

ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЛЕЛЕЙ АПОЛИПОПРОТЕИНА E (APOE) СРЕДИ МИРОВОГО НАРОДОНАСЕЛЕНИЯ

Н.П. Боровкова¹, В.А. Шереметьева², А.Н. Евсюков³, В.А. Спицын¹

¹Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

²Кафедра антропологии биологического факультета МГУ, Москва

³Институт общей генетики РАН, Москва

*Представлен генетико-антропологический анализ полиморфизма апополипротеина E (APOE) среди мирового народонаселения. Пропорции трех аллелей APOE варьируют в популяциях человека в следующих весьма широких пределах: APOE*2 – 0–37%, APOE*3 – 36–98% и APOE*4 – 0–49%. По результатам отечественных и зарубежных исследований сформирована база данных о частотах аллелей APOE в 372 популяциях мира. Установлены этноантропологические и экологические особенности панмиксного распределения полиморфизма APOE. Рассмотрена гипотеза об адаптивной ценности аллеля APOE*4 в популяциях, у представителей которых наблюдается сниженная эффективность синтеза витамина D в организме в результате слабой инсоляции или в случае выраженной пигментации кожи. Темнокожные группы населения, а также популяции, локализованные в северных регионах Евразии, характеризуются увеличением пропорции аллеля APOE*4. Полученные наблюдения согласуются с гипотезой о преимуществе обладателей этого аллеля в популяциях, восполняющих недостаточный синтез витамина D в коже за счет его поглощения с пищей.*

Ключевые слова: апополипротеин E, полиморфизм, мировое распределение аллелей APOE, адаптивная значимость APOE*4

УДК 572.2

Введение

Аполипопротеины принадлежат к белковым фрагментам липопротеиновых частиц, которые функционируют как переносчики липидов в крови. Этим белкам свойственен генетически детерминированный структурный полиморфизм и этнические различия в распределении частот аллелей [Tsunoda et al., 2002].

Аполипопротеин E (apoE) является белком с молекулярной массой 34.2 кДа (299 аминокислотных остатков) и кодируется геном APOE (OMIM 107741), расположенным на хромосоме 19 в локусе 19q13.2. Полиморфизм гена APOE (*2/*3/*4) в популяциях человека характеризуется 6 генотипами: три гомозиготы (*2/*2, *3/*3, *4/*4) и три гетерозиготы (*2/*3, *2/*4, *3/*4) [Siest et al., 1995].

Полиморфизм *2/*3/*4 является наиболее изученным для гена APOE и идентифицирован во многих популяциях мира. Он оказывает дифференциальное влияние на метаболизм липопротеинов. Уровень холестерина в организме после-

довательно повышается в зависимости от аллельной принадлежности, возрастая в ряду *2 < *3 < *4, и этот факт является закономерным для разных популяций [цит. по: Виноградова, 2006]. Кроме метаболизма липидов, липопротеины имеют также другие важные функции, включая транспорт гормонов, протеолитическую активность, регуляцию фактора коагуляции, участие в механизмах защиты и регенерации [Siest et al., 1995].

Исследования последнего десятилетия установили роль APOE *4 как фактора риска для возникновения болезни Альцгеймера (БА). У европейцев и евроамериканцев аллель APOE*4 ассоциирован с повышенным риском развития БА. При БА гетерозиготы по *4 встречаются в 1.5–3 раза чаще, а гомозиготы – в 2.5–10 раз чаще, чем в популяции в целом [цит. по: Боринская и др., 2007]. Риск возникновения БА у гетерозигот по *4 аллелю выше в 2.7 раза, а у гомозигот – в 9.3 раза [Kuusisto et al., 1994]. Однако у бушменов и ряда других народов Африки этот аллель не является фактором риска, что предположительно связано с генетиче-

ским своеобразием африканцев, живущих к югу от Сахары. Возможна также связь со специфическими условиями жизни. У афроамериканцев имеет место ассоциация *4 аллеля с БА, но она выражена в меньшей степени, чем у субъектов европейского происхождения, что также свидетельствует о возможном влиянии генетического фона и факторов среды [цит. по: Боринская и др., 2007]. Таким образом, наличие аллеля *APOE**4 нельзя назвать ни необходимым, ни достаточным для развития БА. Вероятно, что в этом сложном процессе задействованы также другие генетические системы и условия окружающей среды [Kuusisto et al., 1997].

Присутствие аллеля *APOE**4 рассматривается как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Y. Song с коллегами [2004] сопоставили данные 48 исследований, имеющих отношение к связи сердечно-сосудистых заболеваний с полиморфизмом гена *APOE*. Этот мета-анализ был проведен на базе 15 492 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и 32 965 лиц контрольной группы. Было установлено, что риск развития ИБС среди носителей аллеля *APOE**4 выше на 42% по сравнению с обладателями генотипа *APOE**3/*3. Существенных связей между аллелем *2 и риском развития ИБС обнаружено не было.

Полиморфизм гена *APOE* является в своем роде уникальным явлением для *Homo sapiens*, поскольку у других млекопитающих, включая приматов, обнаружена лишь одна форма apoE, которая более всего схожа с человеческой изоформой apoE*4 [цит. по: Finch and Sapolsky, 1999]. Аллели *APOE**3 и *2 предположительно возникли в результате мутационных событий, приведших к последовательным однонуклеотидным заменам. Какой бы аллель ни являлся предковым, представляется важным установить, почему остальные аллели встречаются сейчас с достаточно высокой частотой. Если считать предковым аллель *3, то довольно трудно представить, почему *4 приобрел столь высокие частоты в некоторых популяциях, поскольку все факты свидетельствуют о его «вредности». Если же считать предковой формой *APOE**4, то становится проще объяснить, почему он был замещен аллелем *3. Но при этом возникает важный вопрос: как мог произойти отбор в пользу аллеля *3? Как известно, отрицательные свойства *APOE**4 проявляются в формах сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера, которые возникают преимущественно после репродуктивного возраста, когда передача генов следующему поколению уже завершена. Таким образом, необходимо найти объяснение, ка-

ким образом благоприятные свойства *3 могли быть задействованы в течение репродуктивного периода [Mahley and Rall, 1999].

С.Е. Finch [2004] сформулировал гипотезу о становлении адаптивных свойств *APOE**3 при переходе человека к диете, содержащей большее количество белковой и жирной пищи животного происхождения по сравнению с другими приматами.

L.U. Gerdes с коллегами обнаружили, что 26% носителей аллеля *APOE**4 становятся бездетными к 40 годам в сравнении с 19% обладателей *2 и 6% – *3. Авторы предполагают, что люди, имеющие генотип apoE *3/*3 оказываются более плодовитыми, чем при наличии apoE *3/*4 или *4/*4 [цит. по: Singh et al., 2006].

Что же касается *APOE**4, то С.Е. Finch и R.M. Sapolsky [1999] выдвигают предположение, согласно которому этот аллель может иметь некие преимущества в молодом возрасте, прежде чем оказывать вредоносное воздействие на организм пожилых людей. Авторы приводят результаты исследования, согласно которым молодые субъекты-носители аллеля *4 оказывались менее восприимчивы к стрессу по результатам сердечно-сосудистой реакции. *APOE**4 может быть адаптивным в ранние периоды жизни, на что указывает его повышенная частота у живорожденных детей по сравнению с мертворожденными и спонтанно абортированными плодами [цит. по: Боринская и др., 2007]. В работе N. Urosevic и R.N. Martins [2008] отмечается, что повреждения печени от вируса гепатита С наблюдались в меньшей степени у обладателей аллеля *4, что свидетельствует о некой его защитной роли. Более того, присутствие *APOE**3, а не *2 и не *4, было ассоциировано с предрасположенностью к хронической форме гепатита С.

Разумеется, нельзя исключать и другие факторы, связанные с эволюцией системы apoE. Например, инфекционные заболевания или какие-то другие катастрофические события, приведшие к случайному или избирательному повышению частоты одного аллеля *APOE* в ущерб остальным. Эффект «бутылочного горлышка» мог иметь место, например, в регионах Африки южнее Сахары, где нередко опустошающие инфекционные заболевания. Не исключается и вероятность эффекта «основателя» в эволюции аллелей *APOE* [Mahley and Rall, 1999].

Мировое распределение частот аллелей *APOE* варьирует в весьма широких пределах: 0–37% для *APOE**2, 36–98% для *3, 0–49% для *4 (по результатам исследований разных авторов).

