



人类群体环境适应性进化研究进展

季林丹^{①②}, 徐进^{②③}, 张亚平^{②④*}

宁波大学医学院生物化学与分子生物学系, 宁波 315211;

中国科学院昆明动物研究所遗传资源与进化国家重点实验室, 昆明 650223;

宁波大学医学院预防医学系, 宁波 315211;

云南大学生物资源保护与利用重点实验室, 昆明 650091

* 联系人, E-mail: zhangyp1@263.net.cn

2011-09-05 收稿, 2011-10-10 接受

国家重点基础研究发展计划(2007CB411600)和中国博士后科学基金(20100481399)资助

摘要 大约 5~10 万年前, 现代人走出非洲并迁移至世界各地繁衍生息. 在这一历史迁徙过程中, 他们面临着各种新环境的生存挑战. 随着群体遗传学信息、环境因素和表型资料等的不断累积, 越来越多的研究发现环境因素在人类的适应性进化中起着至关重要的作用. 本文从自然气候因素、环境中的病原体分布及食物来源等方面对人类的适应性进化进行综述, 并对今后的研究进行展望.

关键词

智人
环境因素
适应性进化
自然选择

现代人的起源一直是极具争议的话题. 根据化石证据、考古遗迹和当今现代人及保存于化石中的古 DNA 的遗传变异等, 科学家已经提出许多解剖学上的现代人(anatomically modern human, AMH), 即智人(*Homo sapiens*)的起源模式. 考古学及遗传学研究提示, 智人大约于 20 万年前起源于非洲^[1-3]. 随后, 大约在 5~10 万年前走出非洲, 并迁徙至世界各地繁衍生息^[4-6]. 在历史迁徙过程中, 自然气候、食物来源及生活方式等生存环境的改变给人类的表型产生选择压力. 因此, 对这些环境因素的广泛适应导致了人类形态的多样性.

人类群体中, 形态学、皮纹学等研究发现不同民族之间的表型存在较大差异^[7,8]; 流行病学和移民学研究也发现不同人群对疾病的易感性有着明显的差异^[9-11]. 大量的遗传学研究发现, 表型和疾病易感性的差异与人类遗传多态性密切相关^[12,13]. 因此, 随着上述研究领域信息的不断累积, 研究者可以从分子进化角度对人类的多种表型和疾病易感性展开研究. 迄今为止, 国内外多个研究小组已经从人体表型、生存环境和生活方式等方面对人类适应性进化进行了

大量的研究^[14-20]. 本文将从自然气候(温度、紫外辐射、日照时间、降水和湿度、空气氧饱和度)、生活环境病原体丰度和食物来源等方面(图 1)概述近期人类群体中环境适应性进化的研究进展、所遇到的问题和应对策略.

1 温度适应性进化

在形态研究领域关于温度适应有 2 个著名法则, 即 Bergmann 法则^[21]和 Allen 法则^[22]. 它们的主要观点为, 在恒温动物中, 同种或近源异种个体之间, 随居住环境气温的降低, 个体的体重将随之增加以利于产热, 而相对体表面积将逐渐减少以降低散热^[21,22]. 这 2 个法则也同样适用于人类群体^[17,23]. 在继 Roberts^[24]的研究后, Katzmarzyk 等人^[17]在对更大样本量的人群进行形态学评估后进一步确认了人体的体重、体重指数(body mass index, BMI)及相对坐高(relative sitting height, RSH; 坐高/身高)与气温呈显著负相关, 而体表面积/体重比率则与气温显著正相关.

除身高、体重等指标外, 外鼻孔的大小、嘴唇的



图1 人类群体环境适应性进化的环境因素示意图

厚薄和凹凸、毛发的分布也被认为与环境温度适应相关^[25]。外鼻孔的主要作用是对进入呼吸道的气体进行过滤、湿润和温度调节。因此，外鼻孔的外扩与炎热气候的散热、内敛与寒冷气候的保温作用相对应。类似地，热带地区居民多为丰厚的凸唇型，而寒冷地区人群多为较薄的正唇或缩唇型。此外，在世界人群中，毛发的形态和分布差异是鉴别人群的重要特征之一。总体而言，寒冷环境下个体的毛发较温暖气候的个体要多。对应于气候条件，头发的形状也可大致分为寒冷气候的直发、中等气候的波浪卷曲发以及炎热气候的紧致螺旋状卷曲发。不同的毛发数量、分布及头发类型有助于躯体的保温或者散热。

