
С. А. БОРИНСКАЯ

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ПРИРОДНОЙ И АНТРОПОГЕННОЙ СРЕДЫ НА ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЧЕЛОВЕКА

Введение

Роль наследственных изменений в адаптации популяций человека к различным природным условиям рассмотрена во многих работах (Cavalli-Sforza *et al.* 1994; Алексеева 1998). Антропогенные преобразования среды, происходившие по мере развития человеческих обществ и появления новых технологий, значительно повлиявших на условия жизни, также требуют адаптации популяций на генетическом уровне. Генетическая адаптация к факторам внешней среды (как природной, так и социокультурной) может происходить как за счет появления и распространения новых мутаций, так и за счет изменения частот аллелей, присутствовавших ранее в генофонде популяции.

Взаимодействие генетических и хозяйственно-культурных факторов обычно иллюстрируется немногими общеизвестными примерами. К ним относится способность переваривать молочный сахар, лактозу. Лактоза расщепляется кишечным ферментом лактазой, которая высокоактивна у детей в период грудного вскармливания. У многих народов активность этого фермента значительно снижается у индивидов начиная с 5–7-летнего возраста. Однако у представителей европейских и некоторых других народов фермент остается активным и у взрослых. Это обусловлено мутацией, влияющей на регуляцию активности гена лактазы *LAC* (Enattah *et al.* 2002). Частота этой мутации, приводящей к фенотипу персистенции лактазы *LAC*P* (lactase persistence), высока у народов с развитым молочным животноводством и высоким уровнем потребления молока (Durham 1991; Beja-Pereira *et al.* 2003).

Другим общеизвестным примером связи частоты наследственного признака с хозяйственно-культурным типом общества является распространение серповидноклеточной анемии (мутация в гене гемоглобина) в зонах, эндемичных по малярии (см. обзоры в: Durham 1991; Cavalli-Sforza *et al.* 1994). Релаксацию давления естественного отбора в обществах с производящим хозяйством иллюстрирует возрастание в них нарушений цветового зрения по сравнению с обществами охотников-собирателей.

Можно полагать, что по мере развития цивилизации, появления земледелия, оседлого образа жизни, возрастания плотности населения и других изменений обществ адаптация к этим изменениям произошла не только на уровне развития технологии и культуры, но и на генетическом уровне.

Экспериментально установить генетические характеристики представителей ушедших в прошлое культур пока невозможно. Хотя в настоящее время технически доступно исследование ДНК, полученной из древних костных останков (возрастом до нескольких десятков тысяч лет [Hofreiter *et al.* 2001]), эти исследования очень дороги и чрезвычайно сложны. Однако накопленные данные о генетическом разнообразии современных народов, проживающих в разных климатических зонах и находящихся на различных ступенях социальной эволюции, позволяют сравнить генетические характеристики обществ, различающихся по многим параметрам, и на основе такого исследования попытаться выявить факторы среды, требующие генетической адаптации популяций, определить гены, вовлеченные в этот процесс.

В данной статье рассмотрены генетические различия популяций человека, связанные с факторами внешней среды. Предложен подход к выявлению хозяйственно-культурных и социальных факторов, связанных с генетическими характеристиками популяций. В заключении приведена сводка факторов среды (включая антропогенные факторы), взаимосвязанных с генетическими характеристиками популяций.

Генетическая изменчивость популяций человека

Генетические характеристики народов зависят от их истории и образа жизни. Каждая популяция характеризуется своим набором

аллелей (некоторые аллели могут быть уникальны для этнической группы или расы) и соотношением их популяционных частот. Генетические различия возникают в изолированных популяциях, не обменивающихся потоками генов (то есть не смешивающихся из-за географических, лингвистических или религиозных барьеров), за счет случайных изменений частот аллелей, а также за счет процессов позитивного и негативного естественного отбора.

Процесс случайного изменения частот аллелей (генетический дрейф) без действия каких-либо других факторов обычно не приводит к значительным изменениям генетических характеристик популяции. Значительные изменения частот аллелей могут возникать при сокращении численности популяции или отселении небольшой группы, которая дает начало новой популяции (эффект «бутылочного горлышка» или «эффект основателя»). С «эффектом основателя» связывают повышенную частоту болезнетворных мутаций в некоторых этнических группах. Значительные генетические изменения возникают в результате отбора, действующего на популяции человека.

