

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ Q-ГЕТЕРОХРОМАТИНОВЫХ ОБЛАСТЕЙ У ЛЮДЕЙ, АДАПТИРУЮЩИХСЯ К ЭКСТРЕМАЛЬНЫМ КЛИМАТИЧЕСКИМ УСЛОВИЯМ

Узаков О.Ж., С.М.Ахунбаев., А.Т.Алымкулов.

Международная высшая школа медицины, Бишкек, Кыргызстан.

Для цитирования: © Узаков О.Ж., Ахунбаев С.М., Алымкулов А.Т.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ Q ГЕТЕРОХРОМАТИНОВЫХ ОБЛАСТЕЙ У ЛЮДЕЙ, АДАПТИРУЮЩИХСЯ К ЭКСТРЕМАЛЬНЫМ КЛИМАТИЧЕСКИМ УСЛОВИЯМ. ЖКМП.-2024.-Т.1.-№1.-С

Поступила: 10.01.2024

Одобрена: 29.01.2024

Принята к печати: 05.03.2024

Аннотация: Homo sapiens уникален среди животных тем, что за относительно короткий эволюционный отрезок (50–70 тыс. лет) распространился по всему земному шару, сохранив при этом статус единого тропического вида. Для объяснения этого феномена выдвинуты различные гипотезы: высокий интеллект, крупный неокортекс, значительная физиологическая пластичность, прямохождение, морфо функциональные особенности рук и др. После завершения проекта «Геном человека» внимание учёных сместилось к роли генетических факторов в приспособлении к разным экологическим нишам. Однако до сих пор остаётся неясным, какие именно генетические механизмы обеспечили такую широкую экологическую экспансию человека, ведь в его геноме нет принципиально новых по сравнению с другими видами генов. Мы предполагаем, что одним из ключевых элементов стали так называемые «избыточные» участки ДНК — конститутивные гетерохроматиновые области (КГО). Особенно интересны Q гетерохроматиновые области (Q КГО), обнаруженные лишь у трёх высших приматов (Homo sapiens, Pan troglodytes, Gorilla gorilla).

Ключевые слова: адаптация человека, высокогорная адаптация, конститутивный гетерохроматин, Q гетерохроматин, «избыточная» ДНК.

EKSTREMAL IQLIM SHAROITLARIGA MOSLASHUVCHI ODAMLARDA Q-GETEROXROMATIN SOHALARINING GENETIK XUSUSIYATLARI

O.J.Uzakov., S.M.Axunbayev., A.T.Alimkulov.

Xalqaro tibbiyot oliy maktabi, Bishkek, Qirg'iziston.

Izoh: © Uzakov O.J., Axunbayev S.M., Alimkulov A.T.

EKSTREMAL IQLIM SHAROITLARIGA MOSLASHUVCHI ODAMLARDA GETEROXROMATIN SOHALARINING GENETIK XUSUSIYATLARI. KPTJ.-2024-N.1.-№1-M

Qabul qilindi: 10.01.2024

Ko'rib chiqildi: 29.01.2024

Nashrga tayyorlandi: 05.03.2024

Annotatsiya: Yer yuziga tarqalgan va shu bilan birga yagona tropik tur maqomini saqlab qolgan. Ushbu hodisani tushuntirish uchun turli xil gipotezalar ilgari surilgan: yuqori aqliy salohiyat, yirik neokorteks, sezilarli fiziologik plastiklik, tik yurish, qo'llarning morfo-funksional xususiyatlari va boshqalar. "Inson genomini o'rganish" loyihasi yakunlangach, olimlar e'tiborini turli ekologik nishalarga moslashuvdagi genetik omillar roliga qaratdilar. Biroq hozirgacha insonning keng ekologik ekspansiyasini aynan qanday genetik mexanizmlar ta'minlagani aniq emas, chunki uning genomida boshqa hayvon turlariga nisbatan tubdan yangi genlar mavjud emas. Bizning taxminimizcha, bu jarayonda asosiy omillardan biri sifatida shunday ataluvchi "ortiqcha" DNK qismlari — konstitutiv geteroxromatin sohalari (KGS) bo'lgan. Ayniqsa, faqat uchta yuqori primatda — Homo sapiens, Pan troglodytes (shimpanze) va Gorilla gorilla (gorilla)da aniqlangan Q geteroxromatin sohalari (Q KGS) alohida ilmiy qiziqish uyg'otadi.

Kalit so'zlar: insonning moslashuvi; baland tog'li moslashuv; konstitutiv geteroxromatin; Q geteroxromatin; «ortiqcha» DNK.