2 紫外辐射适应性进化

紫外辐射是指波段在 100~400 nm 之间的太阳辐射，分为 UVA (320~400 nm)、UVB (280~320 nm) 和 UVC (100~280 nm) 3 种^[26]。到达地球表面的紫外辐射中大约有 95% 的 UVA 和 5% 的 UVB，UVC 不能穿过大气层^[26,27]。UVA 和 UVB 均能造成皮肤损伤至皮肤肿瘤、DNA 损伤、叶酸降解及人体免疫抑制；而 UVB 能促进维生素 D₃ 的生成^[28,29]。此外，UVA 与皮肤老化相关，而 UVB 与日晒后皮肤红斑相关^[28]。因此，现有紫外辐射的适应性研究主要集中在 UVA 和 UVB。

人类群体中关于紫外辐射适应性进化研究最多的是肤色和光敏感性营养物质的代谢^[16,26,28]。先前研究发现，肤色与纬度及紫外辐射强度之间存在关联：近赤道肤色较深，随着纬度升高，肤色逐渐变浅^[28]。这种趋势在南北半球均存在，且同纬度时，南半球居

民的肤色较北半球者要深^[28]。对于人群中肤色的差异，进化学上认为是避免紫外辐射伤害和维生素 D₃ 生成需求两者之间权衡的结果^[28]。近赤道常年紫外辐射强，避免辐射伤害为主要需求，因此，他们的肤色总体较深。相反，在高纬度地区 UVB 辐射较弱，需要居民肤色较浅以吸收足够的 UVB 来保证维生素 D₃ 的生成。而纬度介于两者之间的地区 (23°~46°)，居民的肤色也介于前两者之间^[28]。

在分子遗传学上，国内外研究小组也致力于寻找经历自然选择的肤色相关基因。编码黑素皮质素受体 1 的 *MC1R* 是最先报道与肤色及发色相关的基因，并在非洲群体受到较强的功能限制以保证真黑色素的生成^[30]，而在欧洲人群中具有较高的遗传多样性并受到正选择^[30,31]。随后的研究发现，藏族人群中 *MC1R* 和 *P* 基因与其肤色相关^[32]。随着技术的发展，全基因组关联分析也应用于肤色相关基因的研究，并发现了一些新的基因：*TP53BP1* 与深肤色相关的遗传多态性在非洲人群中受到正选择^[33]，*TYRP1*、*MATP*、*TYR* 和 *SLC24A5* 与浅肤色相关的遗传多态性在高加索人群中受到正选择^[33,34]；*SLC24A5*、*TYR*、*SLC45A2* 与南亚人群的肤色相关^[35]；*ASIP* 和 *OCA2* 与全球人群的肤色相关^[34]。

3 日照时间的适应性

日照时间的长短和时相是诱导生物体昼夜及季节节律的主要环境因素^[36]。人体的很多生理及发育过程均存在昼夜及季节节律^[37]。研究发现，人体的昼夜及季节生物节律主要通过褪黑激素通路进行

调控^[38]. 目前, 对人体生物节律基因的进化研究很少. 在对生物钟基因的研究中, Ciarleglio 等人^[39]发现, 这些基因的等位基因频率在全球人群中的分布存在差异, 但是尚不能确定这种差异是否由自然选择造成.

近期, 我们研究小组对褪黑激素通路的疾病易感基因进行了系统的进化分析. 通过对褪黑激素受体基因(*MTNR1A*, *MTNR1B*, *GPR50*, *NQO2*, *RORA* 和 *RORB*)的系统文献检索, 得到 37 个疾病易感性候选 SNP 位点, 其中 21 个与临床表型显著相关. 应用连锁不平衡的 Tagging 技术最后选取 9 个 SNP 进行后续进化分析. 在全球人群中, *MT₂* 褪黑激素受体基因(*MTNR1B*)的 rs4753426 与日照时间显示了最强的关联, T 等位基因频率在全球人群中随着日照时间增长而增加的趋势为临界显著($r = 0.5346$, $P = 0.0733$). 为排除世界人群相对复杂的人群结构混杂效应的影响, 我们在均质的中国人群中对此一关联性进行了验证, 结果提示, rs4753426 与日照时间的关联性在中国人群中更为显著($r = 0.8694$, $P = 0.0002$). 因此, 该遗传多态性可能在全球及中国人群中均经历了日照时间的自然选择作用^[40].