Всякий новый вариант гена (аллель) возник когда-то в результате мутации, того или иного изменения последовательности нуклеотидов. Мутации постоянно появляются в ДНК, и человек не отличается в этом отношении от других видов. По современным представлениям, большинство мутаций нейтральны, то есть никак не сказываются на жизнеспособности своих носителей. К адаптивным относится лишь небольшая часть генетических изменений, и адаптивная ценность тех или иных аллелей может существенно варьировать в зависимости от условий среды.

Все люди обладают общими генетическими характеристиками и несут мутации, накопленные в процессе антропогенеза, – мутации генов, которые «делают нас людьми» (Gibbons 1998; Ebersberger *et al.* 2002). Однако процесс накопления генетических изменений продолжался и после формирования человека как вида и привел к тому, что различные этнические или географические группы отличаются друг от друга по спектру мутаций (аллелей) и/или по частотам тех или иных аллелей. Часть этих различий связана с адаптацией популяций человека к различным факторам среды, включая и те условия жизни, которые возникли в результате

развития цивилизации. Именно эти генетические различия между популяциями человека будут рассмотрены в следующем разделе.

Генетическая адаптация к типам питания

Очевидно, что пищевые традиции народа и генетические факторы взаимодействуют. Употребление тех или иных видов пищи становится возможным лишь при наличии определенных генетических предпосылок (как в упомянутом выше случае, когда наличие мутации в гене лактазы сделало возможным употребление молока не только детьми, но и взрослыми). Впоследствии ставшая традиционной диета действует как фактор отбора, приводя к изменению частот аллелей и распространению в популяции тех генетических вариантов, которые наиболее адаптивны при данной диете. В частности, частота мутации в гене лактазы наиболее высока в том регионе Европы, в котором наиболее интенсивно велось молочное животноводство (Beja-Pereira *et al.* 2003).

Отсутствие фермента трегалазы, расщепляющей трегалозу (углевод грибов), видимо, является причиной того, что некоторые северные народы не употребляют грибы в пищу (McNair *et al.* 1972), так как в отсутствие этого фермента употребление грибов приводит к расстройству пищеварения (Arola *et al.* 1999).

У эскимосов при традиционном питании норма потребления мяса составляет до 2 кг в день (Козлов 2002). переваривание такого количества мяса возможно при сочетании определенных культурных (кулинарных) традиций, микрофлоры определенного типа и наследственных физиологических особенностей пищеварения (Там же). Генетические детерминанты этих особенностей пока неизвестны.

Описана генетическая особенность, распространенная у жителей Эфиопии и Саудовской Аравии. Значительная часть этих популяций (20–30 %) способна быстро метаболизировать некоторые пищевые вещества и лекарства, в частности амитриптилин, благодаря наличию у них двух или более копий гена цитохрома P4502D. Цитохромы этой группы отвечают за метаболизм определенных веществ, поступающих с пищей. У народов других регионов удвоение гена цитохрома встречается с частотой не более 3–5 % и распространены неактивные варианты гена (от 2–7 % – у жителей Европы, до 30 % – в Китае). Предполагают, что увеличение числа

копий гена в Эфиопии связано с особенностями диеты (возможно, употреблением в пищу больших количеств съедобного растения теф, составляющего до 60 % продуктов питания эфиопов) (Sachse *et al.* 1997; Aklillu *et al.* 1996).

Взаимодействие генетических, культурных и природных факторов можно проиллюстрировать на примере исследования риска развития гепатоцеллюлярной карциномы в Судане (Omer *et al.* 2001). Гепатоцеллюлярная карцинома – один из широко распространенных во всем мире видов рака. Показано, что фактором риска рака в Судане является потребление орехового масла (пищевой фактор), причем риск этот значителен для регионов с высокой влажностью (климатический фактор), где при хранении орехов высока вероятность их контаминации афлотоксинами. Заболевают раком преимущественно индивиды с низкой активностью одного из ферментов метаболизма ксенобиотиков – глутатион-метионин трансферазы, кодируемой геном GSTM1 (генетический фактор).