GENETIC FEATURES OF Q-HETEROCHROMATIN AREAS IN PEOPLE ADAPTING TO EXTREME CLIMATIC CONDITIONS

Uzakov O.J., Akhunbaev S.M., Alimkulov A.T.

International Higher School of Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan.

For situation: © Uzakov O.J., Akhunbaev S.M., Alimkulov A.T.

GENETIC FEATURES OF Q-HETEROCHROMATIN AREAS IN PEOPLE ADAPTING TO EXTREME CLIMATIC CONDITIONS. JCPM.-2024.P.1.-№1-A

Received: 10.01.2024

Revised: 29.01.2024

Accepted: 05.03.2024

Annotation: *Homo sapiens* is unique among animals in that for a relatively short evolutionary period (50–70 thousand years) it spread throughout the globe, while maintaining the status of a single tropical species. To explain this phenomenon, various hypotheses have been put forward: high intelligence, large neocortex, significant physiological plasticity, upright walking, morpho functional features of the hands, etc. After the completion of the Human Genome project, scientists' attention shifted to the role of genetic factors in adapting to different ecological niches. However, it is still unclear which genetic mechanisms ensured such a wide ecological expansion of humans, because there are no fundamentally new genes in their genome compared to other types. We assume that one of the key elements was the so-called "redundant" DNA regions - constitutive heterochromatin regions (KGO). Particularly interesting are Q heterochromatin regions (Q KGO), found only in three higher primates (*Homo sapiens*, *Pan troglodytes*, *Gorilla gorilla*).

Keywords: *human adaptation; high-altitude adaptation; constitutive heterochromatin; Q heterochromatin; "excess" DNA.*

Введение: *Homo sapiens* — единственный из животных видов, сумевший заселить весь земной шар, при этом сохраняясь в рамках единого тропического биологического вида. Примечательно, что этот беспрецедентный процесс миграции и освоения новых территорий реализовался в весьма короткие эволюционные сроки — примерно за 50–70 тыс. лет. В ходе этого периода люди освоили практически все экологические зоны земной поверхности, включая экстремально неблагоприятные для тропических видов районы: от Крайнего Севера до высокогорных плато. Из климатических условий наибольшую сложность для человека представляют высокогорья, поэтому изучение особенностей жизни в таких районах имеет ключевое значение: находясь на большой высоте, человек испытывает значительные физиологические нагрузки, что сказывается на адаптации, здоровье и патологии. Чтобы оценить масштабы этой проблемы, важно знать численность постоянного высокогорного населения: по последним данным, более 500 млн человек проживают на высоте $\geq 1\,500$ м, 219 млн — $\geq 2\,000$ м, 81,6 млн — $\geq 2\,500$ м, 25,2 млн — $\geq 3\,000$ м, 14,4 млн — $\geq 3\,500$ м, 6,4 млн — $\geq 4\,000$ м, 2 млн — $\geq 4\,500$ м и 0,31 млн — $\geq 5\,000$ м над уровнем моря [1]. Тем не менее до сих пор остаётся малоизученным комплекс биологических механизмов, обеспечивших человеку успешную колонизацию таких суровых районов. Предлагаются различные гипотезы — от ключевой роли интеллекта и крупного развёрнутого неокортекса до высокой физиологической пластичности, прямохождения и морфо функциональных особенностей верхних конечностей.

После завершения проекта «Геном человека» началось целенаправленное изучение влияния генетических факторов на адаптацию к разным экологическим нишам. Были выявлены гены, ассоциирующиеся с обитанием в условиях Тибета, Гималаев, Анд и Эфиопского нагорья, однако выяснилось, что такие варианты либо

отсутствуют у некоторых коренных горных народов, либо имеют неодинаковую частоту встречаемости в разных популяциях [2–6]. Некоторые авторы даже полагают, что адаптивные генетические изменения различаются между горными системами⁷. Дополняет ситуацию тот факт, что в геноме человека нет принципиально новых генов, отсутствующих у других животных: приблизительно 22 000 генов *Homo sapiens* сопоставимы по числу с другими высшими эукариотами. Мы считаем, что немаловажную роль в данной адаптации сыграли так называемые «избыточные» участки ДНК — конститутивные гетерохроматиновые области (ГОХ). Особенно значимы в этом контексте Q гетерохроматиновые области (Q ГОХ), обнаруживаемые лишь у трёх высших приматов (*Homo sapiens*, *Pan troglodytes*, *Gorilla gorilla*) [8–10].

