

ПРОБЛЕМА ХРОНОЛОГИЧЕСКОЙ ПЕРИОДИЗАЦИИ В ЭВОЛЮЦИИ *HOMO SAPIENS SAPIENS* И КОНЦЕПЦИЯ КОМПЛЕКСНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ГЕНЕТИКЕ ЧЕЛОВЕКА

В.А. Спицын¹, Н.Х. Спицына²

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» РАН, Москва

²ФГБНУ «Институт этнологии и антропологии им. Н.Н.Миклухо-Маклая» РАН, Москва

*Представленный обзор, включая собственные данные, посвящен актуальной проблеме хронологической периодизации в эволюции *Homo sapiens* и обоснованию концепции комплексных исследований с привлечением различных дисциплин. Современная информация по молекулярно-генетическому разнообразию человека позволяет объективно рассматривать этапы формирования человека современного вида. Подчеркивается точка зрения о неравнозначной таксономической ценности полиморфных генов в решении вопросов эволюционной истории *Homo sapiens*. Не обязательно, что увеличение численности генетических систем ведет к получению более точных и надежных результатов в решении проблем становления человека современного вида.*

*Рассмотрена динамика эволюционных процессов в крупных группах современного человека с использованием таксономически эффективных генетических маркеров APO E и иммуноглобулинов Gm. Анализ обширной базы данных, включающей мировые и собственные данные о распределении генотипов и аллелей гена APOE, показал, что предковая форма APOE*4 с наиболее высокой частотой сосредоточена в периферических популяциях ойкумены. Для исследования привлечена обширная база данных о палеоантропологических находках верхнего палеолита. Полагается, что векторы распространения *Homo sapiens* из тропической Восточной Африки по ойкумене соответствуют специфической волновой динамике. Формирование крупных популяционных систем в верхнем палеолите определялось серией последовательных дискретных во времени волн.*

Эволюцию человека в пространстве и времени нельзя рассматривать изолированно от воздействия окружающей среды. Подчеркивается необходимость комплексного подхода к его изучению. В обзоре приводятся современные данные о сопряженной эволюции человека и эндогенных ретровирусов, а также материалы по метагеномике и нутригеномике.

*Ключевые слова: эволюция *Homo sapiens*, верхний палеолит, генетические маркеры, APOE, комплексный подход к изучению человека*

*Памяти друга и коллеги профессора
Александра Александровича Зубова посвящается*

Проблемы становления современного человека во времени и пространстве неразрывно связаны с вопросами освоения человеком ойкумены, древних переселений человеческих групп, формирования антропологического состава населения земного шара. Корректное решение данных проблем возможно только на путях комплексного исследования с привлечением данных различных дисциплин. Одним из наиболее важных свойств антропологических материалов является представляемая ими возможность проследить как во времени, так и в пространстве сложение и дальнейшее историческое существование культурной общности отдельных человеческих групп, вос-

становить, таким образом, черты их конкретной истории, казалось бы, навсегда утраченные. Свойства эти тем более ценны, чем дальше от нашего времени отстоит изучаемая эпоха. По мере удаления вглубь времен количество исторических источников, находящихся в распоряжении исследователей, резко падает. Тем большего внимания и исследовательских усилий требуют материалы современных достижений в области биологических дисциплин, тем более драгоценными являются факты, устанавливаемые путем привлечения синтеза данных современной молекулярной генетики, древней ДНК, палеоантропологии.

Новейшие данные молекулярной генетики дали основания для трансформации научной концепции в отношении этно- и расогенеза¹, они ломают прежние устоявшиеся представления о становлении *Homo sapiens*. Аргументы из области изучения молекулярного полиморфизма сводятся к тому, что современное население Африканского континента характеризуется наибольшим генетическим разнообразием. Именно там выявлено наибольшее разнообразие как митохондриальной ДНК, так и Y-хромосомы, а также ряда последовательностей генов бипарентального происхождения.

Современные представления в области эволюции рода *Homo* сводятся к тому, что его становление имело место на Африканском континенте и характеризуется дискретными во времени стадиями. Его дальнейшее распространение по ойкумене было связано в основном с тремя последовательными волнами: 1) древнейшая волна характеризовалась временем 1,7–1,8 млн лет в векторном отношении через Баб-эль-Мандебский пролив; 2) следующая волна расселения из Африки имела место во время Ашеля (230–187 тыс. лет назад) и связана с *Homo erectus*; 3) третья волна обусловлена миграцией человека из Африки во временном интервале 100–200 тыс. лет назад [Зубов, 2011, 2012]. При этом дискуссионным остается вопрос о географических векторах его распространения по ойкумене. С точки зрения статистических оценок весьма малочисленные нижнепалеолитические, как и более ранние палеоантропологические материалы не представляется возможным привлечь для дальнейшего комплексного анализа.

¹ Термин *раса* в настоящее время за редким исключением не используется в научной мировой литературе. Вместо этого применяется словосочетание *ethnic groups*. В российской антропологии в соответствии с предложением профессора Ю.Г. Рычкова вместо термина *раса* в рамках подраздела *Этническая антропология* целесообразным представляется использовать словосочетание *этно-антропологическая общность*. По нашему мнению, термины *этно-территориальные общности*, *этно-антропологические общности*, *этно-антропологические группы мира* имеют достаточно большое сходство по смыслу. Например, термин *этно-антропологические общности* обращает внимание на физические различия в антропологических признаках, а словосочетание *этно-территориальные общности* подразумевает еще и территориальные различия групп людей в отношении языка, культуры и т.д. *Этно-территориальные группы мира* характеризуют реальные крупные подразделения человеческих популяций. Такие термины, как *этно-территориальный конгломерат*, *этно-антропологическая принадлежность*, *этно-антропологический вариант* одинаковы по своему значению и включены нами для лингвистического разнообразия.

Что касается верхнепалеолитических находок, то к настоящему времени накоплены репрезентативные материалы по этому периоду, что свидетельствует о возможности их потенциального использования при сравнении с данными молекулярной генетики.

Исторический экскурс свидетельствует, что с начала 1900-х гг. в этнической антропологии стали активно использоваться данные о серологических полиморфизмах (эритроцитарные группы крови). С середины XX в. получило широкое распространение изучение полиморфизма разнообразных белков сыворотки крови на генетико-биохимическом уровне. В этом отношении огромную роль в получении результатов по этнической генетике сыграли результаты изучения разнообразия иммуноглобулинов (Gm система), а для медико-генетических разработок – широкое изучение гетерогенности системы гистосовместимости (человеческих лейкоцитарных антигенов HLA). 1960-е гг. ознаменовались активным рассмотрением полиморфизма различных эритроцитарных ферментов в рамках генетико-биохимической изменчивости. Однако наиболее масштабный всплеск в популяционных разработках имел место при появлении нового инструмента в виде полиморфных систем ДНК. Огромное множество ДНК маркеров, выявленных при расшифровке генома человека, стало мощным инструментом для описания на новом уровне генетических особенностей народов; восстановления истории их формирования, а также становления человека как биологического вида в целом [Хуснутдинова, 2013]. Появилась информация о наиболее распространенном методе в изучении структуры ДНК – приеме изучения полиморфизма длины рестрикционных фрагментов – ПДРФ (RFLP). Важным достоинством использования ДНК является наличие в ней полиморфизмов разного типа, каждый из которых имеет свои особенности. К ним принадлежат однонуклеотидные замены (SNPs), инсерционно-делеционные полиморфизмы (INDEL), полиморфизмы варибельного числа tandemных повторов (VNTR) и короткие tandemные повторы (STR). Использование вышеперечисленных типов разнообразия ДНК дает возможность оценить те или иные временные события, которые имели место в эволюции определенных групп населения. 1990-е гг. ознаменовались активным изучением высокополиморфных однородительских систем. Весьма важная роль в настоящее время отводится генетическим маркерам митохондриальной ДНК (мтДНК) и ДНК Y-хромосомы, по которым можно проследить историю человечества на генном уровне дискретно по женской и мужской линиям. Реконструкция эволюционного древа с примене-

нием данных однородительских полиморфизмов в комплексе с географическими, палеоантропологическими и археологическими данными служит мощным инструментом для оценки истории происхождения человеческих групп. В целом весь массив геномных данных в наибольшей степени соответствует гипотезе относительно недавнего африканского происхождения современного человека и большей степени может свидетельствовать в пользу моноцентрической схеме его формирования. Исследователи полагают, например, что наблюдаемые к настоящему времени крупные этно-антропологические группировки человечества возникли относительно недавно после дифференциации предковой популяции в пространстве ойкумены [Бунак, 1980]. В каждой из них накапливались свои мутации. Эти сообщества адаптировались к конкретным климатогеографическим условиям, особенностям среды, включая статус диеты. С 2008 г. появилась информация о внедрении нового подхода в исследованиях по этногенетике [Li et al., 2008]. Этот подход повествует об использовании полногеномного анализа SNPs, а именно, генотипировании от сотен тысяч до нескольких миллионов однонуклеотидных полиморфных локусов в популяциях человека. Секвенирование полных геномов означает идентификацию последовательности нуклеотидов ДНК во всех хромосомах. Сейчас сконструированы микрочипы, которые дают возможность анализировать от 100 тыс. до 5 млн SNPs в одном образце. Полногеномное секвенирование в недалеком будущем, несомненно, приведет к успешному решению проблем персонифицированной медицины.

Дальнейшие разработки показали, что информация по полногеномному анализу SNPs в этнической антропологии также соответствует гипотезе широкого моноцентризма, с эффектом основателя с единственным центром становления *Homo sapiens* на Африканском континенте. Тем не менее, с нашей точки зрения этот ультрасовременный метод может быть аналогичным использованию обычных морфологических приемов анализа в этнической антропологии именно благодаря использованию огромного числа генов и межгенных взаимодействий.