4 降水的适应性

降水也是重要的环境因素之一. 全球降水的分布受地理纬度、大气环流、海陆位置等因素的影响. 此外, 在纵向地理位置上, 不同海拔的降水也呈现不同的变化^[41]. 因此, 降水量的时空分布变化, 将对生态系统、社会生产和人类的生活产生重要影响^[41-45]. 但是目前直接对降水本身的适应性研究相对较少, 而主要是与温度等其他环境因素共同分析. 现有的研究主要集中在湿热环境中人体外观形态(如非洲的俾格米人)、生理特征(如非洲居民的高血压)等.

非洲、东南亚和南美热带雨林中均存在体型矮小的采集狩猎型社会人群^[42]. 对此种体型的适应性选择解释较多, 其中对热带雨林高温、潮湿环境的适应就是其中一种^[42,46]. 同样, 非洲炎热、潮湿的气候中居民通过大量排汗来降温, 这使得水盐平衡至关重要^[43-45]. 除水盐平衡外, 大量出汗也导致夜间血容量不足, 从而导致动脉张力和心肌收缩的增强^[47]. 在走出非洲并定居于世界各地的过程中, 环境温度逐渐降低, 人体的需求从散热转为保暖, 水盐亲和力及动脉、心肌收缩性的选择压力放松. 原先适应于古

代非洲炎热、潮湿气候的表型反而成了高血压的易感性状. 目前已有 3 个研究小组分别证实了血压调控基因 *AGT*, *CYP3A5* 和 *GNB3* 受到自然选择作用^[18,19,48], 其中 *GNB3* 基因的 825T 等位基因频率与环境降水量显著相关^[19].

5 低压性缺氧的适应性

低压性缺氧适应一直是人类生理学研究的热门领域, 它的研究成果不仅有利于运动医学的发展, 也为临床上存在慢性缺氧的重症肺部疾病患者的治疗提供信息^[49]. 目前, 对低压性缺氧适应的研究涉及缺氧应答^[50-56]、能量代谢^[57]、运动能力^[58,59]、孕产过程中母婴健康^[60]、心肺功能^[61,62]和高山病^[63,64]等, 其中以缺氧应答研究为主.

世代居住于高海拔的人群中, 主要存在 3 种缺氧适应模式, 即藏族模式(低血红蛋白伴动脉低氧血症)、安第斯山模式(红细胞增多伴动脉低氧血症)及埃塞俄比亚模式(血红蛋白浓度和动脉氧饱和度均处于海平面正常水平)^[65]. 除血氧含量外, 他们在能量代谢、呼吸等生理学方面也存在较大差异^[66,67]. 迄今为止, 虽然研究提示上述生理学特征在不同人群具有不同的遗传力, 但是 3 者之间具体的遗传机制尚未被清楚阐明^[66].

近期藏族人群的一系列全基因扫描数据和安第斯山脉人群的候选基因扫描提示了一些缺氧适应机制的信息. 几个研究小组均独立发现, *EPAS1* 和 *EGLN1* 在藏族的缺氧适应中起着重要作用^[50-54]并且 *EPAS1* 和 *EGLN1* 基因的遗传多态性与血红蛋白含量显著相关^[52-54]. 上述研究提示, 缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)通路在藏族人群的缺氧适应中起着重要作用. 另一方面, 对安第斯山脉高原居民的研究提示, HIF 通路的 *EGLN1* 基因^[55], *ENDRA*, *PRKAA1* 和 *NOS2A* 基因^[56]对该人群的缺氧适应性具有重要作用. 因此, HIF 通路可能在不同人群的缺氧适应中均起着重要作用.

6 环境病原体的适应性

研究发现, 全球气温、湿度等环境因素的差异导致各地的病原体分布以及丰度都存在差异^[68,69]. 不同人群传染性疾病的发病率也存在较大的差异^[70-72]. 因此, 环境中的病原体类型及丰度可能对人类的遗传多态性构成了选择压力.