Геном высших эукариот состоит из двух компонентов: активной (эухроматиновой), содержащей преимущественно кодирующие последовательности, и конститутивной гетерохроматиновой, представленной короткими повторяющимися элементами, не кодирующими белки и именуемыми «избыточной», «джанк»- или «эгоистичной» ДНК. В человеческом кариотипе 1,5–2 % генома занимают гены, тогда как свыше 15–20 % «избыточной» ДНК компактно организованы в ГОХ. С ГОХ выявляются у всех высших эукариот, тогда как Q ГОХ характерны только для трёх упомянутых приматов. Уникальной особенностью Q ГОХ является широкий наследуемый полиморфизм, выраженный исключительно в человеческих популяциях.

Доказано, что число Q ГОХ значительно варьирует между популяциями и коррелирует с климато-географическими условиями их проживания, но не с расовыми или этническими признаками. Установлено, что максимальное количество Q ГОХ выявлено у коренных народов Африки, тогда как минимальные значения характерны для аборигенов высокогорий и районов Крайнего Севера.

В нашей работе впервые получены данные об изменчивости числа Q ГХ в человеческой популяции за несколько поколений. Исследование когорты кыргызов, переселённых в 1920-х годах в изолированную высокогорную зону Памира ($\geq 4\,200$ м над уровнем моря), показало заметные хромосомные перестройки по сравнению с родственными группами, оставшимися в низменностях Кыргызстана.

Материалы и методы:

Объектом исследования послужила выборка кыргызов репатриантов, вернувшихся несколько лет назад в свою историческую родину (Алайские горы Кыргызстана) по соглашению правительств двух государств из-за крайне тяжёлых условий жизни на высокогорье Памира (высокая заболеваемость и детская смертность, средняя продолжительность жизни ~ 35 лет, отсутствие надлежащего школьного и медицинского обслуживания и др.). В группу репатриантов вошли 58 человек, чьи предки более 100 лет назад покинули низменные районы Киргизии. В качестве контроля использовали две сравниваемые популяции: коренное население Алайского высокогорья (учащиеся старших классов, проживающие на высоте $\geq 2\,600$ м над уровнем моря) и студентов из Северной Индии, обучающихся в Бишкеке. Кариологическое исследование проводилось на культурах периферических лимфоцитов с коротким сроком культивирования. Размер и интенсивность флуоресценции Q полос оценивали по пятибалльной шкале согласно методике 24; полиморфные Q участки с интенсивностью 4 и 5 относили к хромосомным Q гетерохроматиновым областям в соответствии с рекомендациями 25. Идентификацию и регистрацию Q полос выполняли на микроскопе Carl Zeiss Axio Imager A2 (Германия) с планохроматической объектив системой EC Plan Neofluar $100\times$ (NA 1.40), оснащённом автоматизированной системой анализа и документирования кариотипа IKAROS (Carl Zeiss, Германия).

В популяциях оценивали следующие количественные параметры Q гетерохроматиновых областей:

1. Частоты встречаемости Q ГХ на всех семи полиморфных аутосомах (3, 4, 13–15, 21 и 22) и на Y хромосоме;
2. Распределение числа индивидов по количеству Q ГХ (частотная характеристика

полиморфизма);

3. Среднее число Q ГХ на одного человека как ключевой показатель вариабельности гетерохроматина.

Статистическую обработку данных выполняли в пакете SPSS Statistics. Для сравнения средних величин числа Q ГХ в разных группах применяли t критерий Стьюдента, эмпирические распределения проверяли с помощью критерия χ^2 .

Результаты: В соответствии с поставленной задачей нами была проведена сравнительная оценка количества хромосомных Q гетерохроматиновых областей (Q ГОХ) в трёх группах: кыргызские репатрианты (58 чел.), коренное население Алайского высокогорья (65 чел.) и студенты из Северной Индии (60 чел.).

Анализ средних значений числа Q ГХ на одного индивида показал статистически значимые различия между группами. У репатриантов среднее число Q ГХ составило $3,1 \pm 0,9$, тогда как в контрольных популяциях этот показатель был выше: $4,6 \pm 1,0$ у коренных горцев и $4,8 \pm 1,2$ у индийских студентов.



Рисунок 1. Частота Q-гетерохроматина в локусах хромосом в трех популяциях.

Как показано в рисунке 1, во всех изученных выборках хромосомные Q-гетерохроматиновые области (Q-ГХ) были выявлены на всех семи Q-полиморфных аутосомах, на которых потенциально возможно обнаружение Q-гетерохроматина в кариотипе человека. В исследованных группах прослеживаются ранее установленные закономерности распределения Q-ГХ на популяционном уровне, а именно:

- а) Более половины всех Q-ГХ локализируются на аутосомах 3 и 13, тогда как оставшаяся часть относительно равномерно распределена между другими Q-полиморфными хромосомами;

с) Однако относительные частоты Q-ГОХ, выраженные в процентах от общего числа Q-гетерохроматиновых областей, оказались сходными между группами. Это указывает на то, что каждая Q-полиморфная аутосома, вне зависимости от географического происхождения и этнической принадлежности популяции, содержит приблизительно одинаковую долю от общего пула Q-гетерохроматина;

д) При увеличении среднего числа Q-ГХ на одного индивида в популяции наблюдается пропорциональный рост абсолютных частот Q-ГХ на всех Q-полиморфных хромосомах и наоборот — при снижении среднего значения уменьшается и общее количество Q-областей во всех хромосомах. Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимых различиях между группами как по характеру распределения количества Q-ГОХ, так и по их среднему числу.

Наименьшее среднее количество Q-ГХ наблюдается у кыргызских репатриантов ($1,9 \pm 0,123$), тогда как у коренного высокогорного населения Кыргызстана этот показатель составляет $2,78 \pm 0,083$. Максимальные значения зарегистрированы у индийских студентов — $4,12 \pm 0,149$. Все различия между группами достоверны по t-критерию Стьюдента ($p < 0,001$ для всех парных сравнений).

Анализ распределения числа Q-ГХ на одного индивида показал, что у репатриантов преобладают низкие значения (1–3), а максимальное зарегистрированное количество не превышает 4. При этом диапазон вариативности в данной группе существенно уже, чем в остальных: от 0 до 4 против 0–9 у индийцев и 0–6 у коренных кыргызов.

По χ^2 -критерию также установлены достоверные различия в популяционных распределениях:

• между репатриантами и коренными кыргызами ($\chi^2 = 34,7$; $df = 169$; $p = 0,002$),

• между репатриантами и индийцами ($\chi^2 = 115,2$; $df = 155$; $p < 0,001$),

• между коренными кыргызами и индийцами ($\chi^2 = 59,7$; $df = 208$; $p < 0,001$).

Популяция кыргызских репатриантов, длительное время проживавшая в условиях высокогорья, характеризуется не только сниженным средним числом Q-ГОХ, но и ограниченной внутривнутрипопуляционной вариативностью этого параметра. Это может свидетельствовать о

формировании адаптивных изменений в структуре конститутивного гетерохроматина под влиянием экстремальных экологических факторов.

В человеческом виде Q гетерохроматиновые области (Q ГОХ) локализуются лишь на семи аутосомах (3, 4, 13, 14, 15, 21 и 22) и на Y хромосоме. На популяционном уровне доказано, что распределение Q ГХ по этим хромосомам неравномерно: свыше 50 % всех участков сосредоточено на хромосомах 3 и 13, а оставшаяся часть примерно равномерно распределяется по остальным полиморфным аутосомам. Вместе с тем относительный вклад каждой хромосомы в общий пул Q ГХ остаётся стабильным независимо от географического или этнического происхождения популяции.

Количество Q ГХ у отдельных лиц варьирует от 0 до 10, при том что потенциально в кариотипе существует 23 локуса их детекции. Распределение числа Q ГХ в популяции близко к нормальному, а средние значения в различных популяциях колеблются от 1,8 до 4,7 участков. Эти различия устойчиво коррелируют с климатогеографическими условиями места обитания: максимальные средние значения (3,7–4,7) отмечаются у групп, населявших низкие широты, тогда как минимальные (1,8–2,7) характерны для высоких широт и горных районов. Аналогичные закономерности наблюдаются и у лиц, адаптированных к экстремальным условиям: высокогорным альпинистам и работникам нефтедобывающей отрасли Восточной Сибири присущи очень низкие средние числа Q ГХ (1,60 и 1,72 соответственно), что зачастую ниже значений у коренного населения гор и Севера.

До настоящего исследования минимальные средние уровни Q ГХ обнаруживались лишь у аборигенов Восточной Сибири, Памира и Тянь Шаня (2,2 у чукчей и ненцев; 1,8 у ханты, якутов и селькупов; 2,7 и 2,1 у горцев Памира и Тянь Шаня). При этом среди пришлых, но успешно акклиматизировавшихся лиц (альпинисты, нефтяники) значения оказывались ещё ниже, чем у коренного населения высокогорных и полярных районов.