С позиций современной молекулярной генетики в глобальном масштабе рассматриваемая проблема активно обсуждается, например, в работах А.Г. Козинцева и Л.А. Животовского [Козинцев, 2009; Zhivotovsky et al., 2003].

Следует заметить, что разные формы генетической изменчивости в зависимости от своей таксономической ценности позволяют установить истинные объективные закономерности в эволю-

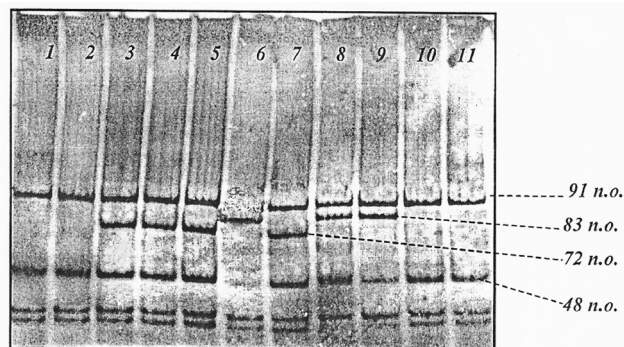


Рис. 1. Распространенные генотипы аполипопротеина E (APOE): образцы 1, 2, 10, 11 – E3/E3; образцы 3, 4, 5, 7 – E3/E4; образцы 8 и 9 – E2/E3; образец 6 – E2/E2

ции человека современного вида. К числу таких таксономически значимых генетических маркеров относится система аполипопротеина E (APOE). Белок APOE кодируется геном APOE (OMIM 107741), расположенным на хромосоме 19 в локусе, состоящим из 4 экзонов и 3 интронов [Utermann et al., 1977]. Этот полиморфизм в популяциях человека характеризуется 6 основными генотипами [Siest et al., 1995].

Рисунок 1 демонстрирует генотипы APOE посредством электрофоретического разделения ДНК. Проведенный нами анализ распределения частот аллелей APOE в 372 популяциях мира характеризуют выраженную связь с географическими координатами. Ранее в европейских и азиатских популяциях зарегистрирован широтный градиент частот аллелей APOE*3 и APOE*4. Выявленные градиенты в распределении генотипических частот APOE объясняются влиянием климатогеографических факторов [Боринская с соавт., 2007].

Полиморфизм гена APOE является в своем роде уникальным явлением для *Homo sapiens*, поскольку у других млекопитающих, включая приматов, обнаружена лишь одна форма apo E, которая подобна человеческой изоформе APOE4, имеющей 2 аргининовых остатка в положениях 112 и 158 [Mcintosh et al., 2012]. Ряд авторов полагает, что эволюция APOE приматов могла происходить в два этапа: сначала произошла замена Trh61 на Arg61 у ранних гоминид, а затем Arg112 на Cyt112 с возникновением первого E3 аллеля, свойственного человеку [Finch, Sapolsky, 1999]. Аллели APOE E3 и E2 предположительно возникли в результате последовательных однонуклеотидных замен. E3 аллель появился при C–T замене в 112 кодоне, а E2 – при C–T замене в 158 кодоне уже аллеля E3. При изучении распределения аллелей APOE среди африканских популяций авторы так-

же пришли к выводу о том, что АРОЕ*4 является предковой формой АРОЕ [Zekraoui et al., 1977]. Высокие частоты аллеломорфа АРОЕ*4 свойственны более древним по происхождению популяциям, таким как африканские пигмеи, бушмены, австралийские аборигены, американские индейцы. Согласно другим представлениям, возникновение аллелей АРОЕ происходило в следующей последовательности: 4→3→2 [Seixas et al., 1999]. Все результаты независимых исследований со всей очевидностью свидетельствуют о том, что аллеломорф АРОЕ*4 является исходной формой АРОЕ [Corbo, Scacchi, 1999]. Частота АРОЕ*4 в выраженной форме отрицательно коррелирует с АРОЕ*3 ($r=-0,97$ для африканских популяций; $r=-0,95$ для европейских групп; $r=-0,80$ для популяций Восточной Азии). Возникновение изоформы АРОЕ3, свойственной только человеку, способствовало переходу от растительной на всеядную диету [Finch, 2004].

Временные характеристики по верхнему палеолиту для последующей работы извлекались из палеоантропологических источников в публикациях С.И. Дробышевского [Дробышевский, 2010, 2014] и А.А. Зубова [Зубов, 2011, 2012]. При этом была принята во внимание информация о 122 антропологических находках периода верхнего палеолита.

В рамках данного исследования использовалась сформированная нами база данных о распределении генотипов и аллелей АРОЕ в 400 выборках из этно-антропологических групп мира, а также опубликованные и неопубликованные нами материалы по АРОЕ для российских популяций. Для идентификации генотипов АРОЕ применялся комплекс методов, разработанных в лаборатории экологической генетики ФГБНУ «Медико-генетического научного центра», включая методику [Nixon, Vernier, 1990].

Для разных локусов ряда генов показана иерархическая система последовательности возникновения аллелей (или гаплотипов) в определенных временных интервалах. Для *Homo sapiens* повышенная концентрация наиболее древних «диких» аллелей (гаплотипов), как правило, сосредоточена по периферии ойкумены. От первоначального источника миграционного процесса в тропической Восточной Африке перемещение человека в географическом пространстве во время верхнего палеолита соответствовало специфической волновой динамике (волнообразной диффузии) [Eswaran, 2002; Eswaran et al., 2005]. Стремление популяций к увеличению численности и размножению приводило к распространению в пространстве, занятию нового ареала.

Рисунок 2 демонстрирует гипотетические пути миграции от предполагаемого центра формиро-

вания *Homo sapiens* в верхнем палеолите и профили изменчивости частоты АРОЕ*4. В каждом случае можно наблюдать специфические характеристики волны, а именно, ее высоту (вертикальное расстояние до гребня), и гребень, т.е. ее часть, расположенную выше средней волновой линии. Началом диффузионной волны, согласно современной базе данных по верхнему палеолиту, позволительно считать ориентировочное время 130 000 лет назад. При этом первоначальная скорость перемещения *Homo sapiens* в верхнем палеолите (по нашим предварительным оценкам) от источника миграции до Австралии оказалась подобной скорости его миграции до Американского континента, тогда как скорость перемещения до Европы оказалась в два раза выше. Задача сводится к сопоставлению особенностей распределения частот аллелей АРОЕ с палеоантропологическими материалами, соответствующими верхнепалеолитическим находкам.

Свойственный современному человеку аллель АРОЕ*3 возник из предкового аллеломорфа *4 приматов в процессе эволюции *Homo sapiens* в рамках быстрого увеличения размера мозга. В процессе обсуждения этой тематики рассматриваются физиологические различия вариантов АРОЕ в биоактивности, которые вовлечены в работу гормональных систем [Finch, Sapolsky, 1999; Mahley, Rall, 1999; Seixas et al., 1999]. Значительное возрастание частоты более древнего (исходного) аллеля АРОЕ*4 в окраинных (периферических) популяциях земного шара отмечается в популяциях независимо от этно-антропологической принадлежности. В итоге мы наблюдаем в Африке 12 популяций с частотами АРОЕ* от 0,25 до 0,41; среди американских индейцев и эскимосов – 7 популяций с частотами АРОЕ*4 от 0,23 до 0,47; в Северной Азии – 2 популяции с частотами от 0,2 до 0,36; среди австралийских аборигенов – от 0,26 до 0,49. В Северной Европе также повышена частота АРОЕ*4 от 0,22 до 0,31 по сравнению с группами большинства европейских и азиатских популяций. Таким образом, есть все основания полагать, что человеческие популяции, обладавшие высокой пропорцией фактора АРОЕ*4 или только этим аллеломорфом, стали первыми распространяться по ойкумене, а в последствие они были оттеснены к периферии позднее сформировавшимися группами современного человека с другими факторами АРОЕ. Наша концепция сводится к тому, что всем исходным популяциям из тропической Восточной Африки был свойственен аллель АРОЕ*4 с его максимальными частотами. Этому факту можно найти аналогии с другими генетическими системами, например, панойкуменное распределение гаплотипа Gm*1,17,21 из системы