«Экономичные» гены и болезни цивилизации

Диабет, ожирение, гипертония, атеросклероз и другие широко распространенные в высокоразвитых обществах болезни связаны с избыточным потреблением углеводов, жиров, соли и недостаточной физической активностью. При этом существует генетическая предрасположенность к развитию этих заболеваний. Некоторые генетические особенности повышают риск развития диабета или атеросклероза. Для ряда генов показано, что генетическими факторами риска таких заболеваний являются исходные, предковые аллели, тогда как производные аллели, эволюционно более молодые, могут проявлять протективное действие (Corbo, Scacchi 1999; Sharma 1998). Это соответствует гипотезе об «экономичном» («thrifty») генотипе (Neel 1998). Гипотеза основана на предположении, что человек генетически адаптирован к образу жизни охотника-собирателя (кем он, собственно, и был на протяжении сотен тысяч лет своей эволюции). В условиях низкохолестериновой, низкоуглеводной, низкокалорийной и бессолевой диеты, сочетавшейся с высокой физической активностью, выгодны были «экономичные» гены, обеспечивавшие эффективное поглощение и утилизацию этих питательных веществ. «Экономичные» аллели, бывшие адап-

тивными в прошлом, стали факторами риска «болезней цивилизации» при переходе к современным условиям жизни. В модернизированных обществах частота этих аллелей снизилась, и они уступили место эволюционно более молодым аллелям-«транжирам» (Sharma 1998). Рассмотрим более подробно возможные факторы изменения частот «экономичных» аллелей в популяции.

Ген аполипопротеина Е (*APOE*) участвует в регуляции уровня холестерина крови. Один из его аллелей, называемый *APOE*ε4*, ассоциирован с повышенным уровнем холестерина и рассматривается как «экономичный» (Mahley, Rall 2000; Corbo, Scacchi 1999). Этот аллель *APOE*ε4* является фактором риска болезни Альцгеймера и сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Европы и евроамериканцев. Однако у племен суб-Сахарской Африки этот аллель не является фактором риска и не ассоциирован с высоким уровнем холестерина. У афроамериканцев ассоциация наблюдается, однако более слабая, чем у евроамериканцев (см. обзор в: Corbo, Scacchi, 1999). Это свидетельствует о разном проявлении одного и того же аллеля в различных условиях среды и на различном генетическом фоне. Частоты аллеля *APOE*ε4* варьируют от 5–15 % у большинства европейских народов до 40 % – у автохтонных народов Африки, Австралии и Америки (Geders *et al.* 1996; Corbo, Scacchi, 1999, Jaramillo-Correa *et al.* 2001). Можно полагать, что *APOE*ε4*, являющийся более древним, предковым аллелем, был вытеснен в популяциях с производящим хозяйством более молодыми производными от него аллелями *APOE*ε3* (ассоциированным со средним уровнем холестерина) и *APOE*ε2* (ассоциированным с низким уровнем холестерина). При этом маловероятно, что болезнь Альцгеймера или сердечно-сосудистые заболевания были факторами отбора, так как эти заболевания проявляются в пострепродуктивный период (Corbo, Scacchi 1999). Вероятно, какой-либо другой признак, ассоциированный с этими аллелями и повышающий выживаемость в дорепродуктивный период, опосредовал действие естественного отбора.

Сходные наблюдения относятся к аллелю гена ангиотензиногена *AGT*. Ген *AGT* участвует в регуляции солевого обмена. «Экономичный» аллель гена ангиотензиногена *AGT*235T* ассоциирован с эссенциальной гипертензией (Sharma 1998). Возможная роль «эко-

номичных» аллелей в адаптации к земледелию рассмотрена в обзоре (Kagawa *et al.* 2002).

Генетика устойчивости к инфекционным заболеваниям

Наиболее известным примером устойчивости к инфекциям является распространение наследственной болезни крови серповидноклеточной анемии в зоне распространения малярии. Серповидноклеточная анемия вызывается мутацией в гене гемоглобина, приводящей к нарушению его функций. Форма эритроцитов у больных напоминает серп, из-за чего болезнь получила свое название. Носители мутации более устойчивы к малярии. В зонах распространения малярии наиболее адаптивно гетерозиготное состояние. Хотя малярия не является созданием рук человеческих, распространение ее связано с антропогенными изменениями ландшафтов в результате распашки земель (Cavalli-Sforza *et al.* 1994; Hill 1996).