Наше исследование впервые показало значимое снижение числа Q ГХ в популяции, прожившей в экстремально высокогорных условиях всего около ста лет. В отличие от спортсменов и нефтяников, для которых отбор обусловлен профотбором и личным выбором,

кыргызские репатрианты попали в Памир вынужденно, а выжили преимущественно лица с наименьшим содержанием Q ГОХ, что указывает на действие естественного отбора при жестком климатическом стрессе. Широкую изменчивость количества Q ГХ в человеческом геноме можно интерпретировать в рамках гипотезы клеточного терморегулирования (КТР). Согласно этой гипотезе, конститутивный гетерохроматин — наиболее плотная структура вокруг интерфазного ядра — обеспечивает отвод избытка метаболического тепла из ядра в цитоплазму благодаря высокой теплопроводности.

На уровне организма это проявляется в изменении теплообмена тела (Body Heat Conductivity, ВНС), величина которого определяется суммарным числом C и Q ГОХ. Поскольку содержание C ГХ у разных популяций мало варьирует, основным регулятором ВНС выступает количество Q ГОХ: чем их больше, тем выше теплоотдача организма и наоборот. Как именно снижение Q ГХ или связанное с этим уменьшение теплоотдачи способствуют адаптации к высокогорному холоду и гипоксии, пока точно неизвестно. Однако представляется вероятным, что лица с низкой ВНС лучше сохраняют метаболическое тепло в условиях постоянного холода и ограниченных пищевых ресурсов, что повышает их шансы на выживание.

Выводы: Исследования состоит в том, что конститутивный хромосомный гетерохроматин представляет собой не просто «избыточный» генетический материал, а объект положительного отбора, количество которого находится под контролем естественного отбора в зависимости от климатогеографических условий среды.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Tremblay JC, Ainslie PN. Global and country-level estimates of human population at high altitude. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2021; May 4; 118(18): e2102463118. doi: [10.1073/pnas.2102463118](https://doi.org/10.1073/pnas.2102463118).
2. Hancock AM, Witonsky DB, AlkortaAranburu G, et al. Adaptations to Climate-Mediated Selective Pressures in Humans. PLoS Genet. 2011. 7(4): e1001375.
3. Jeong C, Witonsky DB, Basnyat B, et al. Detecting past and ongoing natural selection among ethnically Tibetan women at high altitude in Nepal. PLoS Genet. 2018. 14(9).
4. Bigham AW, Mao X, Mei R., et al. Identifying positive selection candidate loci for high-altitude adaptation in Andean populations. Hum. Genomics. 2009. 4:79-90.
5. Bigham A, Bauchet M, Pinto D, et al. Identifying signatures of natural selection in Tibetan and Andean populations using dense genome scan data. PLoS Genet. 2010. 6:e1001116.
6. Simonson TS, Yang Y, Huff CD, et al. Genetic evidence for high altitude adaptation in Tibet. Science. 2010. 329:72-75.
7. Beall CM. Tibetan and Andean patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. Hum. Biol. 2000. 72: 201-228.
8. Pearson PL. The uniqueness of the human karyotype. In T. Caspersson, & L. Zech (Eds.), Chromosome identification techniques and application in biology and medicine. 1973. (p. 145). New York, London. Academic Press.
9. Pearson PL. Pattern of bands, polymorphism and evolution of primates. In J. J. Yunis (Ed.), Molecular structure of human chromosomes. Acad. Press. 1977.
10. Seuanez H, Fletcher J, Evans H.J, et al. A polymorphic structural rearrangement in the chromosomes of two populations of orangutan. Cytogenet. Cell Genet. 1976. 17: 327-337.

Информация об авторах:

© УЗОКОВ О.Ж.- Международная высшая школа медицины, Кыргызстан, г. Бишкек.
 © АХУНБАЕВ С.М.- Международная высшая школа медицины, Кыргызстан, г. Бишкек.
 © АЛЫМКУЛОВ А.Т.- Международная высшая школа медицины, Кыргызстан, г. Бишкек.

Muallif haqida ma'lumot:

© UZOKOV O.J. - Xalqaro tibbiyot oliy maktabi, Qirg'iziston, Bishkek shahri.
 © AXUNBAYEV S.M. - Xalqaro tibbiyot oliy maktabi, Qirg'iziston, Bishkek shahri.
 © ALIMKULOV A.T. - Xalqaro tibbiyot oliy maktabi, Qirg'iziston, Bishkek shahri.

Information about the authors:

© UZOKOV O.J. - International Higher School of Medicine, Kyrgyzstan, Bishkek.
 © AKHUNBAYEV S.M. - International Higher School of Medicine, Kyrgyzstan, Bishkek.
 © ALIMKULOV A.T. - International Higher School of Medicine, Kyrgyzstan, Bishkek.