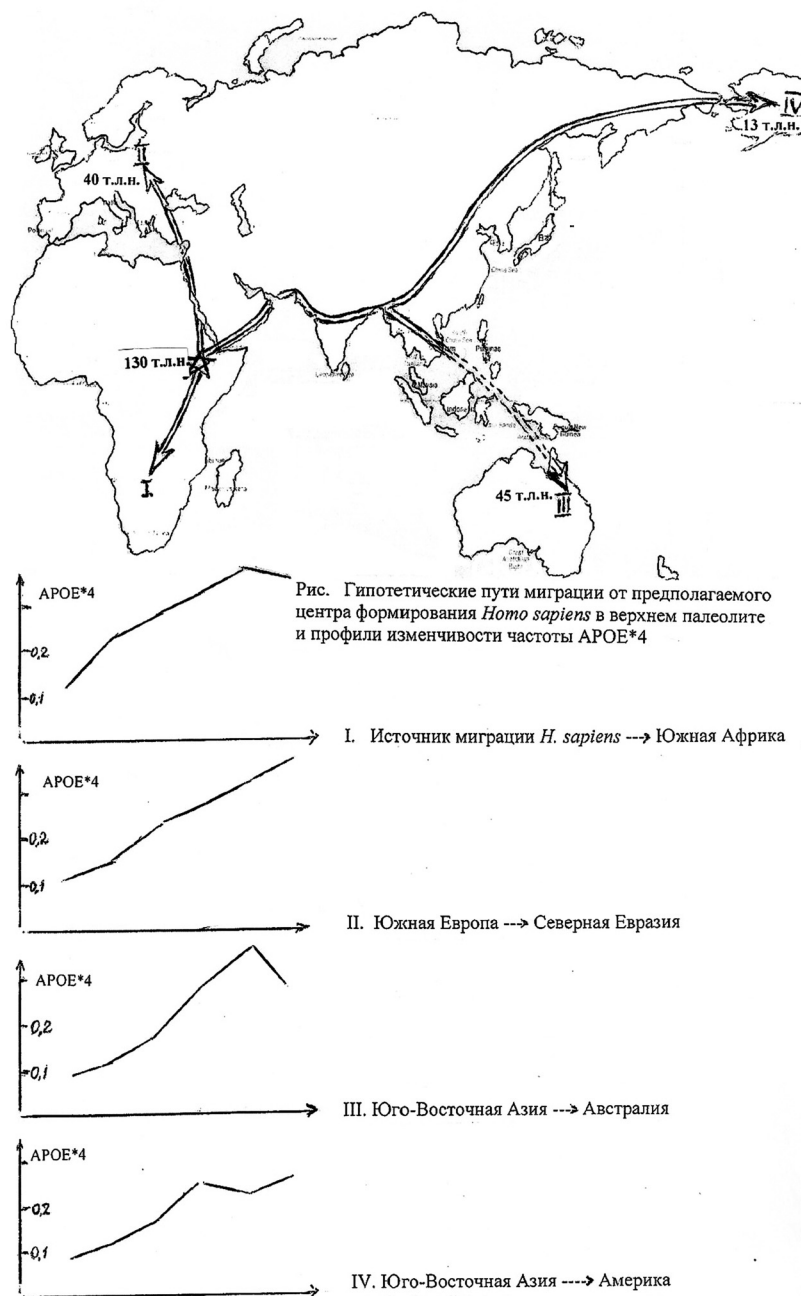


Рис. 2. Гипотетические пути миграции от предполагаемого центра формирования *Homo sapiens* в верхнем палеолите и профили изменчивости частоты АРОЕ*4

иммуноглобулинов Gm (на уровне генной экспрессии).

В дальнейшем, в мезолитическое время (10 и менее тыс. лет назад) с развитием земледельческих культур и интенсивного животноводства по ойкумене стали формироваться новые крупные этно-территориальные общности, в которых, ко всему прочему, имело замещение исходного аллеля АРОЕ*4 хронологически последующими, фи-

зиологически более выгодными АРОЕ*3 и др. (АРОЕ*2, АРОЕ*5) [Schachter et al., 1994].

Максимум генетической вариабельности определенной последовательности не обязательно наблюдается в месте возникновения этой последовательности. Скорее он возникает в том регионе, где имела место демографическая экспансия, т.е. смешение разных генетических линий [Kingman, 1980]. До голоценового периода (10 тыс. лет назад)

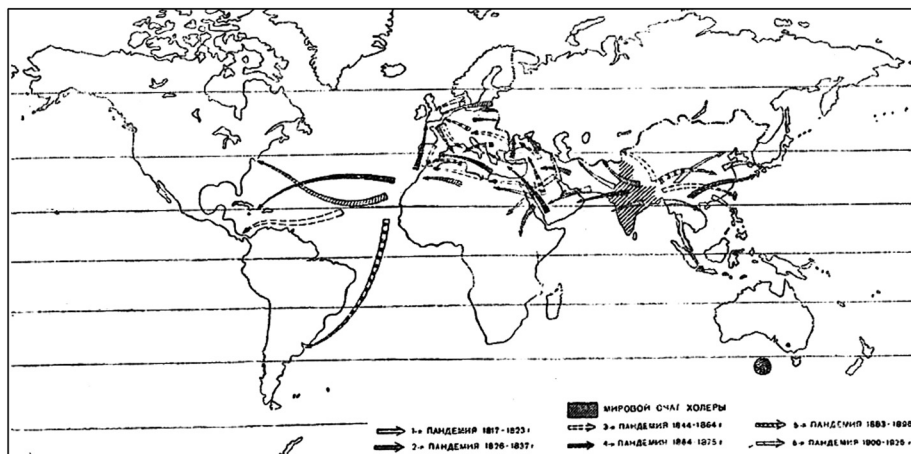


Рис. 3. Движение пандемий холеры (схематическая карта) [Бароян, 1962]

человечество в целом не подразделялось на какие-либо отчетливо выраженные группировки. В соответствии с концепцией верхнепалеолитического полиморфизма, развиваемой В.В. Бунаком, в верхнем палеолите имело место ярко проявляющееся индивидуальное разнообразие *Homo sapiens* [Бунак, 1980].

Основной рубеж в истории каменного века в целом, по-видимому, приходится на начало неолита. В это время на смену долгого периода присваивающего хозяйства (охоты-собираательства) приходят земледелие и животноводство – производящее хозяйство в рамках неолитической революции. Н.И. Вавиловым убедительно показано, что Азия является первичной родиной подавляющего большинства культурных растений, домашних животных и птиц. Наибольший потенциал видов и сортового разнообразия выявлен в тропической Южной Азии. При этом в южно-азиатском центре сосредоточено не менее 33% от общего числа видов культурных растений. Основываясь на собственных наблюдениях, Н.И. Вавилов писал, что тропические и субтропические условия, возможность изоляции небольших племен в горных областях, обилие растительной и животной пищи – все эти обстоятельства благоприятствовали развитию человечества. Он утверждал, что, изучив детально очаги формирования главных культурных растений, исследователь в состоянии внести существенные поправки в представления историков и археологов [Вавилов, 1924, 1926]. Бурное развитие сельскохозяйственной деятельности способствовало огромному преимуществу в рамках популяционной численности. Это демографическое преимущество оказалось выгодным стимулом для интенсивных миграций в неолитическое время, также для развития лингвистических мо-

дификаций, Большая степень культурного и лингвистического разнообразия сформировалась уже до периода неолита [Fuller, 2007].

Беспрецедентной демографической экспансии, сопутствовавшей развитию производящего хозяйства, явилось в этом регионе становление очагов масштабных конвенционных человеческих инфекций. Существует предположение, что они произошли в процессе эволюции от сапрофитных форм или форм, вызывающих соответствующие заболевания у животных, в результате адаптации возбудителей к организму человека. Так формирование холеры произошло в раннем периоде развития человечества (рис. 3). Наиболее вероятным местом возникновения очагов холеры является бассейн Ганга и Брахмапутры. Индия и некоторые районы Юго-Восточной Азии явились первоначальными областями становления очагов чумы. То же касается наибольшей распространенности оспы [Бароян, 1962].

Последующее формирование весьма высокой генетической изменчивости среди возросшего по численности населения Южной и Юго-Восточной Азии привело к увеличению степени полиморфизма даже по таким метаболически ключевым слабо-полиморфным ферментам, как LDH, MDH, 6-PGD, ADA, AK (на уровне генной экспрессии) (рис. 4).

На основании анализа полиморфизмов мтДНК, Y-хромосомы, а также множества аутосомных SNP-в Р. Таманг с соавторами [Tamang et al., 2012] пришли к заключению, что популяции Индийского субконтинента, мигрируя из Африки, сформировались около 65 000 лет назад. Авторы также пришли к выводу, что на Индийском субконтиненте имела место дивергенция в эволюции *Homo sapiens*, в результате которой сформировались ANI и ASI предковые группы, смешение которых в

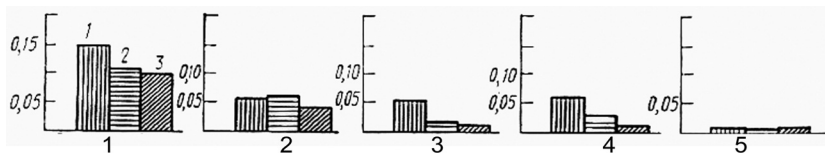


Рис. 4. Частоты редких аллелей генов эритроцитарных ферментов PGD, ADA, АК (на уровне генной экспрессии) среди аборигенов разных территорий

Примечания. 1 – Индийский субконтинент; 2 – Европа; 3 – Африка; 4 – Восточная Азия; 5 – Америка (индейцы).

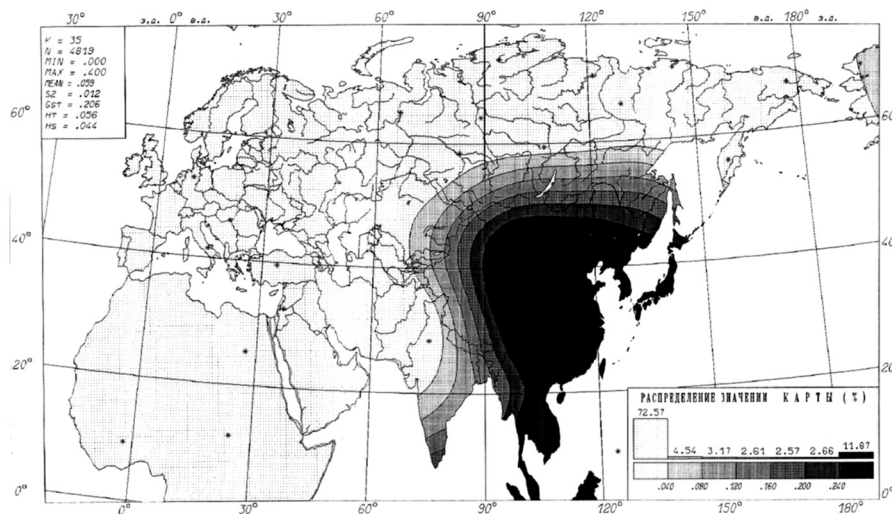


Рис. 5. Ожидаемые величины мирового распределения частот минорного аллеля ALDH2*2 (A) альдегиддегидрогеназы 2

дальнейшем привело к формированию всех популяций Индийского субконтинента. Результаты авторов также свидетельствуют против гипотезы арийской инвазии в Индию с запада. Дифференциация между группами Индии по аллельным частотам оказалась значительно выше, чем в Европе, что свидетельствует о мощном действии эффектов основателя на протяжении тысяч лет эндогамии [Reich et al., 2009].