Аналогичным примером является муковисцидоз – наследственное заболевание, вызываемое мутациями в гене CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Заболевают дети, у которых затронуты мутациями гены на обеих гомологичных хромосомах. До недавнего времени больные были неизлечимы, потомства не оставляли, обычно погибая в раннем детстве. При наличии у человека только одной мутации он остается здоровым. Предполагается, что гетерозиготные носители мутации более устойчивы к кишечным инфекциям, являвшимся на протяжении многих столетий частой причиной смерти детей (Pier *et al.* 1998; Hogenauer *et al.* 2000).

Эти примеры показывают, что платой за повышение приспособленности гетерозигот может быть гибель гомозигот по болезнетворной мутации, неизбежно появляющейся при повышении популяционной частоты мутаций.

Генетические изменения, сопровождающие антропогенные преобразования среды

Распространенность определенных генетических детерминант в популяции может делать более вероятным развитие тех или иных культурных особенностей (требующих генетической адаптации),

аналогично тому, как наличие определенных аллелей делает возможным освоение новых климатических зон. Например, показано, что русское население Севера по частотам некоторых аллелей отличается от русских центрального региона и приближается к частотам, характерных для аборигенного населения (Спицин 1985). Речь идет о вариантах, важных для адаптации к холодному климату. Носители дезадаптивных генетических вариантов плохо себя чувствуют, чаще болеют, проживая в холодном климате, и с большей вероятностью уезжают. Таким образом, данная экониша «отбирает» соответствующие ей генотипы, но не за счет дифференцированной смертности или различий в репродуктивном успехе, а за счет отъезда неадаптированных особей.

Часть социально и природно детерминированных факторов, например изменения климата или постепенный переход от собирательства к земледелию, может вызывать медленные (на протяжении десятков и сотен поколений) изменения генофонда популяций, на 2–5 % за поколение. Тогда как действие других факторов (эпидемий, часто связанных с войнами и социальными кризисами), вероятно, может в несколько раз изменить частоты аллелей в популяции на протяжении жизни одного поколения. Так, распространение в Европе некоторых вариантов генов, ассоциированных с устойчивостью к инфекциям, связывают с «черной смертью» – эпидемией чумы или другими эпидемиями (Stephens *et al.* 1998). При гибели до 80 % населения (а в ряде районов смертность от эпидемий достигала такого уровня) частота аллеля может измениться в 5 раз. До появления больших городов и достижения эпидемического порога численности населения такие крупномасштабные «раунды отбора» на устойчивость населения к инфекциям вряд ли были возможны.

Демографические изменения могли сказаться на манифестации некоторых генетических особенностей. Так, репродуктивные циклы женщин в индустриализованных странах и традиционных обществ отличаются. По сравнению с женщинами догонов у американских женщин раньше наступает менархе (12,8 по сравнению с 16,1 годами), позже происходят первые роды (16,0 лет по сравнению с 19,5), короче период грудного вскармливания ребенка (3 месяца по сравнению с 30 у догонов) и меньше число родов (в среднем 1,8 детей по сравнению с 5,0). Общее число менструальных

циклов за время жизни у женщин западной культуры составляет около 400, тогда как у охотников-собирателей и ранних земледельцев – немногим больше 100. Увеличение числа менструальных циклов, во время которых овариальные гормоны стимулируют деление клеток в тканях репродуктивной системы и грудной железы, повышает риск появления мутаций, ответственных за злокачественную трансформацию клеток, и тем самым увеличивают риск развития рака у женщин (Strassmann and Dunbar 1999). Известны мутации, связанные с семейными формами рака груди и яичников, однако изменение их проявления в обществах различных типов пока не изучено.

