем, что средний коэффициент доминирования составляет 0,1, то это означает, что средний человек несет 1–2 летальных эквивалента только по миссенс-мутациям. Этот абсурдный результат показывает, что реальная вредность полиморфных миссенс-мутаций должна быть значительно ниже, чем среднегеномная вредность миссенс-мутаций.

Мы также можем оценить среднее падение жизнеспособности в каждом поколении из-за мутаций. Средняя частота мутирования  $2 \cdot 10^{-8}$ . В геноме человека существует  $\sim 7,5 \cdot 10^7$  потенциальных сайтов миссенс-мутаций. Таким образом, в каждом поколении на один геном возникает  $\sim 1,5$  миссенс-мутаций. Поскольку средняя вредность миссенс-мутации в гетерозиготе  $\sim 0,002$ , то падение жизнеспособности из-за мутаций на одно поколение должно быть приблизительно 1 %. Если сюда же добавить падение жизнеспособности, связанное с нонсенс, элонгирующими и синонимичными мутациями, то суммарное

падение жизнеспособности составит 2–3 %. Это означает, что мутационный груз или потери, вызванные новыми мутациями в кодирующих районах, составляют несколько процентов. Реальный отбор против зигот и отбор до репродуктивного периода в целом гораздо интенсивнее в человеческих популяциях (до 50 %, согласно оценкам Wells, Delhanty (2000)), что обусловлено в большей мере хромосомной несбалансированностью. Таким образом, вклад новых точковых мутаций в человеческую смертность до репродуктивного периода сравнительно невелик.

В этом коротком обзоре мы попытались показать, что в недавней человеческой истории действовал отбор по многим генам. По генам, вовлеченным во взаимодействие хозяин–паразит, или генам иммунного ответа движущий отбор не является специфическим для человека – он действует у многих видов. Мутации в других генах относятся к эволюции черт, которые отличают человека от его ближайших эволюционных родственников. В общем, вопрос о том, сколько нужно мутаций, чтобы «из обезьяны сделать человека», остается открытым. Некоторые авторы склонны думать, что всего несколько ключевых мутаций двигали человеческую эволюцию. Другие авторы предполагают, что их были сотни и даже тысячи.

## Литература

- Altshuler D., Brooks L.D., Chakravarti A. *et al.* A haplotype map of the human genome // *Nature*. 2005. V. 437. P. 1299–1320.
- Bersaglieri T., Sabeti P.C., Patterson N. *et al.* Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. V. 74. P. 1111–1120.
- Boissinot S., Tan Y., Shyue S.K. *et al.* Origins and antiquity of x-linked triallelic color vision systems in new world monkeys // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1998. V. 95. P. 13749–13754.
- Bond J., Roberts E., Mochida G.H. *et al.* Aspm is a major determinant of cerebral cortical size // *Nat. Genet.* 2002. V. 32. P. 316–320.
- Boniotto M., Tossi A., DelPero M. *et al.* Evolution of the beta defensin 2 gene in primates // *Genes Immun.* 2003. V. 4. P. 251–257.
- Borghans J.A., Beltman J.B., De Boer R.J. Mhc polymorphism under host-pathogen coevolution // *Immunogenetics*. 2004. V. 55. P. 732–739.
- Carlini D.B., Genut J.E. Synonymous snps provide

- evidence for selective constraint on human exonic splicing enhancers // *J. Mol. Evol.* 2006. V. 62. P. 89–98.
- Cartegni L., Wang J., Zhu Z. *et al.* ESEfinder: A web resource to identify exonic splicing enhancers // *Nucl. Acids Res.* 2003. V. 31. P. 3568–3571.
- Comeron J.M., Kreitman M., De La Vega F.M. On the power to detect snp/phenotype association in candidate quantitative trait loci genomic regions: A simulation study // *Pac. Symp. Biocomput.* 2003. V. P. 478–489.
- Conant G.C., Wagner A. Duplicate genes and robustness to transient gene knock-downs in *Caenorhabditis elegans* // *Proc. Biol. Sci.* 2004. V. 271. P. 89–96.
- Crow J.F., Kimura M. *An Introduction to Population Genetic Theory.* N.Y.: Harper and Row, 1970.
- Dagan T., Talmor Y., Graur D. Ratios of radical to conservative amino acid replacement are affected by mutational and compositional factors and may not be indicative of positive darwinian selection // *Mol. Biol. Evol.* 2002. V. 19. P. 1022–1025.
- Di Rienzo A., Hudson R.R. An evolutionary framework for common diseases: The ancestral-susceptibility model // *Trends Genet.* 2005. V. 21. P. 596–601.
- Ding Y.C., Chi H.C., Grady D.L. *et al.* Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor d4 gene locus // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. P. 309–314.
- Evans P.D., Anderson J.R., Vallender E.J. *et al.* Reconstructing the evolutionary history of microcephalin, a gene controlling human brain size // *Hum. Mol. Genet.* 2004. V. 13. P. 1139–1145.
- Fairbrother W.G., Yeo G.W., Yeh R. *et al.* Rescue-ese identifies candidate exonic splicing enhancers in vertebrate exons // *Nucl. Acids Res.* 2004. V. 32. P. W187–190.
- Fay J.C., Wyckoff G.J., Wu C.I. Positive and negative selection on the human genome // *Genetics.* 2001. V. 158. P. 1227–1234.
- Filip L.C., Mundy N.I. Rapid evolution by positive darwinian selection in the extracellular domain of the abundant lymphocyte protein cd45 in primates // *Mol. Biol. Evol.* 2004. V. 21. P. 1504–1511.
- Finch C.E., Stanford C.B. Meat-adaptive genes and the evolution of slower aging in humans // *Quart. Rev. Biol.* 2004. V. 79. P. 3–50.
- Fisher S.E., Vargha-Khadem F., Watkins K.E. *et al.* Localisation of a gene implicated in a severe speech and language disorder // *Nat. Genet.* 1998. V. 18. P. 168–170.
- Gilad Y., Rosenberg S., Przeworski M. *et al.* Evidence for positive selection and population structure at the human mao-a gene // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. P. 862–867.
- Gimelbrant A.A., Skaletsky H., Chess A. Selective pressures on the olfactory receptor repertoire since the human-chimpanzee divergence // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2004. V. 101. P. 9019–9022.
- Glusman G., Yanai I., Rubin I. *et al.* The complete human olfactory subgenome // *Genome Res.* 2001. V. 11. P. 685–702.
- Gorlov I.P., Gorlova O.Y., Frazier M.L. *et al.* Missense mutations in hmlh1 and hmsh2 are associated with exonic splicing enhancers // *Am. J. Hum. Genet.* 2003. V. 73. P. 1157–1161.
- Gorlov I.P., Kimmel M., Amos C.I. Strength of the purifying selection against different categories of the point mutations in the coding regions of the human genome // *Hum. Mol. Genet.* 2006. V. 15. P. 1143–1150.
- Graur D., Li W.-H. *Fundamentals of molecular evolution.* Sunderland, Mass., Sinauer Associates, 2000.
- Crow J.F., Kimura M. *An Introduction to Population Genetic Theory.* N.Y.: Harper and Row, 1970.
- Haesler S., Wada K., Nshdejan A. *et al.* Foxp2 expression in avian vocal learners and non-learners // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. P. 3164–3175.
- Harding R.M., Healy E., Ray A.J. *et al.* Evidence for variable selective pressures at mc1r // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. V. 66. P. 1351–1361.
- Hattori M. Finishing the euchromatic sequence of the human genome // *Tanpakushitsu Kakusan Koso.* 2005. V. 50. P. 162–168.
- Holbrook J.D., Birdsey G.M., Yang Z. *et al.* Molecular adaptation of alanine: Glyoxylate aminotransferase targeting in primates // *Mol. Biol. Evol.* 2000. V. 17. P. 387–400.
- Hollox E.J., Poulter M., Zvarik M. *et al.* Lactase haplotype diversity in the old world // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. V. 68. P. 160–172.
- Hughes A.L., Nei M. Pattern of nucleotide substitution at major histocompatibility complex class i loci reveals overdominant selection // *Nature.* 1988. V. 335. P. 167–170.
- Jackson A.P., Eastwood H., Bell S.M. *et al.* Identification of microcephalin, a protein implicated in determining the size of the human brain // *Am. J. Hum. Genet.* 2002. V. 71. P. 136–142.
- Jin W., Cote G.J. Enhancer-dependent splicing of fgfr1 alpha-exon is repressed by rna interference-mediated down-regulation of srp55 // *Cancer Res.* 2004. V. 64. P. 8901–8905.
- Justine J., Durette-Desset M. Evolution of parasites and host-parasite relationships // *Parasitol. Today.* 2000. V. 16. P. 315.
- Kamath R.S., Fraser A.G., Dong Y. *et al.* Systematic functional analysis of the *Caenorhabditis elegans* genome using RNAi // *Nature.* 2003. V. 421. P. 231–237.
- Lin Y.P., Cheng T.J. Why can't chinese han drink

- alcohol? Hepatitis b virus infection and the evolution of acetaldehyde dehydrogenase deficiency // *Med. Hypotheses*. 2002. V. 59. P. 204–207.
- Livingstone F.B. Natural selection, disease, and ongoing human evolution, as illustrated by the abo blood groups // *Hum. Biol.* 1960. V. 32. P. 17–27.
- Makova K.D., Ramsay M., Jenkins T. *et al.* Human DNA sequence variation in a 6.6-kb region containing the melanocortin 1 receptor promoter // *Genetics*. 2001. V. 158. P. 1253–1268.
- Maston G.A., Ruvolo M. Chorionic gonadotropin has a recent origin within primates and an evolutionary history of selection // *Mol. Biol. Evol.* 2002. V. 19. P. 320–335.
- McHenry H.M. Tempo and mode in human evolution // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1994. V. 91. P. 6780–6786.
- Mears J.G., Lachman H.M., Cabannes R. *et al.* Sickle gene. Its origin and diffusion from West Africa // *J. Clin. Invest.* 1981. V. 68. P. 606–610.
- Miyata T., Miyazawa S., Yasunaga T. Two types of amino acid substitutions in protein evolution // *J. Mol. Evol.* 1979. V. 12. P. 219–236.
- Mooney S. Bioinformatics approaches and resources for single nucleotide polymorphism functional analysis // *Brief Bioinform.* 2005. V. 6. P. 44–56.
- Mundy N. I., Kelly J. Evolution of a pigmentation gene, the melanocortin-1 receptor, in primates // *Am. J. Phys. Anthropol.* 2003. V. 121. P. 67–80.
- Nakamura Y., Gojobori T., Ikemura T. Codon usage tabulated from international DNA sequence databases: Status for the year 2000 // *Nucl. Acids Res.* 2000. V. 28. P. 292.
- Nielsen R., Williamson S., Kim Y. *et al.* Genomic scans for selective sweeps using snp data // *Genome Res.* 2005. V. 15. P. 1566–1575.
- Ohta T. Role of diversifying selection and gene conversion in evolution of major histocompatibility complex loci // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1991. V. 88. P. 6716–6720.
- Oota H., Pakstis A.J., Bonne-Tamir B. *et al.* The evolution and population genetics of the *aldh2* locus: Random genetic drift, selection, and low levels of recombination // *Ann. Hum. Genet.* 2004. V. 68. P. 93–109.
- Pardi F., Lewis C.M., Whittaker J.C. Snp selection for association studies: Maximizing power across snp choice and study size // *Ann. Hum. Genet.* 2005. V. 69. P. 733–746.
- Payseur B.A., Cutter A.D., Nachman M.W. Searching for evidence of positive selection in the human genome using patterns of microsatellite variability // *Mol. Biol. Evol.* 2002. V. 19. P. 1143–1153.
- Polony T.S., Bowers S.J., Neiman P.E. *et al.* Silent point mutation in an avian retrovirus rna processing element promotes c-myb-associated short-latency lymphomas // *J. Virol.* 2003. V. 77. P. 9378–9387.
- Ramensky V., Bork P., Sunyaev S. Human non-synonymous snps: Server and survey // *Nucl. Acids Res.* 2002. V. 30. P. 3894–3900.
- Sabeti P.C., Reich D.E., Higgins J.M. *et al.* Detecting recent positive selection in the human genome from haplotype structure // *Nature*. 2002. V. 419. P. 832–837.
- Sachidanandam R., Weissman D., Schmidt S.C. *et al.* A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms // *Nature*. 2001. V. 409. P. 928–933.
- Saitou N., Yamamoto F. Evolution of primate abo blood group genes and their homologous genes // *Mol. Biol. Evol.* 1997. V. 14. P. 399–411.
- Seaman M.I., Chang F.M., Quinones A.T. *et al.* Evolution of exon 1 of the dopamine d4 receptor (*drd4*) gene in primates // *J. Exptl. Zool.* 2000. V. 288. P. 32–38.
- Segre D., Deluna A., Church G.M. *et al.* Modular epistasis in yeast metabolism // *Nat. Genet.* 2005. V. 37. P. 77–83.
- Semple C.A., Rolfe M., Dorin J.R. Duplication and selection in the evolution of primate beta-defensin genes // *Genome Biol.* 2003. V. 4. P. R31.
- Shi P., Zhang J., Yang H. *et al.* Adaptive diversification of bitter taste receptor genes in mammalian evolution // *Mol. Biol. Evol.* 2003. V. 20. P. 805–814.
- Shyue S.K., Hewett-Emmett D., Sperling H.G. *et al.* Adaptive evolution of color vision genes in higher primates // *Science*. 1995. V. 269. P. 1265–1267.
- Stedman H.H., Kozyak B.W., Nelson A. *et al.* Myosin gene mutation correlates with anatomical changes in the human lineage // *Nature*. 2004. V. 428. P. 415–418.
- Sunyaev S., Kondrashov F.A., Bork P. *et al.* Impact of selection, mutation rate and genetic drift on human genetic variation // *Hum. Mol. Genet.* 2003. V. 12. P. 3325–3330.
- Swanson W.J., Yang Z., Wolfner M.F. *et al.* Positive darwinian selection drives the evolution of several female reproductive proteins in mammals // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2001. V. 98. P. 2509–2514.
- Torgerson D.G., Kulathinal R.J., Singh R.S. Mammalian sperm proteins are rapidly evolving: Evidence of positive selection in functionally diverse genes // *Mol. Biol. Evol.* 2002. V. 19. P. 1973–1980.
- Trowsdale J., Parham P. Mini-review: Defense strategies and immunity-related genes // *Eur. J. Immunol.* 2004. V. 34. P. 7–17.
- Valen V. A new evolutionary law // *Evol. Theor.* 1973. V. 30. P. 1–30.
- Vallender E.J., Lahn B.T. Positive selection on the human genome // *Hum. Mol. Genet.* 2004. V. 13. Spec.

- No 2. P. R245–254.
- Voight B.F., Kudaravalli S., Wen X. *et al.* A map of recent positive selection in the human genome // PLoS Biol. 2006. V. 4. P. e72.
- Wang Y.Q., Su B. Molecular evolution of microcephalin, a gene determining human brain size // Hum. Mol. Genet. 2004. V. 13. P. 1131–1137.
- Wells D., Delhanty J.D. Comprehensive chromosomal analysis of human preimplantation embryos using whole genome amplification and single cell comparative genomic hybridization // Mol. Hum. Reprod. 2000. V. 6. P. 1055–1062.
- Wooding S., Kim U.K., Bamshad M.J. *et al.* Natural selection and molecular evolution in *ptc*, a bitter-taste receptor gene // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 74. P. 637–646.
- Yamauchi A. Evolution of cyclic sexual reproduction under host-parasite interactions // J. Theor. Biol. 1999. V. 201. P. 281–291.
- Zhang J., Webb D.M., Podlaha O. Accelerated protein evolution and origins of human-specific features: *Foxp2* as an example // Genetics. 2002a. V. 162. P. 1825–1835.
- Zhang J., Zhang Y.P., Rosenberg H.F. Adaptive evolution of a duplicated pancreatic ribonuclease gene in a leaf-eating monkey // Nat. Genet. 2002b. V. 30. P. 411–415.
- Zhao Z., Fu Y.X., Hewett-Emmett D. *et al.* Investigating single nucleotide polymorphism (snp) density in the human genome and its implications for molecular evolution // Gene. 2003. V. 312. P. 207–213.

## NATURAL SELECTION AND HUMAN EVOLUTION

I.P. Gorlov, O.Y. Gorlova

Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: gorurofu@mail.ru

### Summary

One of the most interesting findings resulting from sequencing chimpanzee genome was its similarity with human genome: the sequence is identical in 30 % of the genes. More than 99 % of coding sequences are the same, and genes in which variation exists differ usually by 1–2 amino acid substitutions. This similarity suggested that changes in gene regulation rather than sequence played the most important role in human evolution. However, some recent studies show that evolution of sequences, too, was very important in evolution of humans. In genes such as *FOXP2* or microcephalin, few (1–2) amino acid substitutions in an important protein appeared to be enough to change its function and lead to substantial phenotypic effects. This work is a short review of studies of genes that underwent recent changes during human evolution. We also present our own estimates of harmfulness of different types of mutations in coding regions of human genome, based on an analysis of existing polymorphisms. In general, this work presents evidence of recent rapid molecular evolution in the course of anthropogenesis. An analysis of polymorphisms suggests presence of selection in contemporary human populations.