Оптимальные средовые условия данного региона привели к резкому увеличению популяционной численности, что способствовало дальнейшей дифференциации и последующему расселению человеческих групп по ойкумене. Южная Азия является следующей после Африканского континента территорией по величине генетического разнообразия своего народонаселения.

Попытки оценки продолжительности пребывания той или иной группы населения на данной территории, а также непосредственное определение динамики формирования этно-антропологических общностей представляются важнейшими задачами в этнической антропологии. В этом отношении замечательным модельным объектом представляется территория Индокитая. Своеобразие населения этой части ойкумены заключается

в том, что редкие, в целом, аллели или гаплотипы множества генов для населения других регионов мира здесь оказываются представленными с весьма высокой частотой. В качестве примеров можно назвать пропорцию минорного аллеля ALDH2*2 (A) альдегиддегидрогеназы 2, где его частота может достигать более 20% концентрации (рис. 5).

Концентрация одного из гаплотипов псевдогена рибонуклеотид-редуктазы RRM2P4 на X-хромосоме достигает величины 53%. Частота гаплогруппы F mtDNA колеблется в пределах полиморфных величин только среди населения Индокитая (до 43%). Наконец, гаплотип Gm*1,3,5,13,14 системы иммуноглобулинов сконцентрирован почти повсеместно только в Юго-Восточной Азии. Плотность его чрезвычайно высока среди народов Индокитая, Филиппин, Индонезии (свыше 80%) и резко падает во всех направлениях от этого центра [Спицын, 1985]. Эта юго-восточная группа популяций принадлежит к территориально единому обширному комплексу населения, разговаривающему на языках китайско-тибетской лингвистической семьи и австронезийских языках. В этой же связи рассматриваемый нами регион в рамках исследований Н.И. Вавилова, установившего не-

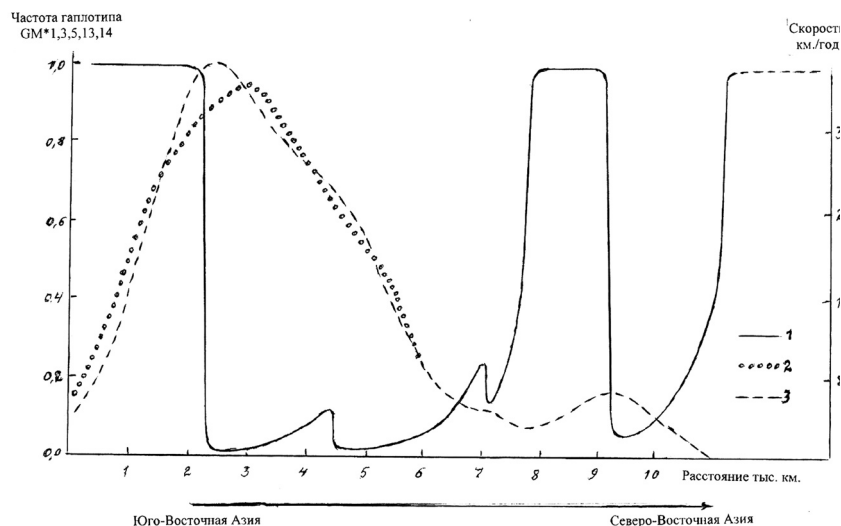


Рис. 6. Диаграмма скорости распространения носителей $Gm^*1,3,5,13,14$ в Восточной Азии (1); эмпирическая и теоретическая кривые распределения частоты гаплотипа $Gm^*1,3,5,13,14$. (2, 3)

сколько автономных центров происхождения культурных растений, соответствует третьему индомалайскому центру [Вавилов, 1966]. Из археологических источников явствует, что в относительно недавнее время, в масштабах формирования *Homo sapiens sapiens*, в Юго-Восточной Азии существовала хорошо очерченная агрокультура Хоа-Бинь – культура «пещерных духов» (12 000–10 000 тыс. лет назад), связанная со своеобразием изготовления галечных орудий [Gorman, 1969]. До этого времени здесь имела место палеолитическая культура Son Vi (20 000–12 000 лет назад). Хоабиньские традиции были связаны с мощным культурным очагом на Юго-Востоке Азии, откуда происходило расселение генетически связанных между собой этносов «тихоокеанского ствола» (тайских, австронезийских и австроазиатских) [Крюков с соавт., 1978]. Возникновение и распространение культур этой области тесно связано с ареалом становления южно-азиатской этно-антропологической общности. В свою очередь, именно представители юго-восточной этно-антропологической общности характеризуются специфическими генетическими факторами: $ALDH^*A(*2)$, $RRM2P4$, $mtDNA^*F$, $Gm^*1,3,5,13,14$ и др. Таким образом, период возникновения и начало распространения этих и подобных им генных комплексов можно датировать временем формирования хоабиньской субнеолитической культуры (12–10 тыс. лет назад).

Для последующего анализа мы использовали базу данных о мировом распределении частот гаплотипа $Gm^*1,3,5,13,14$ (на уровне генной экспрессии) с помощью подхода, применяемого в спектроскопических исследованиях [Спицын, 1985].

Было предположено, что начало распространения $Gm^*1,3,5,13,14$ фиксировано среди населения Индокитая. Мы также посчитали, что первоначальная высокая скорость распространения $Gm^*1,3,5,13,14$ до первого момента ее резкого изменения (уменьшения) постоянна. Принимая во внимание эти допущения можно аппроксимировать функцию распределения данного гаплотипа по координате гауссовскими функциями определенного вида [Догондзе, Ицкович, 1981; Свердлов, 1985]. На диаграмме (рис. 6) представлена скорость изменения частоты гаплотипа $Gm^*1,3,5,13,14$.

Известно, что скорость изменения частоты аллеля (гаплотипа) сама является функцией его концентрации. Когда частота аллеля высока, ее изменение происходит более быстрыми темпами [Эрлих, Холм, 1966]. Построение диаграммы скорости возможно благодаря существующей зависимости между частотой аллеля (гаплотипа) и скоростью ее изменения. Кроме известных пространственных координат (расстояний между человеческими группами) и соответствующих определенных частот $Gm^*1,3,5,13,14$ в анализ были включены наиболее реальные временные координаты, полученные из археологических и палеоантропологических источников: $S1=10$ тыс. лет; $S2=7,5$ тыс. лет; $S3=6$ тыс. лет [Диков, 1964; Чеснов, 1976; Крюков с соавт., 1978]. Наши данные позволяют произвести расчет реальной скорости распространения данного гаплотипа [Спицын, 1985]. В итоге мы получили значение максимальной скорости распространения носителей гаплотипа $Gm^*1,3,5,13,14$; $v=37$ км/год. Анализ показывает, что в формировании каждой из выделенных совокупностей во-

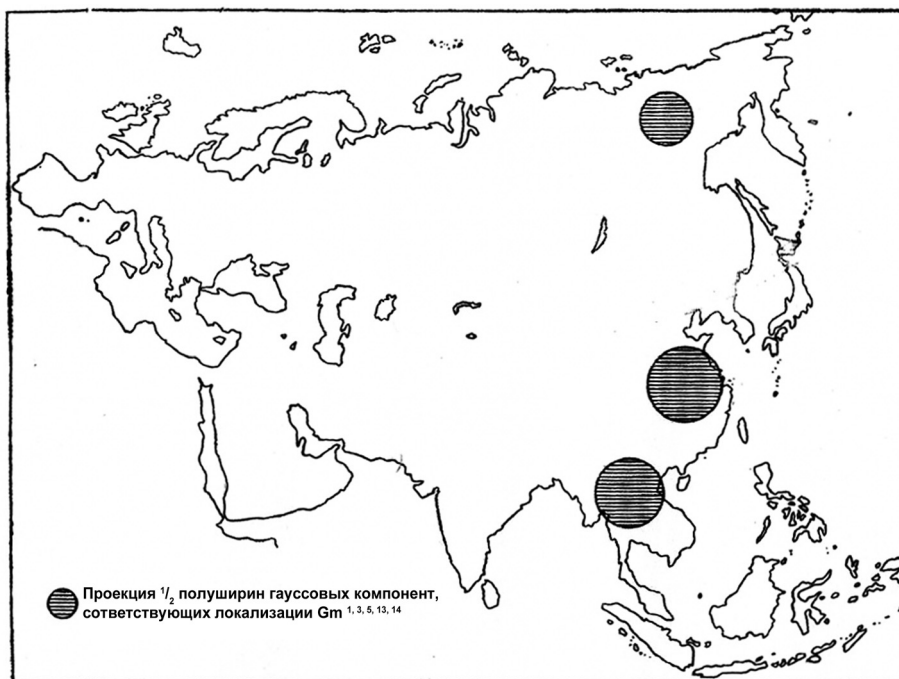


Рис. 7. Примерные области локализации и размер территорий, занимаемых этно-антропологическими общностями в восточной части Тихоокеанского бассейна во временном интервале 12–6 тыс. лет назад

сточноазиатских групп на интересующей нас территории включилась единая в отношении антропологического состава прапопуляция, несущая $Gm^*1,3,5,13,14$. Что касается скорости распространения $Gm^*1,3,5,13,14$ на «конечном этапе пути», заметим, что носители этого гаплотипа двигались с максимальной скоростью (рис. 6). Возможно, этот эффект был обусловлен проникновением ограниченного числа носителей данного гаплотипа в обширные области крайнего северо-востока Азии и Северной Америки.

Итак, формирование каждой этно-антропологической общности в Восточной Азии в соответствии с предложенной нами гипотезой можно связать с распространением носителей гаплотипа $Gm^*1,3,5,13,14$, которое началось примерно 12–10 тыс. лет назад. Каждый из гауссовых компонентов, выделенных в результате анализа, соответствует местоположению той или иной группы этно-антропологической общности. На рис. 7 показано, что первая этно-антропологическая общность образовалась в результате распространения гаплотипа $Gm^*1,3,5,13,14$ вдоль выбранного вектора с локализацией в Юго-Восточной Азии.

Это согласуется с местоположением современных юго-восточных этно-территориальных групп. Площадь, занимаемая первым гауссовым компонентом (на рис. 7 не показано) охватывает северную и центральную часть Индокитайского полуострова. Данный этно-антропологический

конгломерат сформировался в интервале 12–9,7 тыс. лет тому назад; продолжительность его становления составила около 2300 лет. Вторая этно-антропологическая общность сложилась, по-видимому, в результате смешения распространявшихся позднее носителей гаплотипа $Gm^*1,3,5,13,14$ с древнейшим населением территории междуречья Янцзы и Хуанхэ. В результате этого процесса возник дальневосточный этно-антропологический вариант. Примерное время становления дальневосточной азиатской общности можно датировать временем 9–7,2 тыс. лет назад, тогда как длительность процесса образования этой совокупности после включения носителей $Gm^*1,3,5,13,14$ в более древний субстрат носителей преимущественно $APOE^*4$ ($Gm^*1,17;21$) оказалась порядка 1800 лет. Следующая этно-антропологическая общность сформировалась в результате включения носителей гаплотипа $Gm^*1,3,5,13,14$ в древний аборигенный субстрат Северной Азии, преимущественно носителей $APOE^*4$ (или $Gm^*1,17;21$). Этот компонент, по-видимому, принял участие в формировании современных североазиатской и арктических антропологических типов во временном интервале ориентировочно 6,6–6,1 тыс. лет назад. Принимая во внимание периодизацию и хронологию археологических культур Северо-Восточной Азии данная выделенная здесь совокупность древних восточноазиатов соответствует сумгаинской и сылашской культурам [Мочанов, 1977; Константинов, 1978].

Резюмируя изложенное, можно заключить, что формирование крупных популяционных систем в процессе эволюции *Homo sapiens* во многом определялось серией последовательных дискретных во времени волн распространения носителей специфических генетических маркеров из определенных центров, в которых соответствующий аллель или гаплотип был представлен с весьма высокими частотами.

В настоящем сообщении мы в краткой форме остановились на возможной динамике эволюционных процессов в популяциях *Homo sapiens* с позиций современной генетики, используя единичные, но таксономически эффективные генетические маркеры. Мы заведомо не рассматривали диффузию человеческих групп в западных территориях ойкумены. За пределами нашего внимания осталась также потенциально важная проблема возможного включения в состав групп современного человека древнейших обитателей ойкумены, начиная с нижнепалеолитического времени.

Нутригеномика. Активное развитие производящего хозяйства в постпалеолитический период способствовало становлению вновь выработанной системы питания и жизнеобеспечения в образовавшихся сообществах человека. Включение новых нутриентов в пищевой рацион стало ко всему прочему существенным фактором риска развития серьезных хронических заболеваний. Активное использование «новых» для *Homo sapiens* продуктов питания могло послужить элементом отбора в эволюции человечества.

Бурное развитие сельскохозяйственной деятельности способствовало использованию множества злаков, включая пшеницу в рацион питания человека. Это, в свою очередь, способствовало распространению синдрома непереносимости глютена, входящего в состав ряда злаков. В результате преимущественно в детских когортах нередко возникает заболевание – целиакия (глютенная энтеропатия). При целиакии организм человека перестает полностью усваивать содержащиеся в злаках вещества. Оказалось, что 95% больных целиакией являются носителями аллелей HLA-DQ2 и HLA-DQ8 [https://en.wikipedia.org/wiki/Nutritional_genomics].

В результате развития животноводства сформировалось заболевание, связанное с редукцией поглощения стерина, что приводит к гиперabsорбции пищевых стерина и как результат к развитию гиперхолестеринемии с высоким риском раз-

вития атеросклероза. При этом стерина, содержащиеся в животной пище и структурно подобные холестерину, в норме не абсорбируются у людей. Эти больные характеризуются мутацией в соответствующем гене, которая отвечает за неконтролируемую гиперabsорбцию пищевых стерина.

Отличия между крупными популяционными группами могут проявляться также в нарушении выработки фермента, обеспечивающего расщеплению молочного сахара – лактозы. Гиполактазия – снижение активности кишечного фермента лактазы ведет к неспособности расщеплять и усваивать молочный сахар лактозу. Полиморфизм гена лактазы LCT заключается в существовании обычного гомозиготного варианта СС с непереносимостью лактозы у взрослых; гетерозиготной формы С/Т и мутантного варианта Т/Т, ответственного за благоприятную переносимость лактозы у взрослых с частотой аллеля LCT*Т=10–40% среди европейского населения России.

Идиосинкразия по отношению к рыбе (триметиламинурия – синдром запаха рыбы) обусловлена генетическим полиморфизмом флавин-содержащей монооксигеназы 3 (FMO3). Триметиламинурия принадлежит к метаболическому расстройству, которое характеризуется неспособностью превращать дурно пахнущее производное пищевого продукта триметиламина (ТМА) в N-оксид ТМА, который не имеет характерного запаха при помощи фермента флавин содержащей монооксигеназы 3 (FMO3). Японскими исследователями были идентифицированы несколько мутантных форм FMO3, которые обуславливают низкую метаболическую функциональную активность фермента. Для восточноазиатских популяций установлены три однонуклеотидных полиморфизма (E158K, V257M и E308G). Установлены частоты минорных аллелей для группы изученных китайцев (0,229 – для E158K, 0,203 – для V257M и 0,148 – для E308G). Для группы афро-американцев идентифицированы следующие частоты: 0,48 – для E158K, 0,05 – для V257M и 0 – для E308G [Hao et al., 2007]. Пониженная функциональная активность FMO3 может также приводить к патологическому нарушению функций печени и менструальной функции [Yamazaki, Shimizu, 2007]. Была также показана ассоциация полиморфизма FMO3 с развитием желудочно-кишечной патологии [Hisamuddin, Yang, 2007].

Таким образом, использование новых нутриентов в постпалеолитическое время способствовало формированию новой популяционной структуры вида *Homo sapiens* в разных регионах ойкумены.

*Сопряженная эволюция современного человека и микроорганизмов на протяжении становления вида *Homo sapiens*.* В геноме человека кроме

собственного наследственного материала присутствуют чужеродные гены. В значительном количестве обнаружены молекулярные «останки» вирусов, которые в далеком прошлом встроились в геном человека и переходят в его составе из поколения в поколение. При встраивании генома вируса в зародышевую линию клеток вирусная ДНК наследуется как менделирующий признак. Эндогенные ретровирусы составляют не менее 6–7% ДНК человека. Ретровирусные последовательности в значительной мере способны управлять транскрипцией человеческого генома, что указывает на существенное влияние эндогенных ретровирусов на функцию и эволюцию человеческого генома. У обезьян эндогенных вирусов намного меньше. Человек от обезьян отличается по чужеродным элементам генома значительно сильнее, чем по самим геномам. Благодаря открытиям геномики проблема антропогенеза приобретает совершенно новое звучание. В настоящее время эндогенные ретровирусы рассматриваются как возможные факторы эволюции человека современного вида [Boissinot et al., 2000]. Полагается, что развитие человека и обезьян сопровождалось большими вирусными эпидемиями, вследствие которых вымирала большая доля популяции. Оставшиеся в живых приматы приобретали устойчивость к вирусам и использовали внедрившиеся в геном эндогенные ретровирусы как новые гены и регуляторные элементы [Sverdlov, 2000]. Таким образом, эндогенные ретровирусы, как и другие мобильные элементы человеческого генома, необходимы для нормального функционирования. К сожалению, пока мы не имеем представления о панойкуменной изменчивости эндогенных ретровирусов, а это направление в популяционной геномике может позволить решить многие важные проблемы в эволюции рода Homo.

Метагеномика. Метагеномика исследует структуру, организацию и функционирование не отдельных геномов (например, человека), а целых геномных сообществ. Такие геномы могут включать в себя геномы вирусов, грибов и других прочее организованных организмов. Человек рассматривается в качестве суперорганизма, обладающего не только своими генами, но и теми, которые обитают на и в его собственном организме. Они взаимодействуют между собой, и это определяет многое в жизни человека. Эти геномы участвуют в синтезе витаминов, нейромедиаторов, осуществляют детоксикацию, имеют отношение к формированию слизистой кишечника и др. Геномы бактерий активно влияют на работу чисто человеческих генов, например, вырабатывают нейротоксины, которые управляют работой головного мозга. В настоящее время не одно заболевание

человека не может быть корректно изучено без понимания роли микробиоты человека. Именно поэтому в индивидуальный генетический паспорт человека целесообразно включать информацию не только о его генах, но и о геномах микробиоты, сосуществующих с организмом человека. Эти микроорганизмы содержат тысячи генов, отсутствующие у человека, но влияющие на его жизнедеятельность. Современные методы анализа микробного метагенома позволяют оценить таксономическую принадлежность микробов и приступить к изучению генно-метаболической сети целой экосистемы. К одному из важнейших разделов метагеномики принадлежит направление функциональной геномики. В данном случае по-новому обсуждаются проблемы генетического полиморфизма и биологического разнообразия штаммов, вопросы популяционной изменчивости, симбиогенеза и паразитизма [Шестаков, 2001, 2009]. Для большинства бактерий характерна высокая степень внутривидовой вариабельности. Геномы различных штаммов одного вида могут существенно различаться по размерам и по наборам генов, определяющих вирулентность (степень патогенности). Патогенные бактерии весьма разнообразны по комбинаторике генов, определяющих патогенность. Для патогенных бактерий характерно наличие генов, контролирующих синтез факторов вирулентности. К их числу относятся адгезины, инвазины, порины, гемолизины. Большинство этих генов, как правило, собрано в кластеры (островки патогенности – PAI). Для патогенных бактерий важны не только инструменты агрессии, но и механизмы защиты от действия иммунных и других систем организма хозяина, защищающих вредные воздействия патогена. Анализ геномов различных штаммов позволил идентифицировать важную роль генного полиморфизма и геномных перестроек в контроле вирулентности и по-новому оценить адаптивное значение механизмов геномной изменчивости на популяционном уровне.