为了检验这一假设,国内外研究小组进行了相关研究。Prugnolle 等人^[73]对全球 61 个人群的 HLA I 型抗原基因的遗传多样性与居住环境中的病原体丰度进行了关联研究,结果验证了在 HLA I 型抗原基因(尤其是 *HLA-B* 基因)存在病原体驱使的平衡选择(pathogen-driven balancing selection, PDBS),即环境病原体丰度越大,HLA I 型抗原基因(尤其是 *HLA-B* 基因)的遗传多样性也越大。此外,Fumagalli 等人^[74]研究发现,*CD55*, *CD151* 和 *SLC14A1* 等血型抗原基因也经历了病原体的平衡选择。随后,Fumagalli 等人^[75]进一步对 91 个白介素/白介素受体基因的病原体-遗传多态性的系统分析也发现 *IL7R* 和 *IL18RAP* 等基因经历了平衡选择,且环境中的寄生虫为主要的选择压力。除抗原基因外,与革兰阴性菌感染及感染性休克相关的 *TLR4* 基因的 Asp299Gly 位点对疟疾感染具有保护作用,因此在非洲人群中具有较高频率^[76]。

7 食物来源的适应性

食物来源是人类生活中的重要环境因素之一。自从人类从采集狩猎型社会逐渐过渡为农耕社会,人类的饮食组成发生了极大的变化,牛奶及其他乳制品、麦类等开始出现在人们的食物中^[77]。饮食的变化给人类的生理和遗传组成产生很大的选择压力。为了检验这一假设,很多研究组已经开始了相关研究。其中,乳制品和淀粉等食物的代谢研究较为深入^[14,15,78]。

人类与其他哺乳类动物一样,在哺乳期主要靠母乳喂养,断奶后乳糖代谢能力也随之下降,仅少数人群在成年之后仍能代谢乳糖(乳糖耐受)。自农业革命和畜牧业开展之后,牛奶及其他乳制品才逐渐成为人们饮食的重要组成部分^[79]。但是由于肠道内缺乏乳糖酶(lactase-phlorizin hydrolase, LPH),或者该酶的活性不足将导致乳糖不耐受^[78]。流行病学调查发现世界范围内乳糖耐受人人群与食用牛奶及乳制品的地域分布一致^[15,78]。因此,乳制品的食用可能对人类的遗传产生了选择作用。遗传学证据表明,由于相似动物驯养历史和成人乳制品食用习惯,欧洲和非洲人群编码 LPH 的 *LCT* 基因发生了趋同进化(C/T-13910 与欧洲人群有关, G/C-14010, T/G-13915 和 C/G-13907 与非洲人群有关)^[15]。重测序研究在 *LCT* 基因上游的区间也发现了与非洲人群的乳糖耐受相关的更多遗传变异位点^[80,81]。

此外,农业社会和干燥环境中的采集-狩猎社会

的淀粉消耗量较大,而热带雨林及北极圈附近的采集-狩猎人群和部分农牧人群的淀粉消耗量较少^[82-84]。这种饮食模式的差异也可能对水解淀粉的淀粉酶编码基因(*AMY1*)产生选择压力^[85]。研究者检验了不同人群 *AMY1* 基因的拷贝数变异(copy number variation, CNV),发现该基因的拷贝数与唾液淀粉酶的蛋白水平呈正相关,并且高淀粉食用量的人群中 *AMY1* 基因的平均拷贝数也高于淀粉消耗量低的人群^[14]。

除乳制品和淀粉外,随着工业的迅速发展,高糖、高脂等高能量饮食组成已较为常见。研究认为,当前的饮食组成与适应古时饮食条件的遗传组成失调,从而导致了糖尿病、高血压等代谢性疾病的高发^[77]。其中,较为有名的是“节俭基因假说”(the thrifty gene hypothesis)。该假说是由 Neel^[86]在 1962 年提出与建立的,其主要内容是节俭基因能在食物富足期帮助尽量储存能量以备饥荒,同时能在饥荒时尽量较少能耗。因此,节俭基因在采集-狩猎型社会和农业社会初期食物贫瘠的时候,有利于人类的生存和种族繁衍。但是随着社会经济的发展,食物的富余以及生活方式的改变,这些曾经有利的基因反而成了肥胖和 II 型糖尿病等代谢性疾病的易感基因^[77,87]。