Пропорция аллеля *APOE**2 мала или равна нулю среди инуитов Аляски и Гренландии, индей-

цев майя, метисов испанцев и индейцев, народа масатек из Мексики и эвенков Сибири. Возможно, весьма низкая частота аллеля *2 у эскимосов, жителей Южной Америки и Сибири отражает их эволюционную историю, их родство в глубоком прошлом. APOE*2 изначально не был представлен среди коренного населения Северной Азии, заселившего арктический регион и обе Америки 10–35 тыс. лет назад. В Азии APOE*2 показывает статистически достоверное снижение частоты к северу [Singh et al., 2006].

Частота аллеля APOE*3 достигает наивысших значений (>90%) в некоторых группах племен Бразилии, Мексики, Сенегала и Индии, тогда как наименьшие значения его пропорции характерны для папуасов Папуа-Новой Гвинеи, жителей Буркина-Фасо и индейцев ваи-ваи в Бразилии [Singh et al., 2006].

Распределение частоты аллеля APOE*4 также имеет некоторые особенности. Например, самые высокие значения его частоты отмечены для папуасов (49%), пигмеев (40.7%), бушменов (37%), банту (29%). Наименьшие частоты *4 характерны для тайцев (1%), представителей племен мадья гонд (3%) и байга (3.3%) в Индии и практически отсутствует среди населения штата Бихар (Индия) [Singh et al., 2006].

Исследованием G. Lucotte с коллегами [1997] установлено наличие градиента, понижающегося с севера на юг для частоты аллеля APOE*4 на территории континентальной Европы. Для частоты аллеля *3, напротив, обнаружен возрастающий градиент с севера на юг. При этом повышение частоты *3 на 10% сопровождается уменьшением пропорции *4 в среднем на 7.4% (коэффициент корреляции: $r = -0.89$). Распределение пропорции аллеля *2 в Европе не сопровождается клинальной изменчивостью. Карта широтного распределения APOE*4 может являться отражением древних миграционных потоков на территории Европы, основной из которых шел с юго-востока на северо-запад. Согласно другой теории такое распределение частот *4 может быть результатом адаптации к факторам среды, имеющим широтную зональность. Например, в качестве фактора, влияющего на адаптивную ценность аллеля APOE*4, предполагается тип питания [цит. по: Боринская и др., 2007]. В работе T.L. Ulbricht и D.A. Southgate [цит. по: Lucotte et al., 1997] отмечен градиент содержания жиров в традиционной пище европейцев: потребление насыщенных жиров и холестерина возрастает с юга на север. Картина закономерной изменчивости частот аллелей гена APOE могла зависеть от таких средовых факторов как более высокие энергозатраты в ус-

ловиях Севера, при которых повышенный уровень холестерина (ассоциированный с аллелем *4) может иметь адаптивную ценность [Боринская и др., 2007].

Общепризнано, что цвет кожи имеет адаптивное значение и связан с регуляцией проникновения в организм человека ультрафиолетового излучения и его воздействий на здоровье. Цвет кожи коренного населения различных регионов земного шара представляет собой результат компромиссного решения задачи синтеза витамина D и защиты от ультрафиолетового излучения. Светлые оттенки кожи людей, проживающих вне тропических регионов (особенно севернее 40° с.ш.), представляются предпочтительными в плане адаптации, поскольку среднее количество ультрафиолета в этих регионах невелико в течение всего года. Кроме того, во всех исследованных популяциях цвет кожи женщин оказывается несколько светлее, чем у мужчин, что диктует необходимость синтеза большего количества витамина D в период беременности и лактации [цит. по: Jablonski and Chaplin, 2000].

Причиной гиповитаминоза D может являться редуцированный синтез витамина D из-за недостаточного ультрафиолетового облучения кожи (северные регионы или/и темнопигментированная кожа), либо сниженное поступление витамина D из пищи вследствие неполноценной диеты или проблем с его усвоением. Не исключено, что селективное преимущество apoE*4 связано с более активным усвоением витамина D [Singh et al., 2006].

Витамин D выполняет свои биологические функции в организме в форме образующихся из него активных метаболитов, синтез которых происходит в клетках почек. Аполипопротеин Е поступает в клетки почек вместе с витамином D связывающим белком, поскольку и тот, и другой прикрепляются к рецепторному белку липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [цит. по: Singh et al., 2006]. Изоформы apoE проявляют разную аффинность к рецептору ЛПНП: apoE*2 имеет значительно сниженную аффинность (менее 2% от величины, характерной для apoE*3), а сродство apoE*4 к рецептору ЛПНП увеличено по сравнению с apoE*3 [цит. по: Виноградова, 2006]. Предполагается, что обладатели изоформы apoE*4 способны лучше усваивать витамин D из пищи, что можно расценивать как адаптивную выгоду аллеля APOE*4 [Singh et al., 2006].

Цели нашего исследования. 1) Проанализировать особенности этногеографического распределения частот аллелей системы apoE. 2) Построить и описать карты распределения частот

встречаемости аллелей *APOE* на территории Евразии и мира в целом. 3) Выявить и оценить закономерности в изменчивости пропорций аллелей *APOE* в зависимости от географических координат и интенсивности пигментации кожи в изученных популяциях.

Материалы и методы

Материалами для проведения молекулярно-генетического анализа послужили образцы крови и буккального эпителия от двух этнических групп из населения Северной Азии: ненцы из поселков Яр-Сале и Панаевска (Ямало-Ненецкий АО), тофалары из поселка Алыгджер (Нижнеудинский район Иркутской области). Образцы получены в экспедициях 2002 и 2007 г., соответственно, сотрудниками лаборатории экологической генетики ГУ МГНЦ РАМН. Результаты этого исследования были использованы в качестве сравнительного материала при анализе распределения факторов *APOE* в данном сообщении.

Для определения генотипа *APOE* в исследуемых образцах крови или буккального эпителия были применены следующие молекулярно-генетические методы: выделение ДНК, полимеразно-цепная реакция (ПЦР), рестрикция ДНК, электрофорез в 1% агарозном и 6% полиакриламидном (ПАА) гелях. Выделение ДНК производилось с использованием наборов ФГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора «ДНК-сорб-В вариант 50» и «ДНК-сорб-АМ вариант 100» для крови и буккального эпителия, соответственно. Для амплификации локуса *APOE* применяли набор реагентов Gene Pak[®] PCR Core (предприятие-изготовитель ООО «Лаборатория Изоген»). При проведении ПЦР гена *APOE* были использованы следующие олигонуклеотидные праймеры:

ApoE_for: 5'-CGGCTGGGCGCGGACATGGAGGA-3'
ApoE_rev: 5'-TCGCGGGCCCCGGCCTGGTACAC-3'

Температурные условия амплификации: 95°C – 4 мин (1 цикл); 95°C – 45 сек, 64°C – 25 сек, 72°C – 30 сек (5 циклов); 95°C – 5 сек, 64°C – 15 сек, 72°C – 5 сек (30 циклов); 72°C – 7 мин (1 цикл).

Рестрикцию проводили в течение 12–15 часов при 37°C рестриктазой *HhaI* (изготовитель Promega Corporation). На рис. 1 представлена фотография генотипов *APOE* в ПАА геле.

Построение геногеографических карт встречаемости аллелей *APOE* производилось с использованием данных о мировом распределении частот *APOE* в 372 популяциях. Изучение распределе-

ния пропорций *APOE* проводилось с использованием статистических методов [Дерябин, 2008, Евсюков, 2003].

Результаты и обсуждение

Частоты аллелей *APOE* в исследованных нами популяциях распределились следующим образом. У ненцев (N=86 человек) *APOE**2 = 0%; *APOE**3 = 64%; *APOE**4 = 36%. У тофаларов (N=73) *APOE**2 = 5.5%; *APOE**3 = 82.2%; *APOE**4 = 12.3%.

На основе отечественных и зарубежных публикаций была сформирована база данных о частотах встречаемости аллелей *APOE**2, *3 и *4. Рассмотрены 372 популяции (включая результаты наших исследований) и определены их географические координаты с использованием спутниковых карт Google Earth. На рис. 2 изображена локализация изученных популяций. Общая численность индивидов, информация о которых была включена в работу, составила 119 тысяч 662 человека. Из-за большого объема (15 с.) таблица частот встречаемости аллелей *APOE* в данном сообщении не приведена. При необходимости возможно получить электронный вариант, связавшись с авторами по адресу, указанному в конце статьи.

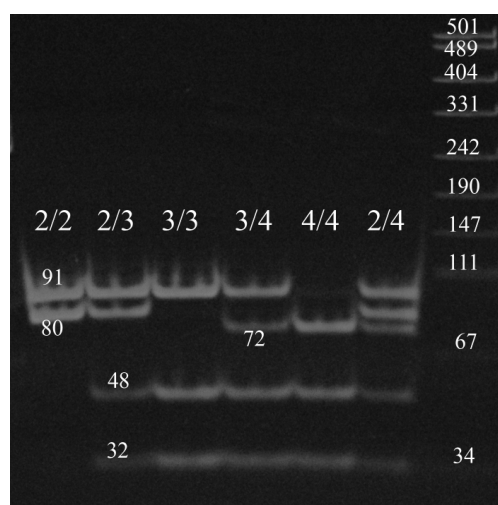


Рис. 1. Электрофореграмма результатов рестрикции

Примечание: На фотографии ПАА геля цифрами показаны длины фрагментов ДНК (п.н.), а также отмечены генотипы *APOE* (2/2, 2/3, 3/3, 3/4, 4/4, 2/4), справа на фото изображен маркер pUC 19

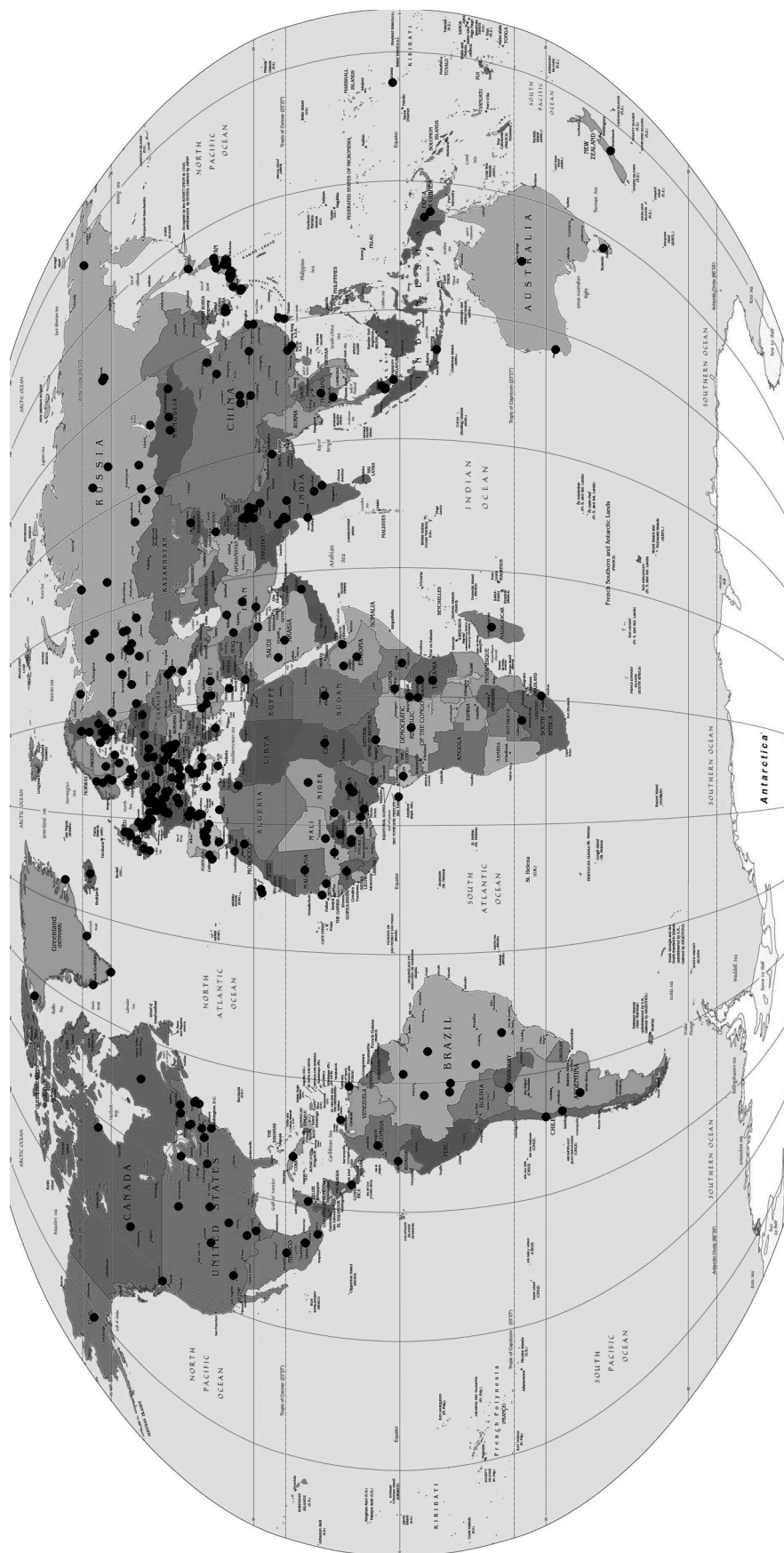


Рис. 2. Географическая локализация исследованных популяций

Проведено изолинейное картографирование распределения частот аллелей *APOE* с помощью пакета программ MDStudio, разработанных в лаборатории генетики человека Института общей генетики им. Н.А. Вавилова РАН. Методы генетического картографирования описаны А.Н. Евсюковым в книге «Генофонд и геногеография народонаселения» [2003].

На рис. 3 представлена карта мирового распределения частот аллеля *APOE*2*. Частота аллеля изменяется в интервале от 0 до 37.5%, средняя частота составляет 5.3%, дисперсия равна 0.0017. Низкие величины частоты *APOE*2* (менее 4.1%) распространены на 40.8% рассматриваемой территории. Этот аллель не представлен среди эскимосов Гренландии и Аляски, индейцев Северной и Южной Америки, чукчей, а также эскимосов Чукотки и аборигенов Австралии. Высокие значения частоты (свыше 15%) встречаются на 2.1% исследуемой территории, например, среди населения на западе Африки. Средние показатели (от 8.4 до 10.6%) обнаруживаются на 7.8% изучаемой территории. В частности, в Европе и на европейской части России, в Якутии, в некоторых областях Китая, Японии, Африки.

На рис. 4 представлена карта распределения частот аллеля *APOE*2* на территории Евразии. Частота аллеля изменяется в интервале от 0 до 14.2%, средняя частота составляет 5.3%, дисперсия равна 0.0006. Низкие частоты (менее 0.9%) занимают 8.4% исследуемой территории. Близкие к нулю частоты *APOE*2* характерны для чукчей, эскимосов, эвенков, ненцев. Высокие значения частоты (более 10.3%) встречаются на 3% территории Евразии, в основном на территории Европы. Средние значения (от 4.7 до 6.5%) характерны для 27.1% изучаемой территории. Такие частоты встречаются в большинстве европейских государств и на европейской части России.

На рис. 5 изображена карта мирового распределения частот аллеля *APOE*3*. Частота аллеля изменяется в интервале от 35.6% до 98%, средняя частота составляет 78.9%, дисперсия равна 0.0082. Минимальные и близкие к ним частоты (менее 55%) встречаются на 2.3% исследуемой территории – в Папуа-Новой Гвинее, Южной и Центральной Африке. Близкие к максимальным частоты (более 89.1%) занимают 8.4% изучаемой территории. Такие частоты аллеля *APOE*3* представлены среди индийцев, иранцев, индейцев Северной и Южной Америки. Средние значения частоты (от 68.6% до 75.5%) характерны для 11.1% рассматриваемой территории, например, для некоторых государств Европы, центральных и западных регионов Африки.

На рис. 6 изображена карта распределения частот аллеля *APOE*3* на территории Евразии. Частота аллеля изменяется в интервале от 60.3% до 97.5%, средняя частота составляет 83.5%, дисперсия равна 0.0032. Близкие к минимальным частоты (менее 68.2%) обнаруживаются на 2% территории Евразии: в северных районах Финляндии, у ненцев Ямало-Ненецкого АО. Высокие значения частоты (свыше 93.3%) представлены на 3.4% исследуемой территории – в Индии, Таджикистане. Средние показатели (от 78.2% до 83.3%) характерны для 31.4% данной территории. Эти частоты встречаются среди части населения Центральной Европы, а также на территории Украины, Белоруссии, России, северо-восточного Китая.

На рис. 7 представлена карта мирового распределения частот аллеля *APOE*4*. Частота аллеля изменяется в интервале от 0 до 49%, средняя частота составляет 15.7%, дисперсия равна 0.007. Близкие к минимальным частоты *APOE*4* (менее 7%) занимают 12.3% изучаемой территории. К этим областям относятся: Индия, Япония, Бразилия. Высокие частоты (более 39%) характерны для 1.2% рассматриваемой территории – для папуасов хули, Папуа-Новая Гвинея, индейцев ваи-ваи, Бразилия и пигмеев. Средние значения частоты (от 19.8% до 26.2%) встречаются на 15.8% исследуемой территории, а именно: в Африке, среди эскимосов Гренландии и Канады, а также среди малайцев, полинезийцев, австралийских аборигенов.

На рис. 8 представлена карта распределения частот аллеля *APOE*4* на территории Евразии. Частота аллеля изменяется в интервале от 0 до 36.9%, средняя частота составляет 11.2%, дисперсия равна 0.0034. Низкие частоты (менее 5.3%) распространены на 8.8% изучаемой территории, главным образом среди индийцев. Максимальные и близкие к ним частоты (выше 31.6%) занимают 1.4% территории Евразии и встречаются у саамов и ненцев. Средние величины частоты *APOE*4* (от 15.8% до 21.1%) характерны для 13.6% исследуемой территории. Такие частоты представлены среди чукчей и эскимосов Чукотки, бурят, финнов, норвежцев, шведов.

Для определения степени клинальности географического распределения частот встречаемости аллелей *APOE* на территории Евразии были рассчитаны коэффициенты корреляции частот аллелей с географическими координатами по узлам сетки карты. Поскольку корреляции рассчитывались по интерполяционным значениям карты, *r*-критерий (достоверность) лишен статистического смысла и не приводится. Наиболее высокие корреляции получены для распределения ча-

стот аллелей *APOE**3 и *4 с широтой местности: соответственно, $r = -0.599$ (убывание к северу) и $r = 0.628$ (возрастание к северу). Далее рассматриваются обычные географические координаты, а не интерполяционные значения карты.

Для изучения связи частот встречаемости аллелей *APOE* с географической широтой и долготой, а также цветом кожи исследуемых популяций был использован метод множественной регрессии с целью выявления признаков, влияние которых на распределение аллелей определяется наиболее отчетливо [Дерябин, 2008]. При вычислении коэффициента множественной корреляции R наиболее содержательно истолковывается значение его квадрата R^2 (коэффициент детерминации). Вклады в множественную связь разных независимых признаков сравниваются по b -коэффициентам (стандартизованным коэффициентам регрессии) [Дерябин, 2007].

Цвет кожи представителей исследуемых популяций фиксировался на основе карты пигментации кожи [R.Biassutti, 1959].

Распределения каждого аллеля *APOE* среди мирового народонаселения обнаружило достоверные связи с такими признаками как широта, долгота и цвет кожи, однако во всех случаях связь оказалась слабо выраженной ($R^2 < 0.09$). Этот факт можно объяснить использованием данных от весьма разнородных групп населения. Но даже на этом уровне прослеживалась достоверная положительная связь распределения частот аллеля *APOE**4 с цветом кожи. Далее в анализ были включены различные регионы ойкумены.

На территории Африки распределение частот аллеля *APOE**2 не обнаружило достоверных связей с изучаемыми признаками ($p > 0.05$ для R^2), в то время как распределение частот аллелей *3 и *4 выявило связи с географической широтой. Для аллеля *3 связь расценивается как сильно выраженная ($R^2 > 0.49$), а для *4 – как средняя ($R^2 = 0.44$). При этом для фактора *APOE**3 эта зависимость оказалась положительной, а для *4 – отрицательной. Таким образом, на территории Африки с возрастанием широты с юга на север частота аллеля *3 увеличивается, а *4 – уменьшается. Величина коэффициента корреляции между частотами аллелей *3 и *4 r равна -0.69 .

Известно, что население Северной и Южной Америк характеризуется большим числом мигрантов с других континентов и ярко выраженным смешением с образованием различных метисных групп. К сожалению, данных о частотах аллелей *APOE* среди коренного населения Америк очень мало. В этой связи распределение частот алле-

лей среди населения с преобладанием метисов и мигрантов может искажать результаты анализа, поэтому здесь они не приведены.

При рассмотрении населения мира за исключением Северной и Южной Америк достоверные связи с рассматриваемыми климатогеографическими признаками обнаружены для распределения всех трех аллелей. Во всех случаях связь оказалась средней силы, так как $0.09 < R^2 < 0.49$. Анализ мирового распределения частот аллеля *APOE**2 выявил достоверную множественную связь со всеми рассматриваемыми признаками. Вклад признаков в эту связь оказался различным: наибольшая корреляция обнаруживается с географической широтой ($b = -0.54$); промежуточная с цветом кожи ($b = -0.3$); наименьшая – с географической долготой ($b = -0.25$). Принимая во внимание знаки коэффициентов b , можно прийти к заключению, что с возрастанием широты местности с юга на север и долготы с запада на восток, а также усилением степени пигментации кожи частота аллеля *2 будет снижаться. Множественная связь распределения частот аллеля *APOE**3 оказалась достоверной для двух признаков: географической долготы ($b = 0.23$) и цвета кожи ($b = -0.25$). Частота аллеля *3 увеличивается при возрастании долготы с запада на восток и ослаблении пигментации кожи. Для распределения частот аллеля *APOE**4 также обнаружена связь с долготой местности ($b = -0.13$) и степенью пигментации кожи ($b = 0.48$). Вклад цвета кожи в множественную связь оказывается более высоким, чем вклад долготы. Частота аллеля *4 увеличивается при уменьшении долготы с востока на запад и усилением пигментации кожи.

Примем во внимание гипотезу об адаптивной ценности аллеля *APOE**4 (см. выше). В регионах, где синтез витамина D в коже не обеспечивает физиологических потребностей организма, важную роль играет поступление этого витамина с пищей. Можно полагать, что носители аллеля *4 будут с большей эффективностью усваивать витамин D. Повышение частоты аллеля *4 может наблюдаться среди населения с темнопигментированной кожей, а также в регионах локализации популяций севернее $50^\circ - 60^\circ$ с.ш. В первом случае должна проявиться связь частоты аллеля *4 с цветом кожи, а во втором – с широтой местности. В этой связи рассмотрим оба случая: 1) анализ мирового распределения частот аллелей за исключением территорий Северной и Южной Америк, а также популяций, живущих севернее 60° с.ш.; 2) анализ распределения частот аллелей на территории Евразии.

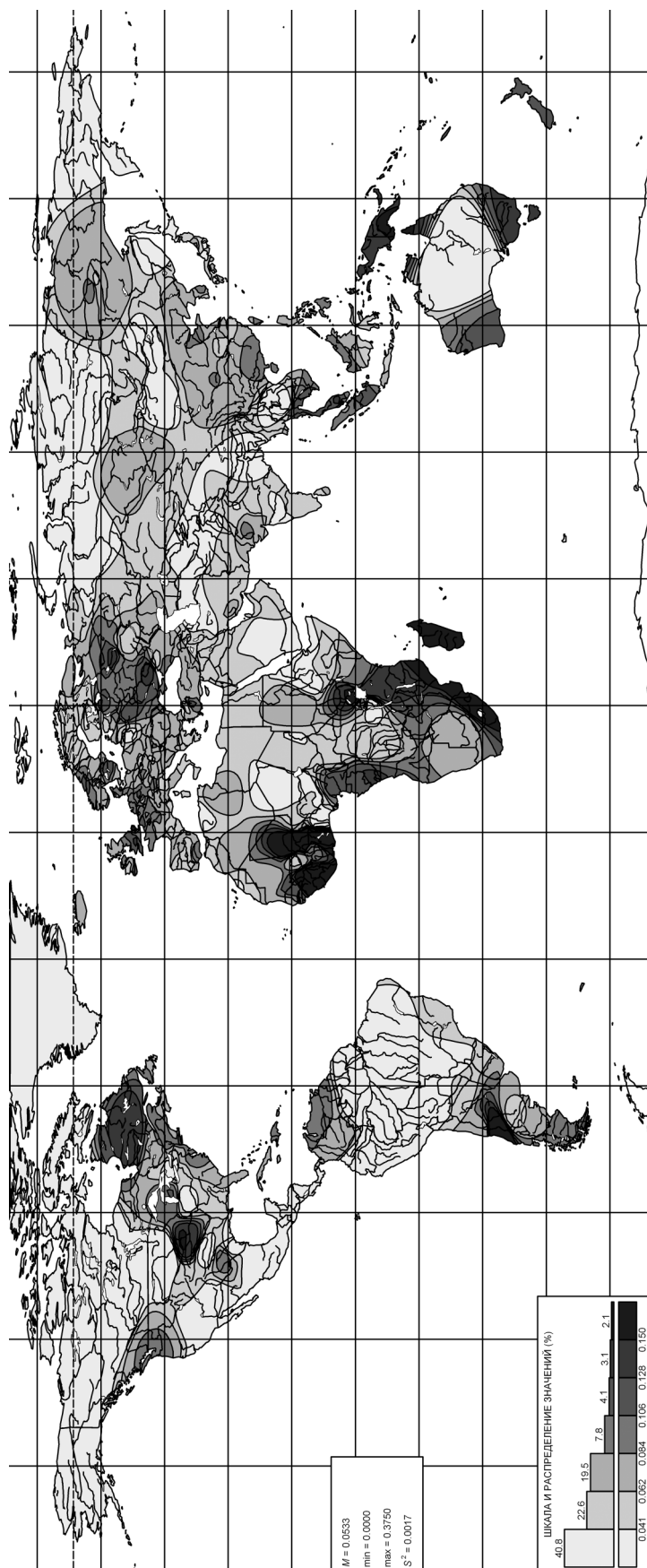


Рис. 3. Мировое распределение частот встречаемости аллеля APOE2

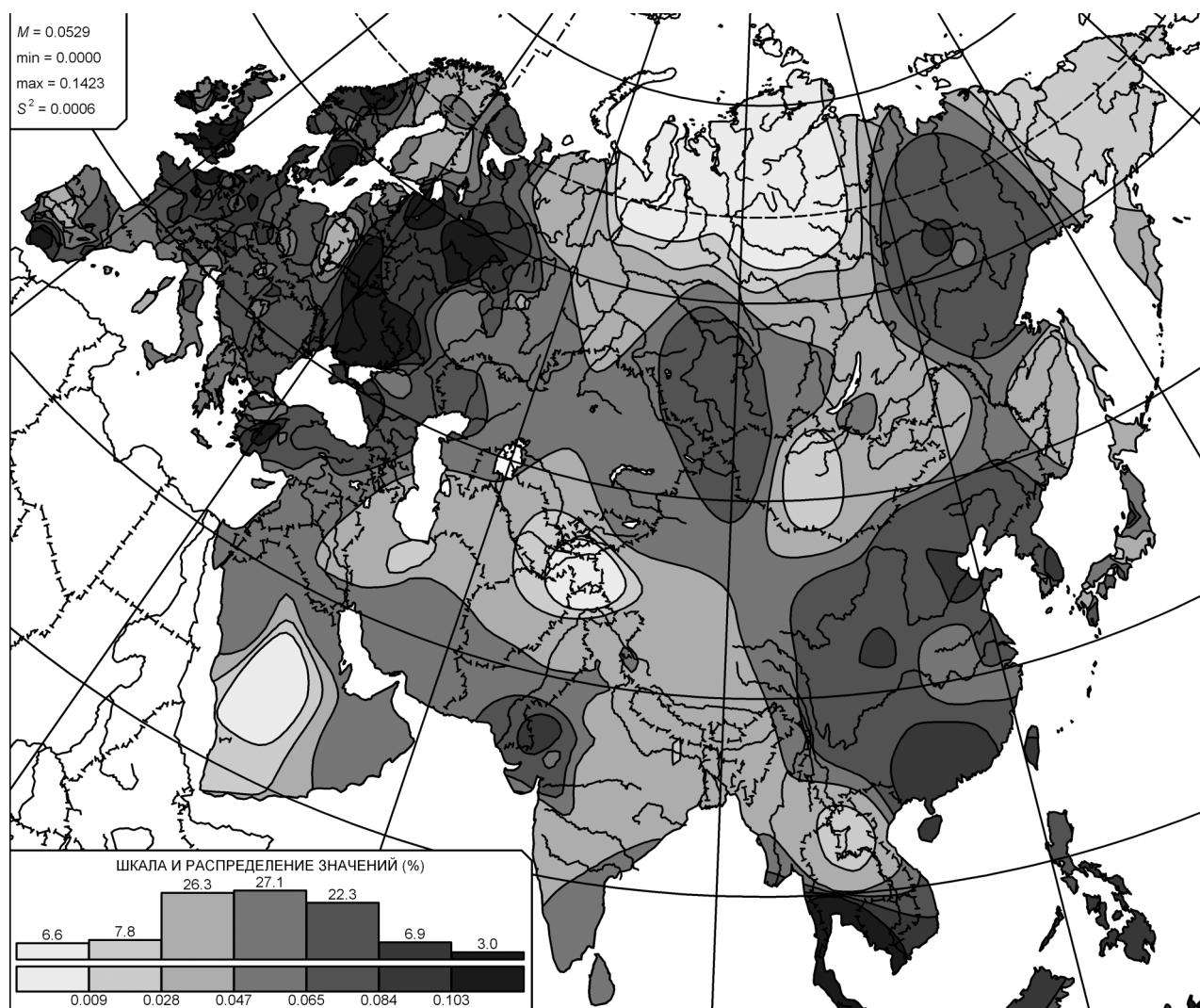


Рис. 4. Распределение частот встречаемости аллеля APOE2 на территории Евразии

При рассмотрении населения мира за исключением американских континентов и областей севернее 60° с.ш. распределение всех трех аллелей APOE обнаруживает множественную связь с исследуемыми признаками. Для аллеля APOE*2 связь оказалась слабой при величине $R^2 < 0.09$, тогда как для аллелей *3 и *4 такая зависимость представляется более выраженной. В отношении распределения аллеля APOE*3 достоверная зависимость установлена с широтой ($b = 0.41$) и долготой местности ($b = 0.3$). Распределение частот аллеля APOE*4 обнаруживает достоверные связи с географической долготой ($b = -0.23$) и цветом кожи ($b = 0.25$). Таким образом, исключив из рассмотрения регионы севернее 60° с.ш., можно наблюдать усиление связи распределения частот аллеля APOE*4 с цветом кожи и долготой, а

именно, коэффициент множественной корреляции увеличивается с $R^2=0.12$ до $R^2=0.21$, тогда как тенденция возрастания частоты *4 в темнопигментированных популяциях остается прежней.

В группах населения на территории Евразии распределение всех аллелей APOE показало достоверные связи средней силы ($0.09 < R^2 < 0.49$) с рассматриваемыми признаками. Множественная зависимость распределения частот аллеля APOE*2 выявлена с широтой ($b = -0.49$), долготой ($b = -0.13$) и цветом кожи ($b = -0.72$). Уменьшение значений географической широты и долготы и ослабление пигментации кожи сопровождаются увеличением частоты аллеля *2. Распределение частот APOE*3 показывает достоверную связь с широтой ($b = -0.44$) и цветом кожи ($b = 0.25$). Увеличение частоты аллеля *3 сопряжено

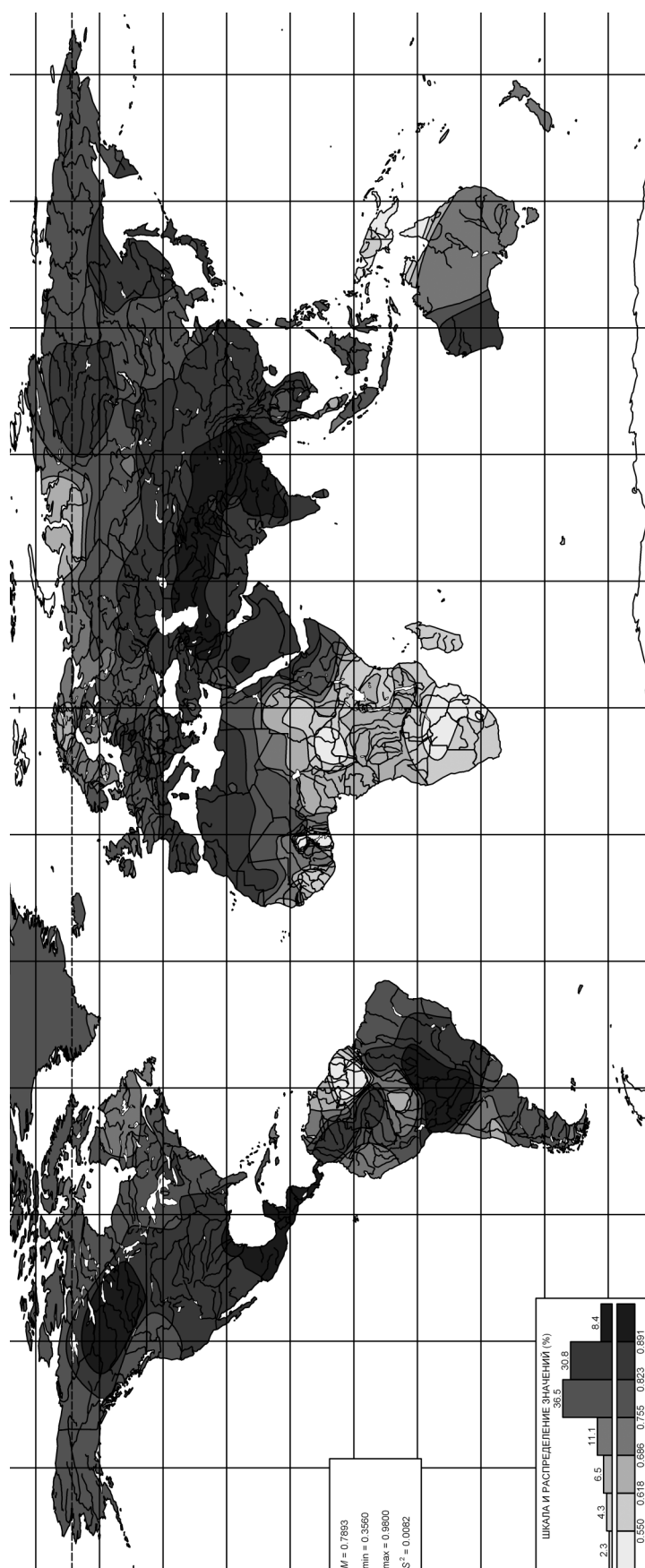


Рис. 5. Мировое распределение частот встречаемости аллеля АРОЕ3

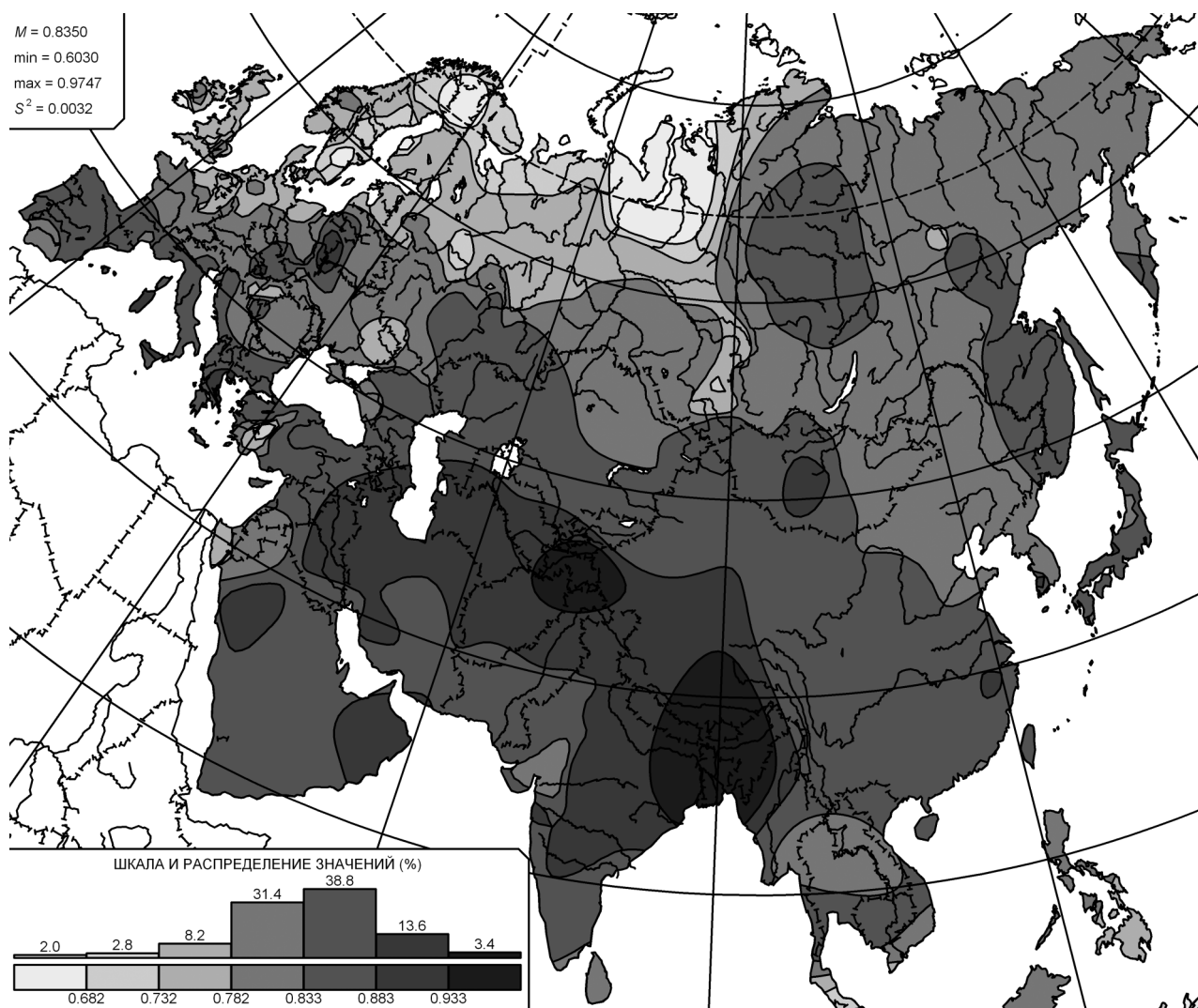


Рис. 6. Распределение частот встречаемости аллеля АРОЕ3 на территории Евразии

с уменьшением значения широты и усилением пигментации кожи. Для распределения частот аллеля АРОЕ*4 обнаружена достоверная связь только с географической широтой ($b = 0.78$), частота аллеля *4 возрастает по направлению к северу. Клиновидность изменения частот аллеля АРОЕ*4 проиллюстрирована на рис. 9. Полученные нами данные согласуются с гипотезой об адаптивном преимуществе аллеля АРОЕ*4 в северных регионах – областях с недостаточным ультрафиолетовым облучением кожи.

На территории Европы для всех аллелей АРОЕ обнаружена связь с рассматриваемыми признаками. Для распределения частот аллеля АРОЕ*4 такая связь оказалась весьма выраженной, а для *2 и *3 – средней силы. Распределение частот аллеля *2 зависит от географической ши-

роты ($b = -0.38$) и цвета кожи ($b = -0.64$). Градиент частоты аллеля *3 на территории Европы достоверно связан с географической широтой ($b = -0.6$) и долготой ($b = 0.16$). При этом вклад широты местности в множественную связь оказался значительно большим, чем долготы. Частота аллеля *3 возрастает в направлении с севера на юг и с запада на восток Европы. Анализ распределения частот аллеля АРОЕ*4 выявил множественную связь со всеми рассматриваемыми признаками: с широтой ($b = 0.91$), с долготой ($b = -0.21$) и с цветом кожи ($b = 0.18$). Вклад широты местности в изменчивость частоты аллеля *4 представляется весьма значительным. Частота аллеля *4 возрастает к северу и к западу.

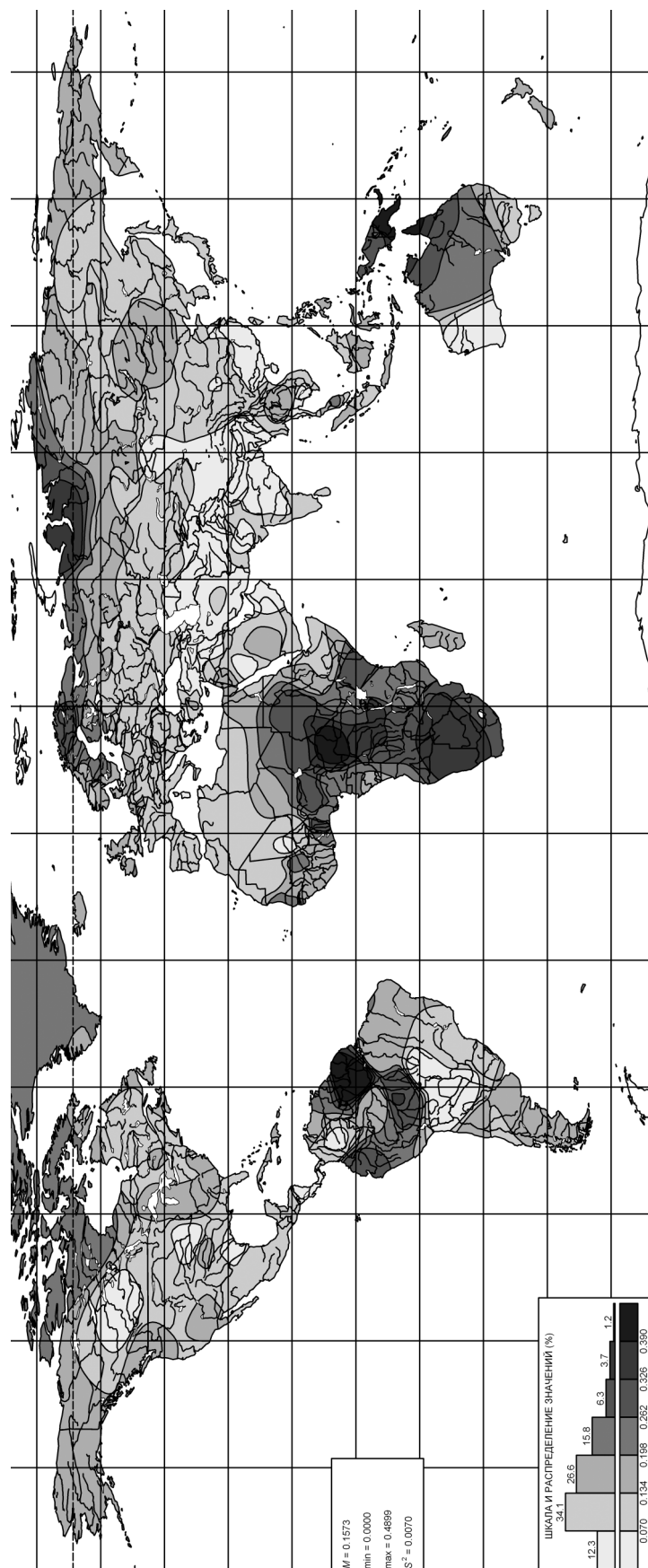


Рис. 7. Мировое распределение частот встречаемости аллеля APOE4

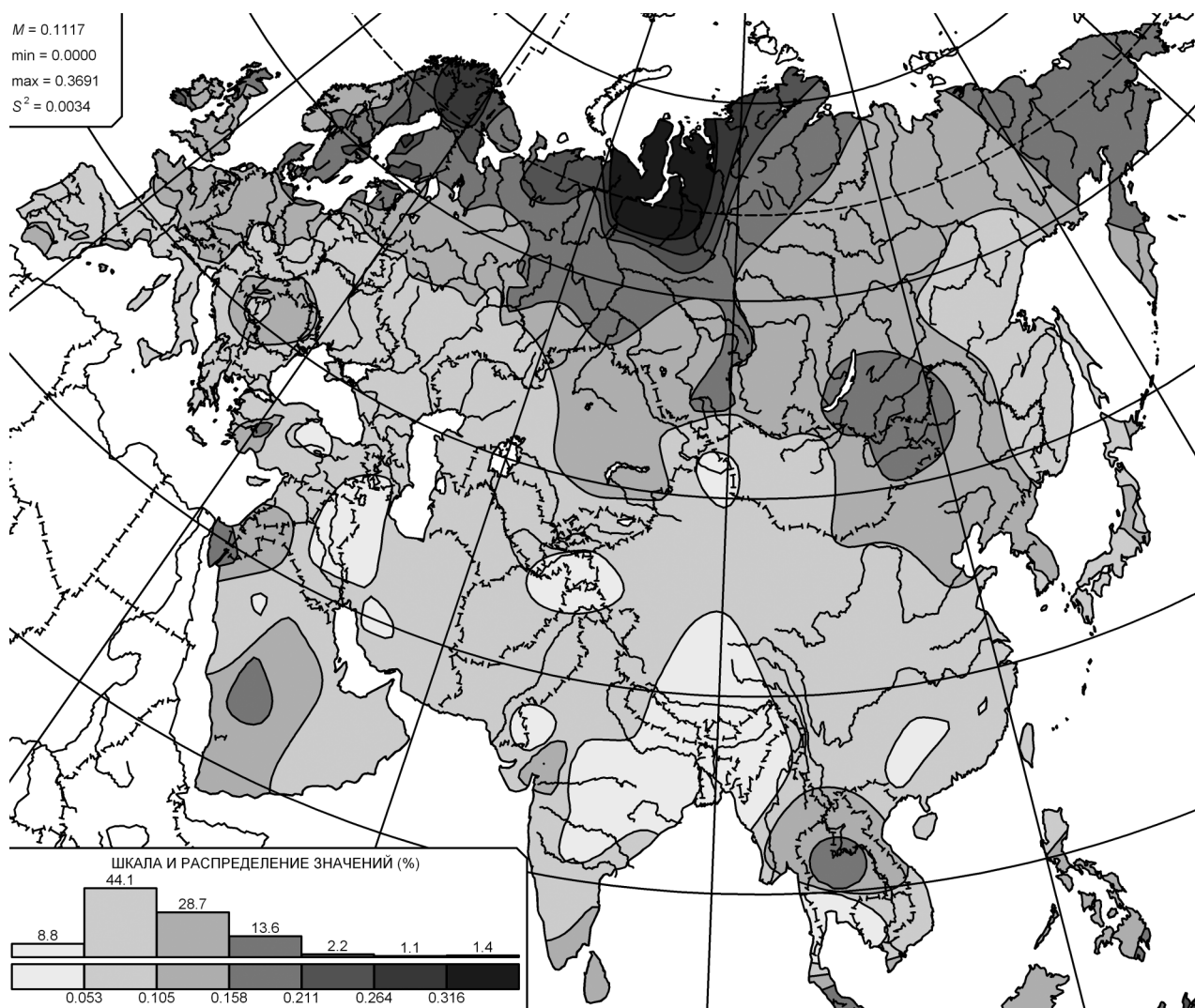


Рис. 8. Распределение частот встречаемости аллеля APOE4 на территории Евразии

Заключение

Результаты множественного регрессионного анализа распределения частот встречаемости аллелей APOE среди мирового народонаселения не противоречат гипотезе об адаптивной ценности аллеля APOE*4 в популяциях, у представителей которых наблюдается сниженная эффективность синтеза витамина D в коже. Выявлена тенденция увеличения частот аллеля *4 в популяциях с темнопигментированной кожей, а также среди населения северных регионов. Межпопуляционные различия указывают на то, что полиморфизм APOE может являться важным антропогенетическим маркером для популяционно-генетических исследований. Выявленные в работе закономерности географической изменчивости частот аллелей APOE представляют большой инте-

рес в плане междисциплинарных исследований: антропологии, генетики, биохимии, поскольку обусловлены влиянием как глобальных процессов – миграции, адаптации к различным условиям среды, так и процессов, происходящих на молекулярном уровне.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю признательность зав. лаб. генетики человека ИОГен РАН д.б.н., проф. О.В. Жуковой за помощь в работе, а также вед.н.сотр. лаб. экологической генетики ГУ МГНЦ РАМН, к.м.н. С.В. Макарову за предоставленный материал. Работа выполнена при поддержке гранта РГНФ по проекту № 09-01-00445а.

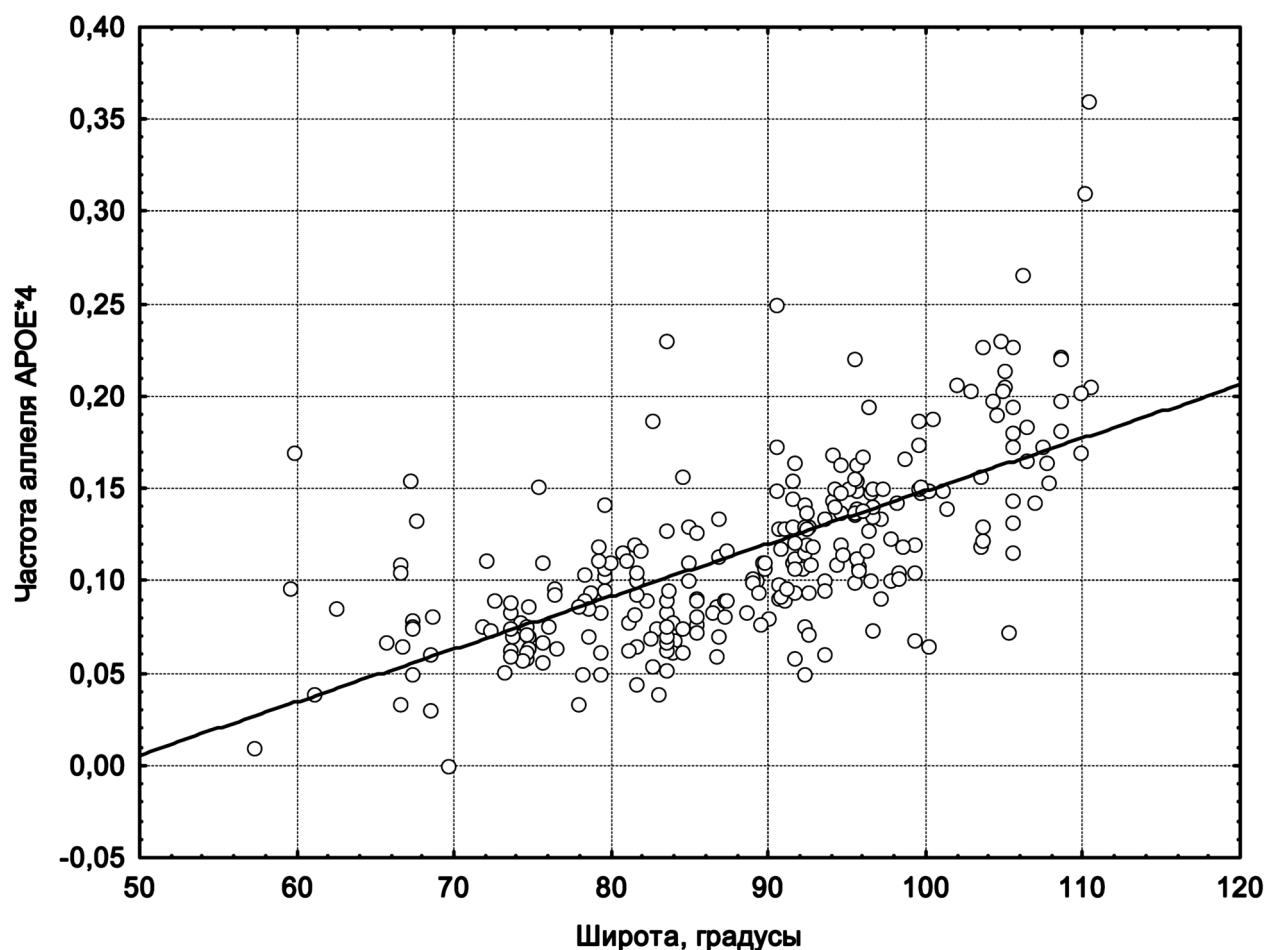


Рис. 9. Диаграмма рассеяния значений частоты аллеля АРОЕ4 в зависимости от широты местности (Евразия)

Библиография

- Боринская С.А., Кальпина Н.Р., Санина Е.Д., Кожекбаева Ж.М., Гупало Е.Ю., Гармаш И.В., Огурцов П.П., Паршукова О.Н., Бойко С.Г., Веселовский Е.М., Вершубская Г.Г., Козлов А.И., Рогов Е.И., Н.К. Янковский. Полиморфизм гена аполипопротеина Е АРОЕ в популяциях России и сопредельных стран // Генетика. 2007. Т. 43, № 10. С. 1434–1440.
- Виноградова С.В. Роль полиморфизма $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена аполипопротеина Е в развитии атеросклероза // Медицинская генетика. 2006. Т. 44, № 2. С. 3–10.
- Дерябин В.Е. Решение задач обработки антропологических данных с использованием компьютера. М.: ООО «Петроруш», 2007.
- Дерябин В.Е. Курс лекций по многомерной биометрии для антропологов. М.: ООО «Петроруш», 2008.
- Евсюков А.Н. Материалы и методы генетического картографирования // Генофонд и геногеография народонаселения / Под ред. Ю.Г. Рычкова: Том II. Геногеографический атлас населения России и сопредельных стран. С-Пб, 2003. С. 24–38.

- Buassutti R. Razza e popolidella terra: 4 vol. 2-d ed. Torino: VTET, 1959. 1322 p.
- 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.
- 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.
- Jablonski N.G., Chaplin G. The evolution of human skin coloration // Journal of Human Evolution. 2000. Vol. 39. P. 57–106.
- Kuusisto J., Koivisto K., Kervinen K., Mykkanen L., Helkala E.-L., Vanhanen M., Hanninen T., Pyorala K., Kesaniemi Y.A., Riekkinen P., Laakso M. Association of apolipoprotein E phenotypes with late onset Alzheimer's disease: population based study // British Medical Journal. 1994. Vol. 309. P. 636–638.
- Kuusisto J., Koivisto K., Mykkanen L., Helkala E.-L., Vanhanen M., Hanninen T., Kervinen K., Riekkinen P.J. Association between features of insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based

- study // *British Medical Journal*. 1997. Vol. 315. P. 1045–1049.
- Lucotte G., Loirat F., Hazout S. Pattern of gradient of apolipoprotein E allele*4 frequencies in Western Europe // *Human Biology*. 1997. Vol. 69. N 2. P. 253–262.
- Mahley R.W., Rall S.C.Jr. Is e4 the ancestral human apoE allele? // *Neurobiology of Aging*. 1999. Vol. 20. P. 429–430.
- Siest G., Pillot T., Regis-Bailly A., Leninger-Muller B., Steinmetz J., Galteau M.-M., Visvikis S. Apolipoprotein E: An important gene and protein to follow in laboratory medicine // *Clinical Chemistry*. 1995. Vol. 41. N 8. P. 1068–1086.
- Singh P.P., Singh M., Mastana S.S. APOE distribution in world populations with new data from India and the UK // *Annals of Human Biology*. 2006. Vol. 33. N 3. P. 279–308.
- Song Y., Stampfer M.J., Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease // *Ann Intern Med*. 2004. Vol. 141. P. 137–147.
- Tsunoda K., Haryhara S., Dashnyam B., Semdjidmaa D., Yamaguchi Y., Tanabe Y., Sakai N., Sato A., Sato K. Apolipoprotein E and H polymorphisms in Mongolian Buryat: allele frequencies and relationship with plasma lipid levels // *Human Biology*. 2002. Vol. 74. N 5. P. 659–671.
- Urosevic N., Martins R.N. Infection and Alzheimer's disease: the APOE e4 connection and lipid metabolism // *Journal of Alzheimer's disease*. 2008. Vol. 13. P. 421–435.

Контактная информация:

Боровкова Н.П. E-mail: borovkova.nadya@gmail.com;
Шереметьева В.А. Раб. тел. (495) 939-27-46,
e-mail: sheremetyeva_v@mail.ru;
Евсюков А.Н. Раб. тел. (499) 135-13-91, (499) 135-42-19,
e-mail: evsyukov@mail.ru;
Спицын В.А. Раб. тел. (495) 324-23-17,
e-mail: ecolab@med-gen.ru.

FREQUENCY DISTRIBUTION OF APOLIPOPROTEIN E (APOE) ALLELES IN WORLD POPULATION

N.P. Borovkova¹, V.A. Sheremetyeva², A.N. Evsyukov³, V.A. Spitsyn¹

¹ *Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

² *Department of Anthropology, Biological Faculty, MSU, Moscow*

³ *N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow*

*Apolipoprotein E (APOE = gene, apoE = protein) shows a genetic polymorphism determined by three common alleles: APOE*2, APOE*3, APOE*4. World distribution of APOE varies in wide ranges: 0–37% for APOE*2, 36–98% for APOE*3, 0–49% for APOE*4. We completed a meta-analysis of APOE allele frequencies from 372 geographically defined populations. The aim of this analysis was to investigate anthropological and ecological characteristics of APOE frequency distribution. We estimated the hypothesis of APOE*4 adaptive value in dark-skinned ethnic groups and northern populations with decreased solar radiation, which have insufficient endogenous production of vitamin D. We found a clear north to south decline in *4 allele frequency for Eurasia and increased level of this allele in dark-skinned ethnic groups. This confirms the viewpoint of evolutionary advantage of APOE*4 carriers in populations, where dietary supplementation of vitamin D plays an important role.*

Key words: apolipoprotein E, polymorphism, world distribution of APOE, adaptive value of APOE*4