Mycobacterium tuberculosis и другие представители комплекса *M. tuberculosis* остаются лидирующей причиной смертности от бактериальных инфекций, что составляет 1,3 млн умерших ежегодно. Серьезной проблемой представляются случаи тbc, не поддающиеся лечению, возникающие в результате мутаций в генах возбудителя, а также ряда других причин. В результате были обнаружены новые геномные делеции различных форм *M. tuberculosis*. Новые видоспецифические однонуклеотидные полиморфизмы были идентифицированы для *M. canettii*, *M. Microti* и *M. pinnipedii* [Huard et al., 2006]. Наиболее вирулентными и эпидемически опасными штаммами микобактерий представляются штаммы пекинского семейства Beijing, на

долю которых приходится порядка 67% циркулирующих у человека микобактерий, большая часть из которых обладает свойством мультирезистентности к противотуберкулезным лекарствам [Уразова, 2010]. Обнаружена генетическая гетерогенность штаммов семейства Beijing. При этом микобактериальный генотип определяет клиническую форму туберкулеза. Противотуберкулезный иммунитет связан с количественным содержанием провоспалительных цитокинов: интерлейкина (IL-12), интерферона (IFN- γ), фактора некроза опухолей (TNF- α) [Уразова, 2010]. Известно также, что гены цитокинов у человека также характеризуются высоким уровнем наследственно обусловленного полиморфизма. Таким образом, важно заметить, что реакции иммунной системы на микобактериальную инфекцию определяется не только генетическим полиморфизмом возбудителя, но и человека.

Посредством генетического анализа рассматривается биогеографическая структура и эволюционная история *Mycobacterium tuberculosis* пекинской линии почти в пяти тысячах изолятах из 99 стран мира [Merker et al., 2015]. Авторы показали, что эта линия первоначально сформировалась на Дальнем Востоке, откуда она распространилась повсеместно в результате нескольких миграционных волн. Штаммы *Mycobacterium tuberculosis* пекинской линии обладают селективным преимуществом по сравнению со другими штаммами комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) в отношении лекарственной устойчивости, гипервирулентности и повышенной скоростью развития болезни после инфицирования. При этом обнаружена гетерогенность разных штаммов пекинской линии, которая подтверждает существование биогеографического разнообразия, отражающего патобиологические свойства пекинского варианта tbc посредством метода MIRU-VNTR. Метод MIRU-VNTR позволил из мировой коллекции *Mycobacterium tuberculosis* идентифицировать следующие клональные комплексы: CC1, CC2, CC3, CC4, CC5, CC6 и основной сублинии BL7 (a, b, c). В итоге было подтверждено восточноазиатское происхождение линии Beijing. Возраст возникновения этой линии оценивается временем 6600 лет назад. В дальнейшем эта линия дифференцировалась на центрально-азиатскую, европейско-российскую и тихоокеанскую ветви. При этом штамм *Mycobacterium tuberculosis* CC4 подразделялся на африканскую и азиатскую подгруппы. MIRU-VNTR анализ показал сравнительно недавнюю экспансию доминантных в Центральной Азии линий CC1 и CC2 в регион черноморского бассейна (CC1), в Россию и Восточную Европу (CC2). В противоположность этому варианты CC6 и CC7 в большей степени свойственны

населению Восточной Азии. Сублинии CC6 и CC7 возникли в позднем неолите. В соответствии с данными коалесцентного анализа CC6 и BL7 линии принадлежат к старейшим во времени ветвям (6000 и 5000 лет соответственно), тогда как кратчайшее время общего предка (TMRCA) между парами остальных групп колеблется в пределах 4,4–1,5 тыс. лет [Merker et al., 2015].

Таким образом, генетическая и географическая дифференциация штаммов *Mycobacterium tuberculosis* неплохо согласуются с относительно недавней историей становления современного человека в Евразии. Наши предварительные наблюдения над клиникой течения туберкулеза легких среди пациентов Восточной Европы и аборигенного населения Северо-Восточной Азии косвенно подтверждают гетерогенность в клиническом проявлении и характере течения этого заболевания среди разных групп населения (Спицын, Спицына, неопубликованные данные).

Главные компоненты изменчивости генов, ассоциирующихся с влиянием антропогенной среды

В анализ главных компонент генов, ассоциирующихся с воздействием внешнесредовых факторов, были включены следующие полиморфизмы: G6PD, ALDH, E1, E2, LAC, PON, DRD2, GSTM1, ALAD [Спицын, 2008].

Первая главная компонента включает в себя 29% общей изменчивости по разновидностям 9 генов (рис. 8). Для карты первой главной компоненты присущ большей частью долготный характер изолиний (изолинии соединяют одинаковые величины главных компонент). При этом, все западное полушарие ойкумены отчетливо подразделяется две географические территории – западную (включающую Европу, Ближний Восток, Юго-Западную Индию и Африку) и восточную (объединяющую все группы населения Восточной, Юго-Восточной Азии и Северной Америки). Наиболее резко контрастируют между собой, с одной стороны, народонаселение Европы и Ближнего Востока, а, с другой стороны, вся совокупность популяций Восточной и Юго-Восточной Азии. Эта картина может отражать формирование крупных антропологических общностей.

Учитывая функционально значимые специфические особенности используемых в анализе экологически проявляющихся полиморфных генов, можно сформулировать вывод о том, что становление крупных антропологических общностей, включая морфологическую специфику, происходило в

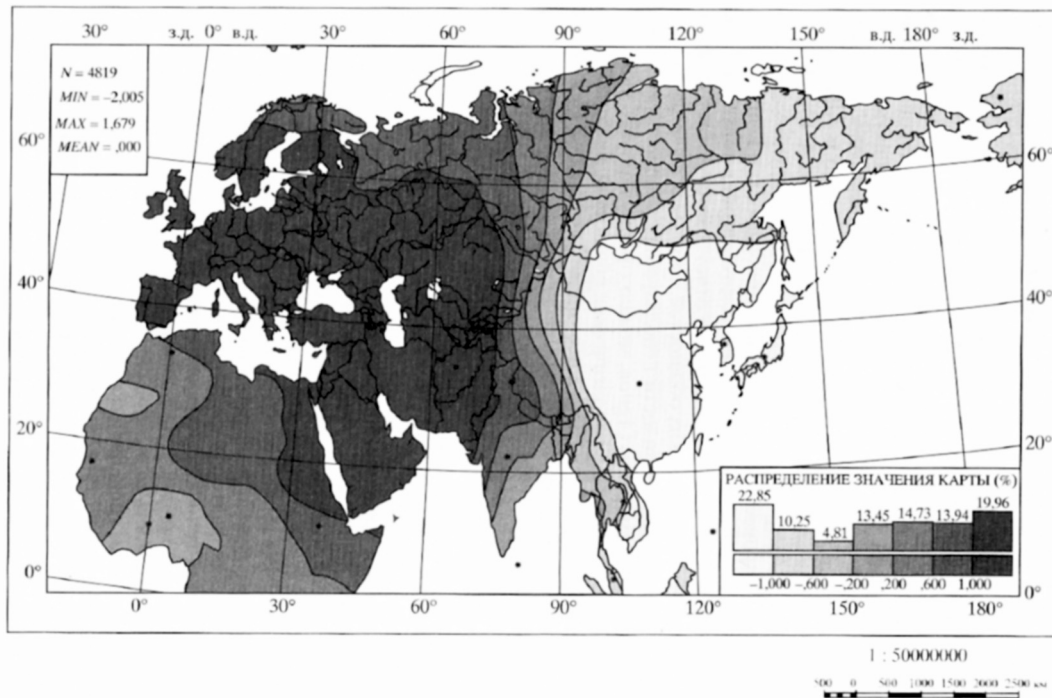


Рис. 8. Распределения значений первой главной компоненты по генам, ассоциирующихся с воздействием внешнесредовых факторов

неразрывной связи с особенностями их жизнеобеспечения. В первую очередь, специфическое воздействие на человека в различных географических областях ойкумены оказывали естественные биотические и абиотические факторы среды, включая характер питания, давление бактериальных и вирусных агентов и др., что способствовало формированию неравнозначной дифференциальной структуры метаболизма, иммунной специфичности в популяциях человека разных географических зон.

Вторая главная компонента генофонда ойкумены вбирает в себя 21% общей изменчивости по разновидностям 9 генов (рис. 9). Для карты второй главной компоненты, особенно в тропических и субтропических областях, характерен ярко выраженный широтный градиент изолиний. Комплексная геногеографическая картина в данном случае отчетливо иллюстрирует давление климатогеографических факторов, которые способствовали формированию особенностей генофонда современного человека в пространстве и во времени. Можно полагать, что влияние таких систематических факторов среды, как интенсивность солнечной радиации, ультрафиолетового излучения, высокой влажности и специфических патогенов в тропических регионах, способствовало становлению климатически зависимого градиента частот аллелей полиморфных генов в различаю-

щихся по антропологическим особенностям общностях в широтном пространстве между 0° (экваториальная зона) и 50° северной широты.

Третья главная компонента, аккумулирующая 9% общей дисперсии по разновидностям 9 генов, ассоциирующихся с внешнесредовыми воздействиями (рис. 10). Ее картина характеризуется дизруптивной изменчивостью. Центральный регион ойкумены, включающий Юго-Западную, Центральную, Восточную и Юго-Восточную Азию расчленяет географически отдаленные регионы Африки, с одной стороны, и Северо-Восточной Азии и Америки – с другой, вклиниваясь между ними. Такую картину генетической изменчивости можно объяснить демографическим взрывом среди народонаселения в азиатском географическом пространстве в исторических рамках становления *Homo sapiens*. Совокупность рассматриваемых обстоятельств привела к «безудержному» росту численности населения в этом обширном регионе ойкумены и к его последовательной диффузии в северном и северо-западном направлениях, что отразилось в структуре генофонда народонаселения этой территории ойкумены.

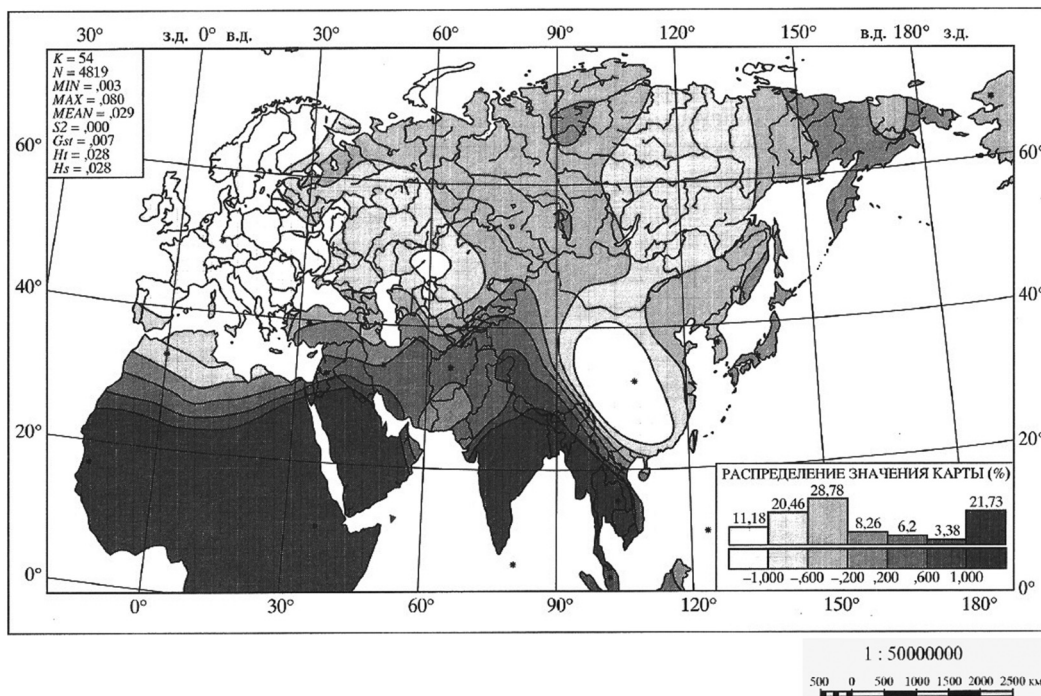


Рис. 9. Распределения значений второй главной компоненты по генам, ассоциирующимся с воздействием внешнесредовых факторов

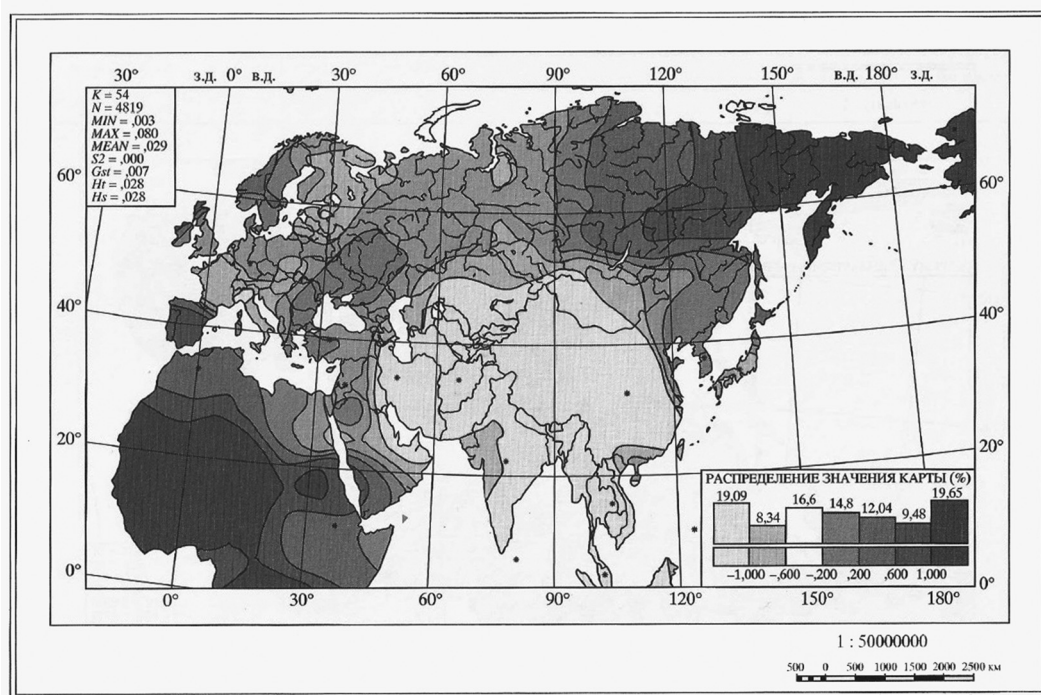


Рис. 10. Распределения значений третьей главной компоненты генов, ассоциирующимся с воздействием внешнесредовых факторов

Заключение

Нами приведено обоснование необходимости использования современных генетических знаний в целях реконструкции первоначальных этапов человеческой истории. Как правило, в целях познания эволюционных процессов в человеческих популяциях используются методы классической антропологии или современной генетики, направления, рассматривающие становление человечества изолированно, вне среды его обитания. В этом заключается «непродуктивность» одномерного рассмотрения человека. Концептуальные основы комплексного изучения жизненного пространства человека определяются как типологические особенности его формирования в условиях временной трансформации ойкумены. Сформулированный И.Т. Фроловым комплексный междисциплинарный подход к проблеме человека доказал свою эффективность в биологических науках [Фролов, 1983]. Комплексный подход присутствует на всяком этапе познания и стремится к установлению взаимосвязей между самыми различными сторонами и аспектами, в том числе различными настолько, что их взаимодействие первоначально не усматривается.

Благодарности

Работа выполнена в рамках плановых исследований лаборатории экологической генетики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» и отдела физической антропологии ФГБНУ «Институт этнологии и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая» при финансовой поддержке грантов РФФИ № № 14-06-00422а и РГНФ № 12-01-00063а.

Библиография

- Бароян О.В. Очерки по мировому распространению важнейших заразных болезней человека. М.: Госмедиздат, 1962. 207 с.
- Боринская С.А., Кальпина Н.Р., Санина Е.Д., Кожекбаева Ж.М., Веселовский Е.М., Гупало Е.Ю., Гармаш И.В., Огурцов П.П., Паршукова О.Н., Бойко С.Г., Вершубская Г.Г., Козлов А.И., Рогов Е.И., Янковский Н.К. Полиморфизм гена апополипротеина Е АРОЕ в популяциях России и сопредельных стран // Генетика, 2007. Т. 43. № 10. С. 1434–1440.
- Бунак В.В. Род Homo, его возникновение и последующая эволюция. М.: Наука, 1980. 328 с.
- Вавилов Н.И. Азия – источник видов // Растительные ресурсы. М.-Л., 1966. Т. 2. Вып. 4.
- Вавилов Н.И. О восточных центрах происхождения культурных растений // Новый Восток, 1924. № 6. С. 291–305.
- Вавилов Н.И. Центры происхождения культурных растений // Труды по прикладной ботанике и селекции, 1926. Т.15. № 5. С. 513–520.
- Диков Н.Н. Древние культуры Северо-Восточной Азии. М.: Наука, 1979. 352 с.
- Догондзе Р.Р., Ицкович Э.М. Оптическое поглощение захваченного электрона в полярной среде, сопровождающееся переносом заряда // Электрохимия, 1981. Т. XII. Вып. I. С. 62–71.
- Дробышевский С.В. Предшественники. Предки? Часть VI: Неолит верхнего палеолита (Африка, Ближний Восток, Азия). М.: Изд-во ЛКИ, 2010. 392 с.
- Дробышевский С.В. Происхождение человеческих рас: Закономерности расообразования. Африка. М.: URSS, 2014, 404 с.
- Зубов А.А. Колумбы каменного века. Как заселялась наша планета. М.: АСТ-Пресс, 2012. 288 с.
- Зубов А.А. Становление и первоначальное расселение рода Homo. М.: Алетея, 2011. 222 с.
- Козинцев А.Г. Эволюционная история вида *Homo sapiens* в свете новых данных популяционной генетики // Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология, 2009. № 4. С. 64–70.
- Константинов И.В. Ранний железный век Якутии. Новосибирск, 1978. 128 с.
- Крюков М.В., Софронов М.В., Чебоксаров Н.Н. Древние китайцы: проблемы этногенеза. М., 1978. 336 с.
- Мочанов Ю.А. Древнейшие этапы заселения человеком Северо-Восточной Азии. Новосибирск, 1977. 264 с.
- Свердлова О.В. Электронные спектры в органической химии. Аналитическая химия. 2-е изд. Ленинград: Химия, 1985. 248 с.
- Спицын В.А. Биохимический полиморфизм человека. Антропологические аспекты. М.: Изд-во МГУ, 1985. 214 с.
- Спицын В.А. Экологическая генетика человека. М.: Наука, 2008. 503 с.
- Уразова О.И. Молекулярно-генетические факторы туберкулеза легких // Бюллетень сибирской медицины, 2010. № 5. С. 5–13.
- Фролов И.Т. Философские проблемы изучения человека // Проблемы комплексного изучения человека. М., 1983. С. 40–41.
- Хуснутдинова Э.К. Этногеномика // Вавиловский журнал генетики и селекции, 2013. Т. 17. № 4/2. С. 943–956.
- Чеснов Я.В. Историческая этнография стран Индокитая. М.: Наука, 1976. 300 с.
- Шестаков С.В. Геномика патогенных бактерий // Вестник РАМН, 2001. № 10. С. 18–25.
- Шестаков С.В. Метагеномика патогенных бактерий и вирусов // Труды научной конференции «Генетика медицины», 2009.
- Эрлих П., Холм Р. Процесс эволюции. М.: Мир, 1966. 331 с.
- Boissinot S., Chevret P., Furano A.V. L1 (LINE-1) retrotransposon evolution and amplification in recent human history // Mol. Biol. Evol., 2000. Vol. 17. N 6. P. 915–928.