8 存在的问题

近些年来,随着科技的发展及考古学、形态学、物候学、遗传学等知识的累积,研究人员对人类适应性进化领域进行了大量的研究,揭示了很多适应性进化的机理,并对人类的进化历史有了更深入的了解。但是,目前的研究存在着如下局限:

(1) 目前的人群适应性进化研究主要集中在形态学和生理学方面,未进一步结合遗传学进行深入分析;很多学说仍处于假设阶段,缺乏深入验证;因此,处于知其然而不知其所以然的困境。

(2) 在当前的环境适应性研究中,作为选择压力的环境因素往往泛泛而谈,未做具体量化的分析。在这一点上,已有部分学者开始尝试改进,如 Fumagalli 等人^[74,75]在分析免疫相关基因的选择压力时系统采集了人群居住地的病原体种类信息,为免疫基因的选择压力提供了具体的信息。但是,他们未能同时考虑到不同病原体的丰度及毒力信息,因此在今后的研究中需要进一步加强。

(3) 各个环境因素之间经常存在交互作用,构成一个完整的生态环境。在目前的研究中,尚未尝试对

环境因素之间的关联进行细致分析. 因此, 研究结果可能由于其他因素的混杂作用而存在偏倚.

(5) 由于实验技术的限制, 目前的研究多为候选基因法, 仅对假设的可能基因或通路进行筛选. 因此, 在“有偏假设”下, 可能遗漏了很多真实的信号. 随着技术的发展, 已有研究小组对相关表型进行无偏的全基因组进化分析, 发现了很多经历自然选择的信号, 为人类的进化历史提供了更多的信息.

9 展望

随着技术的发展, 人类群体的环境适应性进化

研究正迅速开展. 从之前的物种间比较基因组分析到现在的群体遗传多态性分析, 从候选基因法到全基因组分析, 研究数据正以海量的速度累积. 目前, 国内外研究组已经从气候环境、饮食习惯、生活方式、社会交流模式等角度对人类外观形态、生理功能和心理应答等方面的适应性进行了分析. 因此, 可以预期, 在不久的将来, 人类适应性进化领域的研究结果将使我们人类的进化历史有了更深入的了解. 同时, 上述信息也将为今后的气候变迁应对策略的制定提供参考信息, 以期更积极地应对各种潜在的环境问题.

参考文献

- 1 Relethford J H. Genetic evidence and the modern human origins debate. *Heredity*, 2008, 100: 555–563
- 2 McEvoy B P, Powell J E, Goddard M E, et al. Human population dispersal “Out of Africa” estimated from linkage disequilibrium and allele frequencies of SNPs. *Genome Res*, 2011, 21: 821–829
- 3 Tattersall I. Human origins: Out of Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 16018–16021
- 4 Stoneking M. Human origins. The molecular perspective. *EMBO Rep*, 2008, 9(Suppl 1): S46–S50
- 5 Mellars P. A new radiocarbon revolution and the dispersal of modern humans in Eurasia. *Nature*, 2006, 439: 931–935
- 6 Stanyon R, Sazzini M, Luiselli D. Timing the first human migration into eastern Asia. *J Biol*, 2009, 8: 18
- 7 Campbell M C, Tishkoff S A. The evolution of human genetic and phenotypic variation in Africa. *Curr Biol*, 2010, 20: R166–R173
- 8 Novembre J, Di Rienzo A. Spatial patterns of variation due to natural selection in humans. *Nat Rev Genet*, 2009, 10: 745–755
- 9 Abramson O, Durant M, Mow W, et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr*, 2010, 157: 233–239
- 10 Banks J, Muriel A, Smith J P. Disease prevalence, disease incidence, and mortality in the United States and in England. *Demography*, 2010, 47(Suppl): S211–S231
- 11 Roger V L, Go A S, Lloyd-Jones D M, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 2011, 123: e46–e215
- 12 Altshuler D, Daly M J, Lander E S. Genetic mapping in human disease. *Science*, 2008, 322: 881–888
- 13 Frazer K A, Murray S S, Schork N J, et al. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet*, 2009, 10: 241–251
- 14 Perry G H, Dominy N J, Claw K G, et al. Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nat Genet*, 2007, 39: 1256–1260
- 15 Tishkoff S A, Reed F A, Ranciaro A, et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet*, 2007, 39: 31–40
- 16 Jablonski N G. The evolution of human skin and skin color. *Annu Rev Anthropol*, 2004, 33: 585–623
- 17 Katzmarzyk P T, Leonard W R. Climatic influences on human body size and proportions: Ecological adaptations and secular trends. *Am J Phys Anthropol*, 1998, 106: 483–503
- 18 Thompson E E, Kuttub-Boulos H, Witonsky D, et al. CYP3A variation and the evolution of salt-sensitivity variants. *Am J Hum Genet*, 2004, 75: 1059–1069
- 19 Young J H, Chang Y P, Kim J D, et al. Differential susceptibility to hypertension is due to selection during the out-of-Africa expansion. *PLoS Genet*, 2005, 1: e82
- 20 Storz J F. Genes for high altitudes. *Science*, 2010, 329: 40–41
- 21 Bergmann C. Über die Verhältnisse der Wärmeökonomie der Thiere zu ihrer Grösse. *Göttinger Stud*, 1847, 3: 595–708
- 22 Allen J A. The influence of physical conditions in the genesis of species. *Rad Rev*, 1877, 1: 108–140
- 23 Ruff C B. Morphological adaptation to climate in modern and fossil hominids. *Am J Phys Anthropol*, 1994, 37: 65–107
- 24 Roberts D F. *Climate and Human Variability*. Reading, MA: Addison-Wesley Pub Co, 1973

