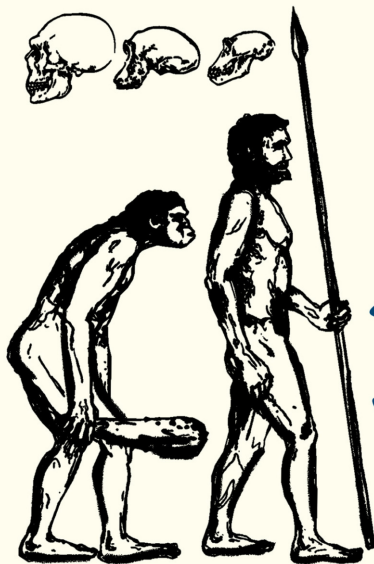


Луис Кинтана-Мурси



МЯД

ПО СЛЕДАМ
НАШИХ МИГРАЦИЙ,
ПРИСПОСОБЛЕНИЙ
И ПОИСКОВ
КОМПРОМИССОВ



 **БОМБОРА**
ИЗДАТЕЛЬСТВО

Луис Кинтана-Мурси
Люди. По следам наших
миграций, приспособлений
и поисков компромиссов
Серия «Homo sapiens. Лучшие
книги о происхождении, развитии
и месте человека в этом мире»

Текст предоставлен правообладателем

http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=70205542

*Люди. По следам наших миграций, приспособлений и поисков компромиссов / Луис Кинтана-Мурси : Эксмо; Москва; 2023
ISBN 978-5-04-197952-2*

Аннотация

Как связаны неандертальцы с вирусом COVID-19? Можно ли выключить ген, отвечающий за СПИД? Отвечая на эти и другие злободневные вопросы, Луис Кинтана-Мурси привлекает актуальные генетические исследования, анализирует наше прошлое и предлагает задуматься о будущем.

Луис Кинтана-Мурси – профессор, заведующий кафедрой геномики и эволюции человека в Коллеж де Франс, профессор Института Пастера, руководитель лаборатории эволюционной

генетики человека при CNRS (Национальный центр научных исследований), член Французской академии наук.

В формате PDF A4 сохранен издательский макет.

Содержание

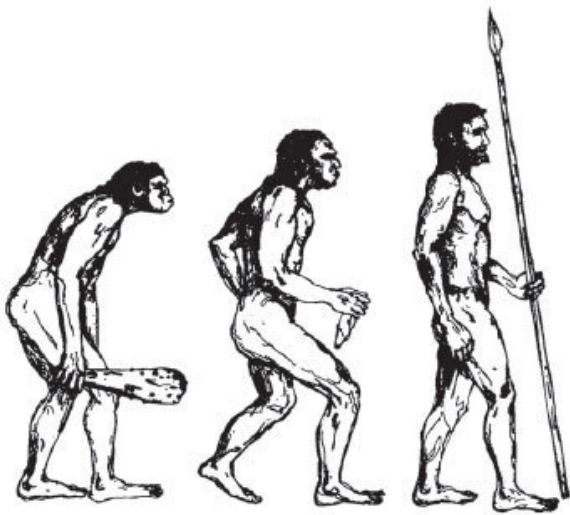
Предисловие научного редактора	7
Введение	13
Часть I	27
<i>Natura non facit saltus</i> : постепенная эволюция по Дарвину	30
Рождение популяционной генетики	35
Открытие наследственного материала: ДНК	39
Восстановление источников генетического разнообразия	43
История на три миллиарда: проект «Геном человека»	52
Геномика – наука, открывшая разнообразие: каждый индивид уникален	55
Конец ознакомительного фрагмента.	59

Луис Кинтана-Мурси
Люди. По следам наших
миграций, приспособлений
и поисков компромиссов

© Дроздова П.Б., перевод на русский язык, 2024

© Орлов М. А., предисловие, 2024

© Оформление. ООО «Издательство «Эксмо», 2024



Предисловие научного редактора

Легендарная надпись на храме, где прорицал дельфийский оракул, призывала человека прежде всего «познать самого себя». В наши дни этот принцип приобрел новое и очень актуальное звучание – в свете одной из самых передовых наук, геномики, и палеогеномики в том числе. Эта захватывающая область знаний показала нам, что последовательность ДНК генома человека – та самая, что есть у *каждого* и которую сейчас легко «прочитать», то есть секвенировать, – настоящий сборник остросюжетных историй о нашем эволюционном прошлом. Эти истории охватывают по времени тысячи и даже миллионы лет и сложным образом переплетены между собой.

Именно древним, хранящимся в геноме человека историям, и посвящена книга, перевод которой вы держите в руках. Хотя она, безусловно, относится к популярной литературе, ее автор – настоящий, признанный ученый Луис Кинтана-Мурси, профессор *Коллеж де Франс* и видный специалист по палеогеномике, генетике популяций человека и восприимчивости к инфекциям. Красочным, живым языком он рассказывает о том, что ему и его коллегам удалось узнать при «прочтении» ДНК – как современных жителей планеты Земля, так и давно умерших, оставивших после себя лишь горстку костей, простые орудия и – в качестве своеобразного

«живого наследства» – особые участки в наших геномах.

При этом даже зуб или самая маленькая косточка (вроде того фрагмента пальца, благодаря которому совсем недавно был описан новый вид *Homo denisovensis*, денисовский человек) могут содержать пригодные для секвенирования участки ДНК. Геном человека – своеобразная «**инструкция** по изготовлению», которая определяет множество признаков каждого из нас, от цвета глаз до специфичности молекулы какого-нибудь фермента. Геном часто называют «генетическим текстом», поскольку он представляет собой последовательность из трех с лишним миллиардов «букв» – нуклеотидов, расположенных в определенном порядке. А еще геном – это настоящее хранилище памяти, генетической памяти о множестве удивительных событий, которые случились с нашими предками в прошлом и которые определяют, кто мы есть сейчас.

Прежде всего Кинтана-Мурси отдает должное тем революционным изменениям, которые произошли в биологии за последние десятилетия. Это и описание структуры ДНК в 1953 году, и формулировка центральной догмы молекулярной биологии (ЦДМБ), и изобретение методов секвенирования ДНК (то есть «чтения» последовательности), и многие другие. Эти эпохальные события сделали генетику и биотехнологии настоящими флагманами современной науки. Они открыли перед учеными и врачами небывалые перспективы, в том числе возможность очень дешево и быстро «читать» ге-

номы (с помощью высокопроизводительных методов секвенирования NGS) и даже вносить в них избирательные «правки» (с помощью генного редактирования CRISPR-Cas).

Новая эра биологии позволила нам узнать очень многое об эволюционной истории людей и их ближайших родичей, а также о созданном эволюцией удивительном разнообразии людей – как исчезнувших с лица Земли, так и ныне живущих по всей бескрайней Ойкумене. Автор настойчиво повторяет, что на генетическом уровне различия между всеми нами – от инуитов Гренландии до племен Экваториальной Африки – все же куда меньше, чем можно предположить по внешнему виду.

Книга уделяет особое внимание миграциям людей. *Homo sapiens*, юное по сравнению с другими видами дитя биосферы, оказался на редкость непоседливым – с самого начала человек, словно подгоняемый каким-то «инстинктом путешественника», все время находился в пути. Благодаря этому сапиенсы постепенно заселили все крупные массивы суши на планете (кроме, разумеется, Антарктиды) и множество островов даже в самой отдаленной части Океании.

Странствующие популяции людей встречали друг друга в пути или сталкивались с потомками тех, от кого некогда откочевали. Это привело к бесчисленным скрещиваниям, или гибридизациям, к причудливому смешению фенотипических признаков и генов. Поэтому сейчас Кинтана-Мурси сравнивает множество народов с пестрым и разнообразным

ковром.

В таких гибридизациях участвовали не только разные популяции человека современного типа, но и наши исчезнувшие родичи – неандертальцы (*Homo neanderthalensis*) и денисовцы (*Homo denisovensis*), от которых, впрочем, уцелели небольшие участки ДНК в наших геномах. Порой такое «наследство» связано с риском развития некоторых болезней.

Далее, попадая во все новые условия, подчас довольно экстремальные (густой экваториальный лес, холодный климат или разреженный горный воздух), мигрирующие люди были вынуждены адаптироваться: приобретать новые признаки, меняться и развиваться. Автор подчеркивает, что такие адаптации всегда условны – среди них нет «полезных» и «вредных», как нет и «правильных» или «ненужных» генов. В одной обстановке конкретные эволюционные изменения могут быть необходимы для выживания, но при смене условий – нести опасность гибели.