- Corbo R.M., Scacchi R.* Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a "thrifty" allele // *Ann. Hum. Genet.*, 1999. Vol. 63. P. 301–310.
- Eswaran V., Harpending H., Rogers A.R.* Genomics refutes an exclusively African origin of humans // *J. Hum. Evol.*, 2005. Vol. 49. N. 1. P. 1–18.
- Eswaran V.A.* A diffusion wave out of Africa: The mechanism of the modern human revolution? // *Current Anthropology*, 2002. Vol. 43. N 5. P. 748–774.
- Finch C.E., Sapolsky R.M.* The evolution of Alzheimer's disease, the reproductive schedule, and apoE isoforms // *Neurobiology of Aging*, 1999. Vol. 20. P. 407–428.
- Finch C.E.* Meat-adaptive genes and the evolution of slower aging in humans // *The Quarterly Review of Biology*, 2004. Vol. 79. N. 1. P. 3–50.
- Fuller D.Q.* Nonhuman genetics, agricultural origin and historical linguistic in South Asia // *The Evolution and History of Human Populations in South Asia* / Eds.: M.D. Petraglia, B. Allchin, 2007. Vol. 18. P. 393–443.
- Gorman C.* Hoabinian A pebble tool complex with early plant association in Southeast Asia // *Science*, 1969. Vol. 163. P. 671–673.
- Hao D., Sun J., Fumes B., Schlenk D., Li M.X., Yang S.L., Yang L.* Allele and genotype frequencies of polymorphic FMO3 gene in two genetically distinct populations // *Cell Biochemistry and Function*, 2007. Vol. 25. N 4. P. 443–453.
- Hisamuddin I.M., Yang V.W.* Genetic polymorphisms of human flavin-containing monooxygenase 3: implications for drug metabolism and clinical perspectives // *Pharmacogenetics*, 2007. Vol. 8(6) P. 635–643.
- Hixson J.E., Vernier D.T.* Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI // *J. Lipid Res.*, 1990. Vol. 31. P. 545–548.
- Huard R.C., Fabre M., de Haas P., Luis C.O., van Soolinger D., Ho J.* Novel Genetic Polymorphisms That Further Delineate the Phylogeny of Mycobacterium tuberculosis Complex // *J. Bacteriology*, 2006. Vol. 188. N 12. P. 4271–4287.
- Kingman J.F.C.* Mathematics of Genetic Diversity. Society for industrial and Applied Mathematics. Philadelphia: University City Science Center, 1980. 67 p.
- Li J.Z., Absher D.M., Tang H.E., Southwick A.M., Casto A.M., Ramachandran S., Cann H.M., Barsh G.S., Feldman M., Cavalli-Sforza L.L., Myers R.M.* Worldwide human relationships inferred from genome-wide patterns of variation // *Science*, 2008. Vol. 30. P. 386–394.
- Mahley R.W., Rall S.C.Jr.* Is e4 the ancestral human apoE allele? // *Neurobiology of Aging*, 1999. Vol. 20. P. 429–430. doi: 10.1016/S019 7-4580(99)00081-0.
- McIntosh A.M., Bennett C., Dickson D., Anestis S.F., Watts D.P., Webster T.H., Fontenot M.B., Bradley B.J.* The Apolipoprotein E (APOE) gene appears functionally monomorphic in Chimpanzees (*Pan troglodytes*) // *PLoS ONE*, 2012. N 7(10): e47760. doi: 10.1371/journal.pone.0047760.
- Merker M., Blin C., Mona S. et al.* Evolutionary history and global spread of the Mycobacterium tuberculosis Beijing lineage // *Nat. genet.*, 2015. Vol. 47. N 3. P. 242–249.
- Reich D., Thangaraj K., Patterson N. et al.* Reconstructing Indian Population History // *Nature*, 2009. Vol. 461(7263). P. 489–494.
- Schachter F., Faure-Delanef L., Guenet F. et al.* Genetic associations with Human longevity at the APOE and ACE loci // *Nat. Genet.*, 1994. Vol. 6. P. 29–32.
- Seixas S., Trovoada M.J., Rocha J.* Haplotype analysis of apolipoprotein E and apolipoprotein C1 loci in Portugal and Sao Tome e Principe (Gulf of Guinea): linkage disequilibrium evidence that APOE*4 is the ancestral APOE allele // *Human Biology*, 1999. Vol. 71. N 6. P. 1001–1008.
- Siest G., Pillot T., Regis-Bailly A. et al.* Apolipoprotein E: An important gene and protein to follow in laboratory medicine // *Clinical Chemistry*, 1995. Vol. 41. N. 8. P. 1068–1086.
- Sverdlov E.D.* Retroviruses and primate evolution // *BioEssays*, 2000. Vol. 22. N 2. P. 161–171.
- Tamang R., Singh L., Thangraj K.* Complex genetic origin of Indian populations and its implications // *J. Biosci.*, 2012. Vol. 37. N 5. P. 911–919.
- Utermann G., Hees M., Steinmetz A.* Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinemia in man // *Nature*, 1977. Vol. 269. P. 604–607.
- Yamazaki H., Shimizu M.* Genetic polymorphism of the flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3) associated with trimethylaminuria (fish odor syndrome): observations from Japanese patients // *Curr Drug Metab.*, 2007. Vol. 8. N 5. P. 487–491.
- Zekraoui L., Lagarde J.P., Raisonnier A. et al.* High Frequency of the Apolipoprotein E *4 Allele in African Pygmies and Most of the African Populations in sub-Saharan Africa // *Human Biology*, 1997. Vol. 69. N 4. P. 575–581.
- Zhivotovsky L.A., Rosenberg N.A., Feldman M.W.* Features of Evolution and Expansion of Modern Humans, Inferred from Genomewide Microsatellite Markers // *Am. J. Hum. Genet.*, 2003. Vol. 72. N 5. P. 1171–1186.
- Nutritional genomics From Wikipedia, the free encyclopedia. Электронный ресурс. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Nutritional_genomics (дата обращения 04.02.2016)

Контактная информация:

Спицын Виктор Алексеевич: e-mail: spitsyns@yandex.ru;
Спицына Наиля Хаджиевна: e-mail: nailya.47@mail.ru.

PROBLEM OF THE CHRONOLOGICAL PERIODIZATION IN *HOMO SAPIENS* EVOLUTION AND CONCEPT OF THE COMPLEX RESEARCHES IN HUMAN GENETICS

V.A. Spitsyn¹, N.Kh. Spitsyna²

¹*Federal state budgetary institution «Research Centre for Medical Genetics», Moscow*

²*Federal state budgetary institution «Institute of ethnology and anthropology»,
Russian Academy of Sciences, Moscow*

This review included own data is devoted to actual problem of a chronological periodization in Homo sapiens evolution and to grounding of the complex researches concept with attraction of various scientific disciplines. The new information on the human molecular genetics variability allows objectively examining stages of the modern human formation. Point of view about the unequal taxonomical value of polymorphic genes in the decision of questions to the Homo sapiens evolutionary history is emphasized. It isn't obligatory that the increase in number of genetic systems conducts to receiving more exact and reliable results in the decision of modern human formation problems.

*Dynamics of evolutionary processes in large groups of Homo sapiens with use taxonomical efficient genetic markers, including APO E and Gm systems is considered. The analysis of the extensive database of world and own data on APO E genotypes and alleles distributions showed that the APO E*4 is ancestral form with the highest frequency is concentrated in peripheral populations of an ecumene. The extensive database concerning the paleoanthropological finds of the Upper Paleolithic is attracted to the research. It is relies that vectors of Homo sapiens sapiens spreading of East tropical Africa correspond to specific wave dynamics. Formation of large population systems in the upper Paleolithic was determined by a series of consecutive discrete waves in time.*

Human evolution in space and time can't be considered separately from influence of ambient environment. Need of an integrated approach to its studying is emphasized. Modern data on the conjugated evolution of Homo sapiens and endogenous retroviruses, and also materials on metagenomics and nutrigenomics are provided in the survey article.

Keywords: Homo sapiens evolution, upper paleolithic, genetic markers, APOE, influence of ambient environment, complex approach to the human evolution approach