- 25 Johnson E F, McClure J, Herron P, et al. Anatomical variation, human diversity, and environmental adaptation. *J Natl Med Assoc*, 1993, 85: 337–338
- 26 Jablonski N G, Chaplin G. The evolution of human skin coloration. *J Hum Evol*, 2000, 39: 57–106
- 27 IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Solar and ultraviolet radiation. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 1992, 55: 1–316
- 28 Jablonski N G, Chaplin G. Human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(Suppl 2): 8962–8968
- 29 Gallagher R P, Lee T K, Bajdik C D, et al. Ultraviolet radiation. *Chronic Dis Can*, 2010, 29(Suppl 1): 51–68
- 30 Harding R M, Healy E, Ray A J, et al. Evidence for variable selective pressures at MC1R. *Am J Hum Genet*, 2000, 66: 1351–1361
- 31 Savage S A, Gerstenblith M R, Goldstein A M, et al. Nucleotide diversity and population differentiation of the melanocortin 1 receptor gene, MC1R. *BMC Genet*, 2008, 9: 31
- 32 Akey J M, Wang H, Xiong M, et al. Interaction between the melanocortin-1 receptor and *P* genes contributes to inter-individual variation in skin pigmentation phenotypes in a Tibetan population. *Hum Genet*, 2001, 108: 516–520
- 33 Izagirre N, Garcia I, Junquera C, et al. A scan for signatures of positive selection in candidate loci for skin pigmentation in humans. *Mol Biol Evol*, 2006, 23: 1697–1706
- 34 Norton H L, Kittles R A, Parra E, et al. Genetic evidence for the convergent evolution of light skin in Europeans and East Asians. *Mol Biol Evol*, 2007, 24: 710–722
- 35 Stokowski R P, Pant P V, Dadd T, et al. A genomewide association study of skin pigmentation in a South Asian population. *Am J Hum Genet*, 2007, 81: 1119–1132
- 36 Randall W. Sunshine rhythms, a possible Zeitgeber for multiphasic biological rhythms during a year. *Biol Rhythm Res*, 1970, 1: 389–404
- 37 Dunlap J, Loros J, DeCoursey P. *Chronobiology: Biological Timekeeping*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 2004
- 38 Reiter R J, Tan D X, Fuentes-Broto L. Melatonin: A multitasking molecule. *Prog Brain Res*, 2010, 181: 127–151
- 39 Ciarleglio C M, Ryckman K K, Servick S V, et al. Genetic differences in human circadian clock genes among worldwide populations. *J Biol Rhythms*, 2008, 23: 330–340
- 40 Ji L D, Xu J, Wu D D, et al. Association of disease-predisposition polymorphisms of the melatonin receptors and sunshine duration in the global human populations. *J Pineal Res*, 2010, 48: 133–141
- 41 Brunsdon C, McClatchey J, Unwin D J. Spatial variations in the average rainfall-altitude relationship in Great Britain: An approach using geographically weighted regression. *Int J Climatol*, 2001, 21: 455–466
- 42 Perry G H, Dominy N J. Evolution of the human pygmy phenotype. *Trends Ecol Evol*, 2009, 24: 218–225
- 43 Denton D, Weisinger R, Mundy N I, et al. The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nat Med*, 1995, 1: 1009–1016
- 44 Ladell W S S. Terrestrial animals in humid heat: Man. *Handbook of Physiology*, Section, 1964, 4: 625–659
- 45 Newman R W. Why man is such a sweaty and thirsty naked animal: A speculative review. *Hum Biol*, 1970, 42: 12–27
- 46 Cavalli-Sforza L L. African pygmies. In: Cavalli-Sforza L L, ed. *African Pygmies: An Evaluation of the State of Research*. Orlando: Academic Press, 1986
- 47 Sawka M N, Montain S J, Latzka W A. Hydration effects on thermoregulation and performance in the heat. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2001, 128: 679–690
- 48 Nakajima T, Wooding S, Sakagami T, et al. Natural selection and population history in the human angiotensinogen gene (*AGT*): 736 complete *AGT* sequences in chromosomes from around the world. *Am J Hum Genet*, 2004, 74: 898–916
- 49 Martin D, Windsor J. From mountain to bedside: Understanding the clinical relevance of human acclimatisation to high-altitude hypoxia. *Postgrad Med J*, 2008, 84: 622–627
- 50 Xu S, Li S, Yang Y, et al. A genome-wide search for signals of high-altitude adaptation in Tibetans. *Mol Biol Evol*, 2011, 28: 1003–1011
- 51 Peng Y, Yang Z, Zhang H, et al. Genetic variations in Tibetan populations and high-altitude adaptation at the Himalayas. *Mol Biol Evol*, 2011, 28: 1075–1081
- 52 Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science*, 2010, 329: 75–78
- 53 Simonson T S, Yang Y, Huff C D, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science*, 2010, 329: 72–75
- 54 Beall C M, Cavalleri G L, Deng L, et al. Natural selection on *EPAS1* (*HIF2alpha*) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 11459–11464
- 55 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
- 56 Bigham A W, Mao X, Mei R, et al. Identifying positive selection candidate loci for high-altitude adaptation in Andean populations. *Hum Genomics*, 2009, 4: 79–90

- 57 Huicho L, Xing G, Qualls C, et al. Abnormal energy regulation in early life: Childhood gene expression may predict subsequent chronic mountain sickness. *BMC Pediatr*, 2008, 8: 47
- 58 Brutsaert T D. Do high-altitude natives have enhanced exercise performance at altitude? *Appl Physiol Nutr Metab*, 2008, 33: 582–592
- 59 Lundby C, Calbet J A, Robach P. The response of human skeletal muscle tissue to hypoxia. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66: 3615–3623
- 60 Moore L G, Shriver M, Bemis L, et al. Maternal adaptation to high-altitude pregnancy: An experiment of nature—a review. *Placenta*, 2004, 25(Suppl A): S60–S71
- 61 Tripathy V, Gupta R. Blood pressure variation among Tibetans at different altitudes. *Ann Hum Biol*, 2007, 34: 470–483
- 62 Niermeyer S. Cardiopulmonary transition in the high altitude infant. *High Alt Med Biol*, 2003, 4: 225–239
- 63 Leon-Velarde F, Villafuerte F C, Richalet J P. Chronic mountain sickness and the heart. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 52: 540–549
- 64 Palmer B F. Physiology and pathophysiology with ascent to altitude. *Am J Med Sci*, 2010, 340: 69–77
- 65 Beall C M, Decker M J, Brittenham G M, et al. An Ethiopian pattern of human adaptation to high-altitude hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 17215–17218
- 66 Beall C M. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(Suppl 1): 8655–8660
- 67 Xing G, Qualls C, Huicho L, et al. Adaptation and mal-adaptation to ambient hypoxia: Andean, Ethiopian and Himalayan patterns. *PLoS One*, 2008, 3: e2342
- 68 Khasnis A A, Nettleman M D. Global warming and infectious disease. *Arch Med Res*, 2005, 36: 689–696
- 69 McMichael A J, Woodruff R E, Hales S. Climate change and human health: Present and future risks. *Lancet*, 2006, 367: 859–869
- 70 Bohl D D, Katz K A, Bernstein K, et al. Prevalence and correlates of herpes simplex virus type-2 infection among men who have sex with men, san francisco, 2008. *Sex Transm Dis*, 2011, 38: 617–621
- 71 Loftus E V Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 2004, 126: 1504–1517
- 72 Silverberg M J, Jacobson L P, French A L, et al. Age and racial/ethnic differences in the prevalence of reported symptoms in human immunodeficiency virus-infected persons on antiretroviral therapy. *J Pain Symptom Manage*, 2009, 38: 197–207
- 73 Prugnolle F, Manica A, Charpentier M, et al. Pathogen-driven selection and worldwide HLA class I diversity. *Curr Biol*, 2005, 15: 1022–1027
- 74 Fumagalli M, Cagliani R, Pozzoli U, et al. Widespread balancing selection and pathogen-driven selection at blood group antigen genes. *Genome Res*, 2009, 19: 199–212
- 75 Fumagalli M, Pozzoli U, Cagliani R, et al. Parasites represent a major selective force for interleukin genes and shape the genetic predisposition to autoimmune conditions. *J Exp Med*, 2009, 206: 1395–1408
- 76 Ferwerda B, McCall M B, Alonso S, et al. TLR4 polymorphisms, infectious diseases, and evolutionary pressure during migration of modern humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 16645–16650