Кинтана-Мурси посвятил значительную часть книги тем адаптациям, которые человек был вынужден выработать для защиты от патогенов. Большую часть эволюции людей именно фактор инфекций имел решающее значение – и это оставило в наших генах неизгладимый след, который порой обращивается для нас негативными последствиями.

Наконец, автор не обошел вниманием и другие, небиологические аспекты человеческой жизни – наш язык и культуру, которые также подверглись своего рода эволюции, отбо-

ру и даже «скрещиваниям» – при встречах и взаимопроникновении культур.

В книге обсуждаются основные события, изменившие образ жизни популяций и целых народов – вроде освоения огня, перехода к земледелию и скотоводству и т. д.

Удивительно, до чего часто автор начинает новую увлекательную историю со слов «Мне и сотрудникам моей лаборатории удалось показать, что...» Это дает представление о том, насколько хорошо автор владеет материалом, и подтверждает, что мы имеем дело с самыми последними достижениями науки.

Кинтана-Мурси не скрывает своей увлеченности и воодушевления от того, что он пишет. Поэтому книга читается на одном дыхании, вдохновляет и заставляет задуматься о многих вопросах, которые в ней подняты. Хочется не ограничиваться этим страницами и узнать побольше «палеогеномных историй» – и это совсем не трудно, ведь книга основана на множестве научных публикаций, ссылки на которые приведены в конце. Любой читатель может обратиться к ним и детально разобраться в том вопросе, который привлек его внимание, или задать себе новые вопросы.

А новые истории, то есть новые статьи, постоянно продолжают появляться, ведь интерес ученых и широкой аудитории к палеогеномике растет. Пока русский перевод книги, которую вы держите в руках, готовился к изданию, в мире палеогеномики произошло два очень важных события. Пер-

вое – это вручение Нобелевской премии по физиологии или медицине Сванте Паабо, мировому специалисту по эволюционной генетике, который не раз упоминается в настоящей книге. Сложно представить себе большее признание для ученого. Второе событие – это находка в Денисовой пещере на Алтае сразу двух коренных зубов, то есть новых образцов генетического материала денисовского человека. Всем, что мы знаем об этом вымершем виде, мы обязаны таким вот зубам и кусочку фаланги пальца. А ведь пятнадцать лет назад существование *Homo denisovensis* никто не мог себе даже вообразить...

Все это вселяет уверенность: множество удивительных открытий и «историй из далекого прошлого», записанных в наших геномах эволюцией, по-прежнему ожидают своего часа и вскоре дополнят те, о которых рассказывает Кинтана-Мурси.

Михаил Орлов

31 октября 2022 года

Введение

Откуда мы пришли? Кто мы? Куда мы идем?



С тех пор, как человек появился на Земле, он задает себе эти три вопроса. Он искал ответы в религии, в философии, в искусстве, в истории и, конечно, в науке. Именно так называется картина Поля Гогена – шедевр, написанный им в 1897 году и хранящийся в Музее изящных искусств в Бостоне. Художник уехал на Таити в поисках иных ценностей, неведомых западному обществу. Зрительный ряд его картины «читается» справа налево, в направлении, противоположном привычному европейцам. Справа вопрос «Откуда мы пришли?» передается в образе группы женщин с младенцем; в центре вопрос «Кто мы?» отражен в повседневной

жизни молодых таитян и их связи с природой; слева на вопрос о будущем, «Куда мы идем?», отвечают символы старости и загробного мира.

Картина Гогена воспевает странствия, различия, разнообразие – различия людей, их полов и поколений, разнообразие мест и времени, в которых они живут. С этой точки зрения она очень перекликается с картиной человеческого мира, предлагаемой популяционной генетикой. Этот раздел генетики изучает генетическое разнообразие нашего вида, то есть людей, – а еще он рассказывает об их странствиях. Прогресс последних десятилетий в области генетики позволил разработать крайне эффективный исследовательский инструментарий: в применении к человеческому роду он обнаруживает необычайное разнообразие народов и индивидов, пестрым людским ковром покрывающих Землю. Он проникает в тайну строения организма на молекулярном уровне, помогает понять, как возникали различия под действием географических и экологических условий, и тем самым открывает новое измерение в человеческом знании. Ведь новый научный инструментарий уже не довольствуется «моментальным снимком» текущей ситуации, но позволяет преодолеть толщу времени и предложить «картинку в движении», детально воссоздавая, каким образом возникло человеческое разнообразие и как происходил долгий процесс, в результате которого человекоподобные существа постепенно распространились по всей поверхности Земли.

Как мы увидим на протяжении всей этой книги, рассмотреть разнообразие людей полезно для изучения нашей истории, процесса эволюции человека и его адаптации к меняющейся среде. Книга открывает перспективы и для медицины: новыми знаниями могут воспользоваться врачи для предупреждения и лечения болезней.

Наш труд посвящен человеческому разнообразию, ведь наш вид состоит из множества народов. Наше внимание по большей части будет уделяться генетическому разнообразию, но не только. Чтобы обнаружить, изучить и объяснить разнообразие людей, популяционная генетика принимает во внимание и другие факторы, влияющие на их различия: распространение индивидов, их языковое родство, их образ жизни и жизнеобеспечения, а также вся гамма их обычаев и социокультурных связей.

На сегодняшний день методы генетики вышли далеко за рамки биологии. Они также стали инструментом, с помощью которого пишется история. Как гласит известное высказывание Феодосия Добржанского¹, «Ничто в биологии не имеет смысла, кроме как в свете эволюции». Стандартные рамки всех научных исследований в биологии определяются рамками эволюции: живые существа таковы, какими они *стали*.

¹ Феодосий Григорьевич Добржанский (англ. Theodosius Dobzhansky; 12 [24] января 1900, Немиров, Подольская губерния – 18 декабря 1975, Сан-Джасинто, Калифорния, США) – русский и американский генетик, энтомолог, один из основателей синтетической теории эволюции, дальний правнук русского писателя Ф. М. Достоевского (*Прим. перев.*).

А следовательно, их изучение предполагает также необходимость проследить их историю.

История человеческого рода восходит ко временам очень отдаленным, и до нас дошли лишь немногочисленные свидетельства – если говорить о самых древних из наших предков, это всего лишь кучка костей. «Увы, бедный Йорик!», – восклицает Гамлет, глядя на протянутый ему череп... По правде говоря, после того как наступает наш час заплатить скорбную дань краткости человеческого существования, от нас остается не так уж мало. Извлекая из земли останки умерших спустя столетия, а иногда и тысячелетия после их смерти, мы находим что-то и от них живых – тех, кем они были в свое время. Анализируя кости при помощи генетики, мы можем восстановить некоторую часть истории этих людей и вида, к которому они принадлежали, и попытаться найти им место на генеалогическом древе, среди прочих родственников людей. Выходит, кости умеют говорить – по крайней мере, с учеными.

Кости – это древнее хранилище информации, которую сперва следует расшифровать. Со временем мы научились извлекать кости из глубин земли и датировать их: наша планета стала похожа на восхитительную, протяженную во времени и пространстве мозаику, где мы можем отыскать множество свидетельств древней истории живых существ и всего нашего рода. Остается привести их в порядок – в этом нам помогает наука о генах и ее новые данные. В 1953 году

открытие структуры ДНК обозначило новую эру в молекулярной биологии и генетике и способствовало началу настоящей революции в науках о Земле. А также и в медицине: без этих новых знаний были бы невозможны РНК-вакцины против коронавируса, возбудителя COVID-19. Что касается знаний о живых существах, то они парадоксальным образом являются знаниями и о мертвых, а значит, о нашей истории. Майкл Крайтон со своим «Парком юрского периода» – пусть созданный им воображаемый мир и неправдоподобен с научной точки зрения – достоин признания как минимум за заслуги в популяризации важнейшего научного факта: ДНК существ, живших много миллионов лет назад, может быть найдена и восстановлена. Генетика рассказывает нам о живых существах; точно так же она способна предельно точно рассказать и об ископаемых организмах – окаменелостях, или фосс依лиях.

И это еще не все. Стремительный прогресс методов генетики, а также знаний о генах позволил нам изучать целые геномы, и не только на уровне индивидов, но и на уровне популяций. Современная эра в этой области началась в 2001 году², когда была получена последовательность генома человека: составляющие его более трех миллиардов «букв» (нуклеотидов) содержат всю биологическую информацию, позволяющую нам быть теми, кто мы есть – людьми. Для популяционной генетики переход от XX к XXI веку стал одно-

² Речь о завершении проекта «Геном человека». (Прим. науч. ред.)

временно и переходом от генетики к геномике. Мы научились расшифровывать геномы, сравнивать их между собой: это большой прорыв в науке о живых существах. Стало возможным «мыслить генетически» уже в масштабе популяций: из *века гена* (если воспользоваться названием книги Эвелин Фокс Келлер) мы шагнули в *век геномов*. Геномика охватывает самый широкий диапазон разнообразия: она ориентируется на инклюзивность, обширность и множественность. Геномика не перестает нас удивлять, потому что наш вид не описывается только *одним* геномом, но состоит из бесконечного их множества. Это проявляется даже в масштабе индивида: геном каждого из нас, по сути, представляет собой мозаику из многих других, что красноречиво говорит о нашей долгой, как минимум двухсоттысячелетней истории.

Эти открытия и стали отправной точкой при создании книги. Мы предлагаем вам осмыслить новые знания о живых существах, полученные благодаря геномике. Именно она позволяет нам секвенировать и анализировать миллиарды пар оснований генома отдельного организма, сопоставлять этот геном с характеристиками современных популяций на всей планете и затем рассматривать его в контексте истории – как отдельных индивидов, так и популяций и их миграций. История вида описывает и его собственную эволюцию, и эволюцию исчезнувших видов, его предков. Такое было совершенно невозможно представить себе всего двадцать лет назад – и мы еще только в начале пути.

В то же время мы изучаем то, что осталось от древних исчезнувших цивилизаций: как правило, это лишь кости. Тем не менее, какими бы древними ни были эти кости, они по-прежнему несут в себе следы живых людей, которые мы способны изучать все лучше и лучше. Так, о юной девушке, которая жила более пятидесяти тысяч лет назад на юге Сибири, мы, анализируя один только фрагмент кости (как это сделала команда Сванте Паабо), можем сказать, что ее родители принадлежали к двум ныне исчезнувшим подвидам людей: мать к неандертальцам, отец к денисовцам. Для физика и астронома Галилея «великая книга природы» была написана на языке математики. Для сегодняшних биологов, стремящихся проникнуть в тайны живого существа, эта книга написана на языке ДНК. По мере того, как нам удастся расшифровать этот язык, даже небольшие фрагменты костей открывают нам путь к огромным сокровищам: они рассказывают нам о людях, об их жизни, об окружающем их мире, и эти люди занимают свое место в истории человечества, которую мы воссоздаем шаг за шагом, по кусочкам.

Постигая, откуда мы пришли, мы лучше понимаем, кто мы. Картина, которая обретает форму на наших глазах благодаря такому невероятно мощному исследовательскому инструментарию, как геномика, – это картина человеческого разнообразия. Разнообразие – это не идеологический слоган, это не благонамеренная, без конца повторяемая мантра, это научный факт. Именно это разнообразие мы и будем рас-

смаатривать. Мы поговорим о том, какие биологические механизмы его создают и как оно воплощается в истории, поговорим о науке, которая постоянно находит новые данные, и о том, как эти данные можно использовать в медицине.

Если наше происхождение проливает свет на то, что представляет собой наш биологический вид, то, в свою очередь, вопрос «Кто мы?» проливает свет на наше происхождение. Ведь именно разнообразие современных человеческих геномов ясно показало нам не только то, что колыбелью человечества является Африка (подтвердив уже известный нам факт), но и то, что наши африканские предки отличались между собой гораздо сильнее, чем мы себе представляли. В 1980-е годы специалисты в области популяционной генетики на основе митохондриальной ДНК, которая всегда передается от матери, и Y-хромосомы, наследуемой по линии отца, смогли обнаружить исторические корни наших предков в Африке. Стали говорить об открытии «Адама и Евы», генетических прародителей всего человечества, что вызвало некоторое раздражение в научном сообществе. Но в действительности в 2000-е годы геномика показала, что у нас множество генетических предков. Конечно, все они жили в Африке, но мы можем обнаружить следы лишь тех, чье генетическое наследие сохранилось до сегодняшнего дня. Оказалось, что родословные женской и мужской линии сильно различаются между собой. Вполне вероятно, что наши предки по материнской линии, так называемые «Евы», жили в Во-

сточной Африке, тогда как наши предки по отцовской линии – «Адамы» – могли проживать, например, в Южной Африке.

Изучение геномов современных человеческих популяций также показывает, что наши предки могли покинуть Африку около шестидесяти тысяч лет назад и постепенно расселиться по планете. Все индивиды неафриканского происхождения являются, следовательно, потомками этих первых «мигрантов». Однако первый выход из Африки был всего лишь началом длительной миграционной эпопеи, результатом которой стало заселение Европы, Азии и Австралии около пятидесяти тысяч лет назад, затем обеих Америк – менее тридцати тысяч лет назад. Гораздо позже колонии появились на отдаленных островах Океании – они впервые были заселены всего тысячу лет назад. Кроме огромных миграционных потоков с континента на континент, современная популяционная генетика позволила нам увидеть и датировать как факты миграции, так и другие демографические процессы с очень высокой степенью точности. Также благодаря этим исследованиям мы знаем сегодня, что скрещивание видов происходило на протяжении всей истории человека и что все мы в той или иной степени являемся метисами, потому что наши геномы представляют собой множество последовательностей ДНК из самых разных источников. Каждый человек – это своего рода “лоскутное одеяло” с исторической и географической точек зрения; в нас перемешаны народы и поколения.

Открытия, связанные с изучением геномов людей, принесли нам и другие сюрпризы. Так называемый «современный человек» – то есть мы, сапиенсы, – и неандертальцы в течение долгого времени рассматривались как два разных вида, которые никогда не скрещивались между собой и поэтому не могли оставлять потомков-гибридов. В XXI веке было доказано обратное: *Homo sapiens* и *Homo neanderthalensis* – человек разумный и человек неандертальский – скрещивались и оставляли общее потомство. Дело в том, что все мы на сегодняшний день – как минимум те из нас, кто родом не из Африки, – имеем в геноме от 1 % до 3 % генетического материала неандертальцев. И сюрпризы на этом не кончаются. Методы генетики – а именно методика секвенирования ДНК – позволили показать, что фаланга пальца, найденная в сибирской пещере, принадлежала не неандертальцу (как полагали ранее), а другому виду древних людей – денисовскому человеку, или денисовцу. Более того: предки нынешних азиатов, по всей вероятности, скрещивались с денисовскими людьми, и некоторые современные популяции – например, населяющие Папуа – Новую Гвинею – несут в своих геномах 3,5–5 % ДНК денисовца (в зависимости от применяемого метода оценки). Иначе говоря, гибридизация происходила не только между различными популяциями *Homo sapiens* – кроме того, сапиенсы смешивались с другими группами древних людей, гены которых сохранились и в нас.

Это разнообразие привело к благоприятным результатам.

Homo sapiens – вид, живущий повсюду и освоивший все доступные территории. Женщины и мужчины этого вида обнаруживаются в любой точке планеты: от засушливых и жарких пустынь до Крайнего Севера с его холодным климатом и редко показывающимся солнцем, от влажных тропических лесов с крайне неблагоприятными условиями для жизни до высокогорий с низкой концентрацией кислорода, как, например, в Гималаях или в Андах. За последние двадцать лет изучение геномов человеческих популяций, живших в таких местах, много рассказало нам о том, каким образом человек способен генетически адаптироваться к климату, к пищевым ресурсам и, помимо прочего, к инфекциям. В частности, обнаружилось – и это главное открытие, – что гибридизация была основным фактором адаптации наших предков к новым условиям окружающей среды, с которыми они сталкивались по мере расселения. Например, именно благодаря скрещиванию с денисовцами тибетцы могут жить на большой высоте в экстремальных условиях нехватки кислорода; а благодаря гибридизации с неандертальцами первые европейцы приобрели способность противостоять холоду и справляться с патогенами, в особенности с вирусами.

Патогенам в этой книге уделяется особое внимание, так как они сопровождают нас со времени нашего появления на Земле. Их присутствие, вероятно, было основным фактором, влияющим на смертность нашего вида, до тех пор, пока не улучшились условия гигиены и не были открыты, на рубе-

же XIX и XX веков, первые вакцины и антибиотики. Однако снижение уровня смертности от инфекционных болезней прослеживается лишь в странах, где есть доступ к последним достижениям медицины. Но даже в развитых странах можно видеть, к каким потерям способен привести один простой патогенный организм – возбудитель инфекции: в декабре 2019 года появление коронавируса SARS-CoV-2, который вызывает COVID-19, вынудило треть человечества закрыться на карантин! Это крайне убедительное напоминание об уязвимости нашего вида перед лицом внезапных и непредсказуемых изменений окружающей среды.

Так вот, представим себе кризис системы здравоохранения, вызванный COVID-19, но без больниц, без аппаратов ИВЛ, без антибиотиков, в отсутствие гигиены и без всякой возможности разработать вакцину. Именно в таких условиях жили люди на протяжении более 99 % своей истории. Последствия с точки зрения человеческой смертности были таковы, что мы можем и сегодня увидеть их следы в наших геномах. И благодаря изучению этих следов – свидетельств естественного отбора, произведенного патогенами в прошлом, – мы сегодня можем идентифицировать человеческие гены, сыгравшие и все еще играющие ключевую роль в бесконечной гонке вооружений, которую представляет собой борьба нашего организма с инфекционными заболеваниями.

Тем не менее, поскольку условия окружающей среды ме-

няются с течением времени, могут возникать и негативные побочные явления, связанные с адаптацией человека к среде. То, что в прошлом способствовало адаптации, после изменений в окружающей среде или образе жизни приводит к дезадаптации: например, к появлению некоторых современных болезней, таких как аутоиммунные заболевания, аллергии, повышенное давление или ожирение.

Выяснилось, что изучение эволюции наших генов, в особенности связанных с формированием иммунного ответа, – это очень многообещающее направление. Оно дополняет исследования в области иммунологии, клинической генетики и эпидемиологии и помогает лучше понять генетические и прочие факторы, связанные с тем или иным ответом нашего организма на инфекции. В свете прогресса, достигнутого в геномике человека и в методах анализа больших данных, выражение Феодосия Добржанского «Ничто в биологии не имеет смысла, кроме как в свете эволюции» справедливо как никогда. И поскольку знания в области генетики, по всей вероятности, становятся важнейшими для эффективности терапии, мы можем пойти еще дальше и, перефразируя Добржанского, заявить: «Ничто в *медицине* не имеет смысла, кроме как в свете эволюции».

Мы – порождение нашего прошлого, нашего выхода из Африки, нашей адаптации к среде обитания, наших многочисленных гибридизаций – как с исчезнувшими видами человека, так и с другими популяциями *Homo sapiens*. Чтобы

заглянуть в нашу историю и проследить путь, соединяющий эволюцию человека и его деятельность, изменившую окружающую среду, геномика создала новые методы, позволяющие изучать процесс развития и его результат с невероятной точностью. Эта наука тем более ценна, что дает нам надежду на развитие медицины, более приспособленной к каждому индивиду. Изучив все детали генома конкретного пациента, мы сможем сделать лечение более целесообразным и точным. Глубже познавая тайны природы и действие ее механизмов, мы можем использовать их более эффективно, чтобы защищать наши слабые места или бороться с патогенами, вызывающими инфекционные болезни. Как пошутил когда-то Луи Пастер – самый известный в мире французский ученый и отец микробиологии: «Лучший врач – это природа: она исцеляет три четверти всех болезней и при этом не ругает собратьев по профессии».

Часть I

От Дарвина к геномике

Откуда мы пришли? На этот вопрос истории человечества существует множество ответов. Поражающие воображение рассказы о нашем происхождении, предложенные мифами и религиями, оставили отпечаток в культурах надолго. Наука сегодня приводит ответы другого рода: ее задачей является описывать и объяснять то, что мы можем знать о нашем происхождении – начиная со знаний о развитии живого организма, которые мы накопили и которые постоянно усовершенствуем. Основное направление задано теорией эволюции – следствием учения Дарвина. Эта теория станет нашей отправной точкой. Затем к ней добавится открытие ДНК и основ генетики, затем появление популяционной генетики, которая приведет нас к современному знанию о разнообразии наших геномов – потрясающему инструменту для изучения современного человека, а также всего того, чем он обязан своему прошлому.

Для популяционной генетики все началось в 1859 году, с публикации «Происхождения видов» – потрясающей книги Дарвина, ознаменовавшей начало эры эволюционного учения. Чуть менее полутора веков спустя, в 2001 году, секве-

нирование генома человека произвело революцию в геномике. В период между этими двумя датами ученые совершили множество открытий, были усовершенствованы теории, появились новые технологии, благодаря чему мы можем теперь лучше понять эволюцию человека и дать новые ответы на вопрос: «Кто мы?».

Популяционная генетика базируется на двух дисциплинах: эволюционном учении и генетике. Эти науки появились независимо друг от друга в середине XIX века: их основателями были соответственно Чарлз Дарвин и Грегор Мендель. Но потребуются целые десятилетия, чтобы биологи увидели связь между основными процессами эволюции и принципами наследования. Конечно, у Дарвина были и предшественники, предвосхитившие или угадавшие идею эволюции. Еще во времена Античности некоторые философы – такие как Анаксимандр Милетский³ или Эмпедокл⁴ – имели представление об эволюции, о постоянном изменении и объяснимом без сверхъестественного происхождении жизни. Похожие озарения возникали и позднее, в эпоху Просвещения – например, у Дени Дидро⁵. Однако влияние уче-

³ Анаксимандр Милетский (611–546 до н. э.) – древнегреческий философ, представитель милетской школы натурфилософии, ученик Фалеса Милетского и учитель Анаксимена. (*Прим. науч. ред.*)

⁴ Эмпедокл (ок. 490 до н. э., Агридженто – ок. 430 до н. э.) – древнегреческий философ, врач, государственный деятель, жрец. (*Прим. науч. ред.*)

⁵ Дени Дидро (5 октября 1713–31 июля 1784) – французский писатель, философ-просветитель и драматург, основавший «Энциклопедию, или Толковый сло-

ний, отстаивающих божественное происхождение живых существ, и в особенности груз двух тысячелетий христианства оттянули появление в Европе эволюционистской идеи до начала XIX века.

Дарвин смог преодолеть эту преграду, и посеянные им семена дали быстрые всходы. Минувший век собрал богатый научный урожай: он подарил нам принципы популяционной генетики, концепцию генотипа и открытие структуры ДНК и, кроме того, мы начали постигать разнообразие нашего вида, изучать его миграции и адаптации к окружающей среде. Наконец, секвенирование ДНК ископаемых организмов позволило нам узнать, что в ходе своей истории наш вид обменивался генетическим материалом с другими, ныне исчезнувшими видами людей – такими как неандертальцы или денисовцы. И это только начало.

Natura non facit saltus: постепенная эволюция по Дарвину

Вопрос эволюции поднимался и другими учеными. Жан-Батист де Ламарк⁶ (в книге «Философия зоологии»), Жорж-Луи Леклерк де Бюффон⁷, Бенуа де Майе⁸, а также Эразм Дарвин⁹ (дедушка Чарлза) упоминали о возможности изменения видов, таким образом подвергая сомнению их постоянство. Но именно о Чарлзе Дарвине говорят как об отце теории эволюции, несмотря на то что сам он в своей книге избегает слова «эволюция» и пишет о «наследственной модификации».