Генетические изменения могут быть связаны и с изменением адаптивной ценности некоторых психологических и поведенческих особенностей людей различных обществ. По некоторым прогнозам, депрессия в XXI займет одно из первых четырех мест как причина потери работоспособности. Одной из причин увеличения частоты депрессий в вестернизованных обществах может быть утрата индивидом поддержки родовой группы. В ряде исследований показано, что с разрушением системы родовой поддержки снижается выживаемость детей, повышается риск развития заболеваний. Разные страны существенно различаются по частоте депрессии (европейские – в 5 раз), в отличие от шизофрении, частота которой примерно одинакова (Maynard Smith 1999). Можно предположить, что общества с развитой сетью родственных отношений и общества более индивидуалистичные могут отличаться по генетическим характеристикам, имеющим отношение к депрессии. Генетическая детерминация депрессии довольно велика (30–40 %) (Malhi 2000; McGuffin *et al.* 2001). Хотя выявлены некоторые гены, ассоциированные с этим заболеванием (гены транспортера серотонина *HTT*, катехол-о-метил трансферазы *COMT*), говорить о том, что генетические факторы риска развития депрессии изучены, преждевременно. Однако несомненно, что такие факторы будут выявлены в неотдаленном будущем.

Таким образом, из сказанного выше ясно, что при изменении хозяйственно-культурного типа общества и повышения уровня его социокультуры оно формирует такую среду обитания, адаптация к которой требует генетических изменений популяций. Во всех сложных обществах развито земледелие и животноводство, а это

означает определенные изменения диеты по сравнению с охотниками-собираателями. От одомашненных животных человек получил десятки возбудителей инфекций. Все сложные общества имеют высокую плотность населения и развитые технологии хранения и перераспределения продуктов, а эти факторы требуют устойчивости к инфекциям. По мере усложнения социальной иерархии могут меняться и требования к поведению индивидов, что также может быть связано с определенными генетическими изменениями. Сложные и простые общества различаются по частотам аллелей некоторых генов, связанных с регуляцией поведения, например по аллелям гена *DRD4* (Ding *et al.* 2002); при этом показано, что различия эти появились в результате действия отбора, однако фактор отбора пока неизвестен. Адаптация человека к изменениям питания, к инфекционным заболеваниям, изменениям жизненного цикла и демографическим характеристикам рассмотрена в ряде монографий (Evolution in health and disease, 1999; Harrison *et al.* 2000).

Литература

Алексеева, Т. И. 1998. *Адаптация человека в различных экологических нишах Земли (биологические аспекты)*. М.: МНЭПУ.

Козлов, А. И.

1996. *Гиполактазия: распространенность, диагностика, врачебная тактика*. М.: АрктАН-С.

2002. *Экология питания*. М.: МНЭПУ.

Спицин, В. А. 1985. *Биохимический полиморфизм человека*. М.: Изд-во Моск. ун-та.

Aklilu, E., Persson, I., Bertilsson, L., Johansson, I., Rodrigues, F., Ingelman-Sundberg, M. 1996. Frequent distribution of ultrarapid metabolizers of debrisoquine in an ethiopian population carrying duplicated and multiduplicated functional CYP2D6 alleles. *J Pharmacol Exp Ther* 278(1): 441–446.

Arola, H., Koivula, T., Karvonen, A. L., Jokela, H., Ahola, T., Isokoski, M. 1999. Low trehalase activity is associated with abdominal symptoms caused by edible mushrooms. *Scand J Gastroenterol* 34(9): 898–903.

Beja-Pereira, A., Luikart, G., England, P. R., Bradley, D. G., Jann, O. C., Bertorelle, G., Chamberlain, A. T., Nunes, T. P., Metodiev, S., Ferrand, N., Erhardt, G. 2003. Gene-culture coevolution between cattle milk protein genes and human lactase genes. *Nat Genet* 35(4): 311–313.

Cavalli-Sforza, L. L., Menozzi, P. A., Piazza, A. 1994. *History and Geography of Human Genes*, Princeton. N. J.: Princeton University Press.

Corbo, R. M., Scacchi, R. 1999. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a «thrifty» allele? *Ann. Hum. Genet* 63: 301–310.

Ding, Y.-C. et al. 2002. Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *Proc. Natl. Acad. USA* 99(1): 309–314.

Durham, W. H. 1991. *Coevolution; Genes, