

# ПРЯМОЕ ВЫЧИСЛЕНИЕ СИГНАЛОВ СЕЛЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА ЗА ПОСЛЕДНИЕ 6 ТЫСЯЧ ЛЕТ

---

Тимофей Проданов, Институт биоинформатики

Антон Афанасьев, iVinom

Сергей Брускин, Институт общей генетики им Н.И.Вавилова, РАН

Ирина Морозова, University of Zurich

Татьяна Татарина, Children's Hospital Los Angeles

12 декабря 2015 г.

Институт биоинформатики

1. Введение
2. Постановка задачи
3. Методы и материалы
4. Результаты
5. Заключение

# ВВЕДЕНИЕ

---

Вместо реакции на окружающую среду — человек среду изменяет

Следствие: изменение среды, изменение естественного отбора

Реакции на изменение среды:

1. Адаптивный ответ на **искусственную** среду
2. Реакция на стрессовые факторы **естественной** среды

*Отбор по культурным навыкам интенсивнее естественного отбора.*

Почему?

- Резкий рост человеческой популяции
- Рост числа мишеней для мутаций
- Рост объектов для отбора
- Культурные навыки распространяются быстрее генетических мутаций

# ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

---

Ожидаем изменения в адаптивном ответе на искусственную среду

Хотим увидеть это в сигналах селекции



Основной метод выявления сигналов:

- Сравнение частот генетических маркеров с гипотетическими частотами

Это непрямая оценка

Произвести прямую оценку:

- Непосредственное сравнение древних и современных полногеномных данных

Древние данные: 4–2 тыс. до н.э., период наиболее мощной смены образа жизни

# МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

---

Полногеномные данные:

- 26 геномов Бронзового века (Allentoft et al. Nature 2015)
- 503 генома из проекта 1000 Genomes (только европейская популяция)

Базы данных клинических SNP:

- Clinvar
- HGMD

Регионы ДНК:

- Ensembl

SNP в геномах → Только клинические SNP →  
Группировка по регионам

Статистически значимые изменения частот сигналов  
селекции:

- **DAVID** (<https://david.ncifcrf.gov/>)
- **Gorilla** (<http://cbl-gorilla.cs.technion.ac.il/>)

В качестве критерия достоверности используется  
поправка Benjamini

## РЕЗУЛЬТАТЫ

---

Таблица 1: Древние геномы:

Term	Count	Benjamini
Valine, leucine and isoleucine degradation	16	2.61E-04
Pathways in cancer	53	3.46E-04
Lysosome	26	5.91E-04
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC)	19	0.001889
Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)	20	0.002187
Dilated cardiomyopathy	20	0.005609
Melanoma	17	0.005373
Arginine and proline metabolism	14	0.007624
Bladder cancer	12	0.010578
Endometrial cancer	13	0.018424
Glycosaminoglycan degradation	8	0.019528
Chronic myeloid leukemia	16	0.018602
Focal adhesion	31	0.018314
Non-small cell lung cancer	13	0.018734
Butanoate metabolism	10	0.018689

Группы, ассоциированные с изменёнными физиологическими состояниями:

- Метаболические пути
- Сердечные патологии
- Онкологические заболевания



- **Метаболические пути:**  
Изменения диеты (переход к фермерству, культивирование растений)
- **Сердечные патологии,**  
**Онкологические заболевания:**  
Проявляются в старческом возрасте, мутации не исключались в процессе естественного отбора

Таблица 2: Современные геномы:

Term	Count	Benjamini
Complement and coagulation cascades	14	0.0016883525
Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	13	9.82E-04
Steroid hormone biosynthesis	11	0.0016510707
Drug metabolism	11	0.0170423769
Retinol metabolism	10	0.0205796331
Arachidonic acid metabolism	10	0.0225436483
Neuroactive ligand-receptor interaction	24	0.0285184795
Graft-versus-host disease	8	0.0327591045
Cytokine-cytokine receptor interaction	23	0.0649641239
Autoimmune thyroid disease	8	0.1188033413
Natural killer cell mediated cytotoxicity	13	0.2288878647
Allograft rejection	6	0.2627509851
Androgen and estrogen metabolism	6	0.2695195308
Ascorbate and aldarate metabolism	4	0.3724118835
Type I diabetes mellitus	6	0.3599105024

Группы, ассоциированные с изменёнными физиологическими состояниями:

- Процессы, связанные с иммунной системой
- Система нейтрализации ксенобиотиков
- Метаболизм липидов

# СОВРЕМЕННЫЕ ГЕНОМЫ. ПРИЧИНЫ

- **Иммунная система:**  
Воздействие факторов географически со всего мира, медикаменты
- **Нейтрализация ксенобиотиков:**  
Количество ксенобиотиков сильно возросло
- **Метаболизм липидов:**  
Изменения в диете, медикаменты

Все три процесса связаны с созданием человеком искусственной среды

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

- Выявленные биологические процессы не пересекаются.  
В обоих случаях изменения в диете, но различные метаболические пути.
- Прямые доказательства недавнего отбора на популяции человека
- Выявили сильные сигналы селекции

ВОПРОСЫ?