Теория эволюции Дарвина основана на многочисленных наблюдениях, сделанных им главным образом во время экспедиции на борту корабля «Бигль», длившейся пять лет, с

⁶ Жан-Батист Пьер Антуан де Моне, шевалье де Ламарк (1 августа 1744–18 декабря 1829) – французский ученый-естествоиспытатель. Ламарк стал первым биологом, который попытался создать стройную и целостную теорию эволюции живого мира. (*Прим. науч. ред.*)

⁷ Жорж-Луи Леклерк, граф де Бюффон (7 сентября 1707, Монбар, Бургундия – 16 апреля 1788, Париж) – французский натуралист, биолог, математик, естествоиспытатель и писатель XVIII века. Высказал идею о единстве растительного и животного мира. (*Прим. науч. ред.*)

⁸ Бенуа де Майе (12 апреля 1656–30 января 1738) – французский дипломат, путешественник и натуралист. (*Прим. науч. ред.*)

⁹ Эразм Дарвин (12 декабря 1731–18 апреля 1802) – английский врач, натуралист, изобретатель и поэт. (*Прим. науч. ред.*)

1831 по 1836 год. Это событие он полагал самым значительным в своей жизни. Капитан корабля Роберт Фицрой нанял молодого ученого-натуралиста в качестве волонтера для выполнения картографической съемки в кругосветном путешествии. И Дарвин собирал сведения и вел наблюдение повсюду, где они останавливались: от островов Зеленого Мыса до лесов Амазонии, от Огненной земли до Галапагосов и Тихого океана. По возвращении в Англию – сначала в Кембридж, а затем в Кент – Дарвин, переполненный новыми сведениями, потратит тринадцать лет на то, чтобы превратить свои записные книжки в готовую рукопись, которую он, наконец, опубликует в ноябре 1859 года – из опасения, как бы Альфред Рассел Уоллес¹⁰, собиравшийся опубликовать очень похожую теорию, не обвинил бы его в плагиате. Эта книга принадлежит к числу тех, что изменили наш мир. Ее название – «О происхождении видов путем естественного отбора» («On the Origin of Species by Means of Natural Selection»).

Основным положением теории эволюции Дарвина является утверждение об изменении и преобразовании видов под действием естественного отбора и в соответствии с медленными изменениями, наблюдаемыми в природе: эти наблюдения привели к принципу «*Natura non facit saltus*»¹¹ («приро-

¹⁰ Альфред Рассел Уоллес (8 января 1823, Уэльс – 7 ноября 1913) – британский натуралист, путешественник, географ, биолог и антрополог. (*Прим. науч. ред.*)

¹¹ *Natura non facit saltus* (лат. – «природа не делает скачков») – выражение, вос-

да не делает скачков»), или принципу непрерывности Готфрида Вильгельма Лейбница¹². Таким образом, Дарвин стал первым, кто заявил, что все живущие на Земле организмы происходят от одного общего предка и что различия, характерные для каждого населяющего Землю вида, были приобретены под воздействием естественного отбора, являющегося, по мнению Дарвина, основным механизмом изменения, адаптации к окружающей среде и видообразования.

Чарлз Дарвин отстаивал идею, согласно которой ресурсы, например пища, представляют собой основной лимитирующий фактор роста популяции. Дело в том, что конкуренция, возникающая между индивидами или целыми видами в борьбе за ресурсы, ограничивает их способности к выживанию и размножению. Кроме того, Дарвин определил, что различия, наблюдаемые между индивидами или видами, передаются следующим поколениям, хотя сам принцип такой передачи остался неясен – он был неизвестен Дарвину и никак не связывался с генетикой. Именно эти различия влияют на способность индивидов или видов к выживанию и самовоспроизводству – сегодня это называется селективной ценностью, или «fitness» по-английски. С течением времени естественный отбор изменяет популяцию, поскольку выживают

ходящее к Ж. Тиссо и объясняющее принцип непрерывности в природе, разработкой и обоснованием которого занимался Лейбниц. (*Прим. перев.*)

¹² Готфрид Вильгельм Лейбниц (21 июня (1 июля) 1646–14 ноября 1716) – немецкий философ, логик, математик, механик, физик, юрист, историк, дипломат, изобретатель и языковед. (*Прим. науч. ред.*)

и дают потомство максимально адаптированные индивиды.

Эта теория, положившая начало философии эволюционизма, была революционной для своего времени и вызвала большие споры – несмотря на то, что современник Дарвина Альфред Рассел Уоллес пришел со своей стороны к точно таким же выводам. Двое ученых даже написали совместную статью о теории естественного отбора, которая вышла в 1858 году. После публикации книги Чарлз Дарвин вел уединенную жизнь в графстве Кент, глубоко подавленный поднимавшейся вокруг его теории шумихой и спорами. Он скончался в 1882 году, в возрасте 73 лет.

В свою очередь, современник Дарвина австрийский аббат Грегор Мендель¹³ является «отцом» генетики – второй дисциплины, лежащей в основе популяционной генетики. Благодаря его трудам о передаче наследственных признаков, опубликованным в 1865 году, наследственность, упомянутая Дарвином, стала научной концепцией, которая описывает наблюдаемую и управляемую реальность. Мендель провел тысячи экспериментов на растениях, а именно, на горохе с различными признаками (цвет и форма семян, цветков и т. д.): он проводил скрещивания и наблюдал, каким образом признаки распределяются между потомками. Своими опытами Мендель показал, что «факторы», которые тогда

¹³ Грегор Иоганн Мендель (нем. Gregor Johann Mendel; 20 июля 1822, Хейнцендорф, Силезия, Австрийская империя – 6 января 1884, Брюнн, Австро-Венгрия) – чешско-австрийский биолог-генетик, монах-августинец, аббат. Основоположник учения о наследственности. (*Прим. науч. ред.*)

еще не назывались генами, передаются из поколения в поколение предсказуемым образом, и сформулировал три закона наследственности, теперь известные как законы Менделя. В то время оставшиеся незамеченными, эти законы были заново открыты в 1900 году Хуго де Фризом, Карлом Корренсом и Эрихом фон Чермаком. Казалось, что законы применимы только к дискретным (то есть качественным), но не к континуальным (то есть количественным, измеряемым) признакам, и, следовательно, противоречат теории Дарвина. Кроме того, именно Хуго де Фризу мы обязаны термином «панген» – ученый использовал его для обозначения физической единицы передачи признаков, а Вильгельму Йохансену – терминами «генетика» и «ген».

В отличие от Дарвина, труд которого получил огромный резонанс, труды Менделя не были по-настоящему оценены современниками: в течение трех десятилетий их почти не замечали, и Чарлз Дарвин никогда не читал его работ. А это значит, что связь между наследственностью и эволюцией еще предстояло открыть.

Рождение популяционной генетики

Объединение двух теорий – дарвинизма и менделизма – начинается в период между двумя мировыми войнами благодаря молодым исследователям британской биометрической школы Фрэнсиса Гальтона. Это были Роналд Фишер (1890–1962), Сьюэл Райт (1889–1988) и Джон Бердон Сандерсон Холдейн (1892–1964). Трое ученых сформулировали основы популяционной генетики – дисциплины, в которой эволюционная биология и генетика соединяются в одно гармоничное, математически подкрепленное целое.

Изучая генетические причины сложных болезней, Роналд Фишер заложил основы количественной генетики – активно развивающегося сегодня направления. Количественная генетика занимается статистическим анализом качественных признаков фенотипа – таких, например, как рост. Благодаря такому анализу возникла гипотеза, что изменчивость фенотипа зависит от множества генов. Одним из важнейших достижений Роналда Фишера стала демонстрация того, что изменчивость количественных признаков фенотипа подчиняется законам Менделя. Эту фундаментальную концепцию Фишер развивает в своей книге «Генетическая теория естественного отбора» («The Genetical Theory of Natural Selection»), заявляя, что эволюция происходит путем естественного отбора генетических мутаций. Он предполагает,

что мутации, оказывающие сильное воздействие на фенотип, имеют больше шансов снизить селективную ценность («fitness») индивидов, тогда как «слабые» мутации имеют 50 % шансов ее повысить, и, таким образом, естественный отбор сохраняет преимущественно их. А значит, эволюция и изменение фенотипов¹⁴ должны происходить постепенно, под воздействием многочисленных мутаций слабого влияния – как и предсказывал Дарвин... «Природа не делает скачков!».

Сьюэл Райт, со своей стороны, более всего известен благодаря двум понятиям: дрейф генов и адаптивный ландшафт. Под дрейфом генов понимается случайное изменение частоты встречаемости мутаций в каждом следующем поколении в пределах популяции. Это один из тех исключительных и непредсказуемых факторов, благодаря которым формируется генетическое разнообразие. Понятие «адаптивный ландшафт» в эволюционной биологии используется для отображения связи между мутациями и репродуктивным успехом популяции или вида, когда «fitness» (селективная ценность) представляется в виде своего рода топографической карты. Организмы могут перемещаться по этому «ландшафту» и оказываться на адаптивных «пиках» благодаря приобретению мутаций, позволяющих им лучше приспособляться к

¹⁴ Фенотип – совокупность характеристик, присущих индивиду на определенной стадии развития. Фенотип формируется на основе генотипа, при участии ряда факторов внешней среды. (Прим. науч. ред.)