- 77 Cordain L, Eaton S B, Sebastian A, et al. Origins and evolution of the Western diet: Health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81: 341–354
- 78 Swallow D M. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet*, 2003, 37: 197–219
- 79 Copley M S, Berstan R, Dudd S N, et al. Direct chemical evidence for widespread dairying in prehistoric Britain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 1524–1529
- 80 Torniainen S, Parker M I, Holmberg V, et al. Screening of variants for lactase persistence/non-persistence in populations from South Africa and Ghana. *BMC Genet*, 2009, 10: 31
- 81 Ingram C J, Raga T O, Tarekegn A, et al. Multiple rare variants as a cause of a common phenotype: Several different lactase persistence associated alleles in a single ethnic group. *J Mol Evol*, 2009, 69: 579–588
- 82 Draper H. The aboriginal Eskimo diet in modern perspective. *Am Anthropol*, 1977, 79: 309–316
- 83 Hart T B, Hart J A. The ecological basis of hunter-gatherer subsistence in African rain forests: The Mbuti of eastern Zaire. *Hum Ecol*, 1986, 14: 29–55
- 84 Tokarev S A. The yakuts. In: Levin M, Potapov L, eds. *Peoples of Siberia*. Chicago: University of Chicago Press, 1964. 243–304
- 85 Lebenthal E. Role of salivary amylase in gastric and intestinal digestion of starch. *Dig Dis Sci*, 1987, 32: 1155–1157
- 86 Neel J V. Diabetes mellitus: A “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet*, 1962, 14: 353–362
- 87 Hales C N, Barker D J. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*, 2001, 60: 5–20

Environmental adaptation studies in human populations

Ji LinDan^{1,2}, XU Jin^{2,3} & ZHANG YaPing^{2,4*}

¹ Institute of Biochemistry and Molecular Biology, School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

² State Key Laboratory of Genetic Resources and Evolution, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China;

³ Institute of Public Health, School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

⁴ Laboratory for Conservation and Utilization of Bio-resource, Yunnan University, Kunming 650091, China

Archaeological and genetic evidence suggests that anatomically modern humans migrated out of Africa about 50000–100000 years ago and then spread to the rest of world. During this period, they encountered multiple environmental challenges. Progress in the study of human population genetics, along with environmental and phenotypic information, has allowed the identification of many excellent examples of human environmental adaptation. The aim of this review is to provide a brief overview of the advances made by human environmental adaptation studies, especially in relation to climate change, pathogens, and food sources, as well as to outline future research directions.

***Homo sapiens*, environmental factors, adaptive evolution, natural selection**

doi: 10.1360/972011-1753