окружающей среде. Рассмотрим в качестве примера устойчивость к малярии. Дрейф генов может привести уже адаптированный вид как на вершину «пика» – (в этом случае вид окажется относительно устойчивым к малярии), так и в нижнюю точку «долины» – это будет означать, что вид плохо адаптирован и уязвим для малярии. Адаптивный ландшафт не статичен: популяция, спустившаяся с «пика» селективной ценности и находящаяся в «долине» с низким уровнем адаптивности, может заново оказаться на вершине «пика», еще более высокого, чем предыдущий. Если популяция под воздействием естественного отбора приобретет новые, благоприятные мутации, то может стать еще более устойчивой к малярии, чем была раньше.

И, наконец, третьим отцом-основателем популяционной генетики является Джон Бердон Сандерсон Холдейн. Он разработал математический подход, позволяющий понять, каким образом естественный отбор определяет частоту мутаций и как связаны между собой отбор, мутации и миграции. Холдейн также выдвинул гипотезу о связи между естественным отбором и устойчивостью к малярии, несмотря на то что подлинное авторство этого наблюдения, сделанного в 1949 году, принадлежит итальянскому генетику Джузеппе Монталенти. Именно Монталенти заметил, что нарушения в функционировании эритроцитов (талассемия¹⁵ или

¹⁵ Талассемии – это группа врожденных микроцитарных гемолитических анемий, которые характеризуются дефектом синтеза гемоглобина. (*Прим. науч. ред.*)

дрепаноцитоз¹⁶) наблюдались главным образом в регионах, где малярия была распространенным заболеванием. И только в 1954 году Энтони Эллисон подтвердит гипотезу, что патологии эритроцитов могут защищать организм от малярии: этим объясняется увеличивающаяся частотность таких нарушений в регионах, где распространена малярия. Сегодня это показательный пример естественного отбора.

¹⁶ Дрепаноцитоз (серповидноклеточная анемия) – это наследственная генетическая аномалия строения гемоглобина (переносящий кислород белок, содержащийся в эритроцитах), характеризующаяся наличием эритроцитов серповидной формы (в виде полумесяца) и хронической анемией. (*Прим. науч. ред.*)

Открытие наследственного материала: ДНК

Подлинное развитие популяционная генетика получила гораздо позже, между 1930 и 1960 годами, благодаря взаимодействию естествоиспытателей, палеонтологов, математиков и генетиков, разработавших «синтетическую теорию эволюции». Эта теория, называемая неodarвинистской, стала апогеем идей Дарвина. Во главе нового научного движения стояли трое ученых – Эрнст Майр (1904–2005), Феодосий Добржанский (1900–1975) и Джулиан Хаксли (1887–1975). Вслед за Дарвином в своих работах они говорят, что эволюция – постепенный процесс, и это подтверждается как исследованиями в области генетики, так и наблюдениями естествоиспытателей. Изменчивость индивидов в пределах одной популяции порождается мутациями, рекомбинацией и переносом (поток) генов¹⁷. Эволюция происходит в результате совместной работы двух механизмов: появления в пределах одной популяции новых мутаций и воздействия естественного отбора или дрейфа генов, изменяющих частотность мутаций в популяции. Синтетическая теория эволюции отстаивает идею, что естественный отбор – это главная движущая

¹⁷ Перенос (поток) генов, геноток (англ. gene flow, gene migration) в популяционной генетике – перенос аллелей генов из одной популяции в другую. (*Прим. науч. ред.*)

сила эволюции: она действует в условиях изменяющейся среды обитания и приводит к изменениям частотности мутаций, влияющих на фенотипы.

Тем не менее, несмотря на накопление теоретических знаний, укрепляющих научную базу популяционной генетики, эмпирических данных не хватало, и физический носитель наследственности еще не был известен. Открытие в 1953 году двуспиральной структуры ДНК стало поворотным моментом в развитии популяционной генетики. Фрэнсис Крик (1916–2004), Розалинд Франклин (1920–1958) и Джеймс Уотсон (род. 1928) показали, что ДНК состоит из двух цепочек соединенных между собой нуклеотидов четырех разновидностей, в состав которых входит сахар, связанный с фосфатной группой, и азотистое основание, обозначаемое буквами А, Т, G или С. Эти нуклеотиды расположены в виде двойной спирали¹⁸, «хребтом» (основой) которой служат сахара и фосфаты. Входящие в состав нуклеотидов азотистые основания соединяются водородными связями с комплементарным¹⁹ основанием на другой цепочке.

Именно благодаря этим важным для молекулярной био-

¹⁸ На русском языке структура «двойного винта» молекулы ДНК получила ошибочное, но ставшее уже традиционным название «двойной спирали», которое и будет использоваться далее в тексте. (*Прим. перев.*)

¹⁹ Комплементарность в химии, молекулярной биологии и генетике – взаимное соответствие биологических молекул, обеспечивающее образование связей между взаимодополняющими (комплементарными) фрагментами молекул или их структурных фрагментов. (*Прим. науч. ред.*)

логии – и для генетики – открытиям японец Мотоо Кимура смог объединить теоретический подход с эмпирическими данными, предложив в 1968 году теорию нейтральной эволюции. Эта теория предполагает, что большинство эволюционных изменений происходит из-за дрейфа генов, в отличие от синтетической теории эволюции, которая оказывала предпочтение воздействию естественного отбора. Так или иначе, нейтральная теория описывает эволюцию на молекулярном уровне, и сам Кимура признавал, что эволюция фенотипов не может происходить без воздействия естественного отбора.

Однако принцип популяционной генетики «природа не делает скачков» продолжал дарить нам все новые и новые открытия, часто идущие рука об руку с появлением новых технологий и методик. За последние пятьдесят лет произошел целый ряд значительных событий, и некоторые из них будут более подробно рассматриваться в следующих главах. Укажем самые важные:

- 1977 год: публикация первых методов секвенирования²⁰ ДНК, позволяющих расшифровать содержащуюся в ней информацию.
- 1984 год: за счет анализа ДНК показано, что человек и шимпанзе имели общего предка.
- 1987 год: первое генетическое доказательство, подтвер-

²⁰ Секвенирование – получение информации о последовательности ДНК, РНК или белков. (*Прим. науч. ред.*)

ждающее африканское происхождение нашего вида.

- 1997 год: первая последовательность ДНК из древней кости, принадлежащей неандертальскому человеку.

- 2001 год: первая публикация последовательности генома человека.

- 2010 год: открытие нового вида человека – денисовца, сделанное исключительно благодаря секвенированию его ДНК (использовали небольшой фрагмент фаланги пальца).

- 2010 год: первая публикация проекта «1000 геномов», открывающего путь к изучению генетического разнообразия человека на беспрецедентном новом уровне.

- 2018 год: завершение «UK Biobank» – грандиозного проекта по изучению человеческого биологического материала. Он стартовал в 2006 году в Великобритании, его задачей было проанализировать 500 000 геномов и выяснить степень влияния генетических факторов и воздействия окружающей среды на изменчивость фенотипов людей, а также на человеческие болезни.

Восстановление источников генетического разнообразия

Каким образом теоретические и математические модели популяционной генетики могут помочь с ответом на вопрос «Кто мы?»? Популяционная генетика возникла, потому что мы начали понимать, как в ходе эволюции проявлялось на макроскопическом уровне популяций влияние микроскопических изменений на уровне генов и молекулярных структур, лежащих в их основе. И именно теория эволюции сделала возможным этот необычайный синтез, давший единое объяснение всем уровням организации жизни.

Синтетическая теория эволюции позволяет нам лучше понять процессы, вызывающие изменение частоты мутаций во времени и пространстве в пределах данной популяции. Понимая их механизм, мы можем создавать реалистичные математические модели. Следовательно, теоретическое рассмотрение взаимодействия естественного отбора и дрейфа генов поможет нам с позиций современной генетики определить, каким образом эти процессы сформировали генетическое разнообразие той или иной популяции. Как только в нашем распоряжении оказываются соответствующие модели, остается лишь найти для них надлежащие данные. Другими словами, если мы научились хорошо моделировать прошлое на основании *теоретических* данных, мы получаем возмож-

ность «узнать» прошлое популяции на основании имеющихся сегодня *реальных* генетических данных. Это основной принцип исследования в популяционной генетике.

Но что это за эволюционные процессы, влияющие на генетическое разнообразие популяции? Десятилетия теоретических поисков в области популяционной генетики в XX веке показали, что эволюционные механизмы можно разделить на три большие категории: *геномные факторы* – мутация или рекомбинация²¹, *демографические факторы* – дрейф генов или миграции, и *факторы естественного отбора* в различных его формах.

Геномные факторы

Мутация – это единственный процесс, который «создает» разнообразие, производя молекулярные изменения в ДНК и тем самым генерируя новые аллели²². Можно сказать, что мутация – это «материал для эволюции», на который могут воздействовать эволюционные механизмы. Когда клетка делится, она должна воспроизвести ДНК так, чтобы две дочерние клетки унаследовали ту же генетическую информацию,

²¹ Рекомбинация – перераспределение генетического материала. (*Прим. науч. ред.*)

²² Аллель – это вариант определенного гена: каждый ген, по сути, может иметь много «версий», которые оказывают разное действие, как в случае цвета глаз, например. (*Прим. автора*)

какую содержит материнская клетка. Двойная спираль ДНК обеспечивает простой механизм репликации: две ее цепочки раскручиваются, и каждая из них служит матрицей для синтеза новой цепочки с комплементарной последовательностью нуклеотидов. Этот процесс позволяет воспроизвести две идентичные спирали двухцепочечной ДНК. Однако в ходе репликации ДНК возможны «ошибки», когда исходное основание заменяется на другое, неподходящее. Несмотря на то что бóльшая часть этих ошибок затем корректируется механизмами контроля и репарации²³, случается, что ошибки ускользают от контроля и становятся мутациями.

Различают два больших класса мутаций в зависимости от типа затронутых ими клеток. С одной стороны, существуют *соматические* мутации: они не затрагивают половые клетки, отвечающие за размножение, и, следовательно, не передаются потомству. Эти мутации могут появляться на протяжении всей жизни индивида в ДНК самых разных клеток. В некоторых случаях эти клетки в результате мутаций могут превратиться в опухоль. С другой стороны, когда мутации воздействуют на ДНК гамет, или половых клеток (сперматозоидов и яйцеклеток), то говорят о *герминальных* мутациях. В этом случае эмбрион станет носителем мутации, хотя ни один из родителей не имел ее в своем генотипе. Причиной

²³ Репарация (от лат. *reparatio* – восстановление) – особая функция клеток, заключающаяся в способности исправлять повреждения и разрывы в молекулах ДНК. (Прим. науч. ред.)

около 80 % мутаций у потомков служит хромосомный материал, переданный отцом (сперматозоид), и количество мутированных сперматозоидов напрямую связано с возрастом отца. Тем не менее нередки и аномалии, переданные матерью, и они также имеют тенденцию увеличиваться с возрастом, хотя и в меньшей степени. На сегодняшний день мы знаем, что почти каждый из нас имеет при рождении 70 новых мутаций по сравнению со своими родителями; 55 из них приобретены от отца и 15 от матери.

Другой источник генетического разнообразия – *рекомбинация*. Этот процесс не создает новых вариантов генов, но производит новые их комбинации, а значит, новые геномы. У эукариотических организмов²⁴ рекомбинация происходит во время полового размножения благодаря мейозу – процессу, в результате которого формируются гаметы. Образование новых генетических комбинаций обеспечивает перемешивание генов и поддерживает генетическое разнообразие в популяции, что повышает возможности вида адаптироваться к изменениям окружающей среды. То есть мутация и рекомбинация – это эволюционные процессы, которые увеличивают генетическое разнообразие в пределах одной популяции и в то же время приводят к росту различий между популяциями.

²⁴ Эукариотические организмы, или эукариоты, – живые организмы, клетки которых содержат ядро. Эукариотами, в частности, являются животные, грибы и растения. (*Прим. перев.*)

Демографические факторы

Другим фактором, воздействующим на генетическое разнообразие популяций, являются демографические процессы. Для начала вспомним о *дрейфе генов* в определении Сьюэла Райта: изменение частоты аллелей в пределах одной популяции, которое не зависит от мутаций, естественного отбора и миграций. Причиной дрейфа генов являются совершенно случайные и непредсказуемые события, например, встречи сперматозоидов и яйцеклеток при половом размножении. Масштаб дрейфа генов связан с «эффективным размером» популяции, который представляет собой число индивидов данной популяции, обеспечивающее передачу генетического разнообразия следующему поколению. В больших популяциях частота мутаций останется относительно стабильной от поколения к поколению, так как влияние дрейфа генов в них, как правило, незначительно. Но вот в маленьких популяциях воздействие дрейфа генов будет очень заметным, со значительными флуктуациями частот аллелей с течением времени; дрейф генов может даже привести к исчезновению благоприятного аллеля или, наоборот, закреплению неблагоприятного аллеля в популяции.

Отдельные демографические события связаны с уменьшением размера популяции и наиболее значительными эффектами дрейфа генов. Прежде всего речь идет о географи-

ческой или культурной изоляции популяции, об *эффекте бутылочного горлышка* – резком сокращении размера популяции вследствие изменения окружающей среды, войны или эпидемии – или об *эффекте основателя*, то есть основании новой популяции очень малым числом индивидов, принадлежавших ранее большой популяции. В этих условиях дрейф генов снижает генетическое разнообразие в пределах популяции, вместе с тем усиливая межпопуляционные различия.

Миграция (перенос, или поток генов) – это еще один демографический механизм, обеспечивающий обмен генами между популяциями. Прибытие мигрантов может изменить состав генетического разнообразия принимающей популяции, изменяя частоту встречаемости мутаций. Таким образом, миграция и скрещивание (или метисация) снижает генетическое различие между популяциями, которое могло бы привести к появлению нового вида. В случае популяции с малым (вследствие эффекта бутылочного горлышка или эффекта основателя) генетическим разнообразием прибытие мигрантов и последующая гибридизация с ними позволяют повысить уровень генетического разнообразия гораздо быстрее, чем мутации. Таким образом, миграции и мутации являются силами, противодействующими дрейфу генов: дрейф генов уменьшает разнообразие, а миграции и мутации повышают – это явление называется мутационно-дрейфовым равновесием. Миграция увеличивает генетическое разнообразие в пределах конкретной популяции, одновременно умень-

шая генетические различия между популяциями.

Факторы отбора

И наконец мы добрались до факторов, изменяющих генетическое разнообразие популяции в рамках естественного отбора. Естественный отбор составляет основу биологической адаптации человека к окружающей среде. Он работает, когда существуют различия селективной ценности (fitness) среди индивидов. Поскольку фенотипические характеристики индивида во многом определяются генетическими изменениями, увеличивающими его шансы на выживание и размножение, они передаются новому поколению. Влияние естественного отбора на генетическую изменчивость неоднозначно, потому что оно зависит от конкретного типа отбора. Он может увеличивать, уменьшать или сохранять неизменным генетическое разнообразие.

В случае положительного отбора встречаемость благоприятной мутации в популяции будет быстро расти, адаптированность – увеличиваться; иначе говоря, будет увеличиваться селективная ценность мутации. Все больше распространяясь и, следовательно, вытесняя другие, эта благоприятная мутация приведет к уменьшению генетического разнообразия в пределах популяции и увеличению различия между популяциями – при условии, что воздействие окружающей среды, вызвавшее это событие, будет отличаться от таково-

го для других популяций. Но это еще не все, потому что существуют другие формы естественного отбора – как, например, поддерживающий высокое генетическое разнообразие стабилизирующий отбор, – и эти формы могут увеличивать разнообразие в пределах одной популяции и уменьшать различия между популяциями. В отдельной главе мы рассмотрим различные формы естественного отбора и то, каким образом они влияют на разнообразие наших геномов и нашу способность к адаптации к окружающей среде.

Реконструкция прошлого популяций

Теоретические модели, разработанные во второй половине XX века, позволили нам понять, какой вклад каждый из факторов вносит в генетическое разнообразие популяций, а также создавать прогнозы геномного разнообразия для различных демографических сценариев. Благодаря этому популяционная генетика получила возможность дальнейшего развития. На основании многочисленных доступных на сегодняшний день данных о геномах популяций она может не только объяснять настоящее, исходя из эволюционирующего прошлого, но также использовать нынешнее состояние популяций, чтобы восстановить их эволюцию. Действительно, мы можем реконструировать прошлое, исходя из актуальных данных о геномах, и оценить важные параметры эволюционного развития: темп роста популяции, возраст мутации или

активность миграции между двумя популяциями.

История на три миллиарда: проект «Геном человека»

Генетические исследования начинают стремительно развиваться после 1977 года, когда появляются техники секвенирования, и в особенности благодаря проекту «Геном человека» – стартовавшей в конце 1988 года международной научной программе, задачей которой было определить полную последовательность ДНК генома человека. Первая версия генома, охватывающая 90 % последовательности, была получена в 2001 году, и вслед за ней в 2004 году опубликовали почти завершенную версию. Разница между первой – «черновой» – и окончательной версиями определяется покрытием секвенированной ДНК, другими словами, количеством несеквенированных участков, «пробелов», и степенью точности. Версия 2004 года содержит как минимум 400 пропусков. 99 % генома секвенировали с точностью менее одной ошибки на каждые 10 000 пар оснований. Эта работа сейчас продолжается, и референсная последовательность генома постоянно совершенствуется: в 2020 году количество пропусков становится уже менее 100.

Проект «Геном человека» ознаменовал собой начало новой эры²⁵ в генетике. Ученые получили возможность исполь-

²⁵ Речь о так называемой «постгеномной эре». (Прим. науч. ред.)

зовать последовательность ДНК для исследований как в медицинской, так и в популяционной генетике. Стоимость работ была астрономической; около 3 миллиардов долларов (2,7 миллиарда, если точнее) потратили, чтобы секвенировать около 3 миллиардов нуклеотидов (3,2 миллиарда, если точнее), которые составляют наш геном. В 2021 году, двадцать лет спустя после начала проекта, техники секвенирования стали такими совершенными, что теперь можно секвенировать целый геном, получив результаты с высоким уровнем точности, менее чем за 500 долларов. Как бы то ни было, секвенирование дает нам доступ к ключевым знаниям о структуре и содержании генома. На сегодняшний день мы знаем, что человеческий геном состоит из приблизительно 3,2 миллиарда нуклеотидов; что лишь 2 % генома являются «кодирующими», другими словами, содержат генетическую информацию, которая используется для синтеза белков – молекул, необходимых для возникновения живых существ. Мы знаем, что геном человека содержит примерно 20 000 генов, кодирующих белки; и что оставшаяся часть генома, то есть около 98 %, не является кодирующей и задействована по большей части в регуляции.

Последовательность нашего генома включает в себя так называемую ядерную ДНК, которая распределяется по 23 парам хромосом, находящимся в ядре каждой клетки. При этом у нас еще есть другой маленький геном, замкнутый в кольцо: митохондриальная ДНК. Она находится, как следу-

ет из ее названия, в митохондриях – крошечных органеллах клетки, отвечающих за производство необходимой для ее жизни энергии. По объему митохондриальная ДНК несопоставима с ядерной: в ней содержится всего 16 569 нуклеотидов и 37 генов – вот почему она стала первым геномом, который выбрали для секвенирования в 1981 году. Тем не менее далее мы увидим, что, несмотря на свой небольшой размер, митохондриальная ДНК открыла нам важнейшую информацию об эволюционном прошлом человека.

Геномика – наука, открывшая разнообразие: каждый индивид уникален

Для изучения необычайного разнообразия индивидов и популяций секвенирование генома человека на первых порах предоставило очень мало информации. По сути, речь шла об одной-единственной последовательности, а между тем каждый индивид, за исключением однояйцевых близнецов, обладает собственным уникальным геномом. И только с появлением в геномике новых технологий – таких как ДНК-микрочипы и секвенаторы нового поколения²⁶ – в сочетании со снижением расходов на секвенирование, начался золотой век в исследованиях разнообразия генома человека. Были созданы многочисленные международные консорциумы – как, например, проекты «ХэпМэп»²⁷ или «1000 геномов»²⁸, – перед которыми стояла задача изучить генетиче-

²⁶ Next Generation Sequencing (NGS). (Прим. перев.)

²⁷ Проект «ХэпМэп» («НарМэп», сокращение от англ. «Naplotype Map» – «карта гаплотипа») был направлен на разработку карты гаплотипа генома человека с целью описания общих закономерностей наследственной генетической изменчивости людей. Карта гаплотипа используется, чтобы найти генетические варианты, влияющие на здоровье, болезнь и реакции на лекарственные препараты и факторы окружающей среды. (Прим. перев.)

²⁸ Задачей проекта «1000 геномов» являлось упорядочение геномов примерно 2500 человек с целью создания подробного каталога генетических вариантов

ское разнообразие человека во всей его полноте, содействуя таким образом исследованиям в области популяционной и медицинской генетики.

Благодаря этим исследованиям мы сегодня знаем, что существует несколько типов различий между геномами людей. Речь идет о масштабах мутаций – от одного-единственного нуклеотида до нескольких сотен тысяч – и их встречаемости. Самые распространенные и хорошо изученные мутации затрагивают единственный нуклеотид. Известный пример – *однонуклеотидный полиморфизм*, или SNP (произносится как «снип») – замещение в последовательности ДНК нуклеотида на другой (например, С меняется на Т). Если мы возьмем геном любого из нас и сравним с референсной²⁹ последовательностью или сравним двух случайно выбранных индивидов в популяции, мы обнаружим в среднем от 3 до 4 миллионов «снипов». В подавляющем большинстве случаев эти изменения в геноме не влияют на его функции: они или находятся вне кодирующих участков гена – и тогда говорят о «молчащем» SNP, – или же обнаруживаются в экзонах гена (т. е. в участках, кодирующих белок), но при этом не приводят к замене кодируемой аминокислоты – и тогда говорят, что это синонимичный SNP. В большинстве случаев SNP нейтральны, они не влияют на приспособленность (fitness) индивидов. Нейтральные SNP очень полезны для изучения

человека. (Прим. перев.)

²⁹ Служашей образцом. (Прим. науч. ред.)

человеческих популяций, поскольку они позволяют проследить их историю – миграции, метисации, демографические изменения.

Тем не менее, в некоторых случаях SNP могут менять соответствующий белок и приводить к изменению фенотипа: неопасному – как, например, пигментация кожи, или вызывающему болезнь – например, муковисцидоз. Такие SNP делятся на несколько типов: *миссенс-мутация* (*меняющие смысл*, или несинонимические), когда SNP меняют аминокислотную последовательность соответствующего белка; *нонсенс-мутация* (*бессмысленные*) – когда кодон³⁰, обозначающий аминокислоту, заменяется стоп-кодоном, который производит неполный белок, в большинстве случаев не работающий. Если SNP не обнаружен в пределах кодирующего участка, это вовсе не означает, что он не влияет на функции гена. Действительно, мутации, находящиеся в регуляторных областях, – таких как энхансеры или промоторы (т. е. участки ДНК, отвечающие за управление экспрессией гена), могут модифицировать процесс экспрессии и в итоге изменять фенотип.

Но разнообразие, которое можно наблюдать при сравнении геномов различных индивидов, не ограничивается только SNP. Каждый из нас в равной степени отличается от ре-

³⁰ Кодон – единица генетического кода, тройка нуклеотидных остатков (триплет) в ДНК или РНК, обычно кодирующих включение одной аминокислоты. Последовательность кодонов в гене определяет последовательность аминокислот в полипептидной цепи белка, кодируемого этим геном. (*Прим. перев.*)

ференсной последовательности на приблизительно 450 000 коротких вставок или выпадений участков генома (иначе говоря, «инсерций» и «делеций», вместе называемых «инделы»), то есть участков ДНК, состоящих как минимум из 50 нуклеотидов, которые вставлены или удалены из последовательности ДНК. К этому добавляется особая форма генетической изменчивости, важность которой в последние годы стала очевидной: изменения “структуры” генома. Сюда относятся делеции или дупликации: ученые говорят о «вариации числа копий» (или по-английски copy number variation, CNV). Они различны у каждого индивида и влияют на число копий одного и того же гена или фрагмента хромосомы.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «Литрес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на Литрес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.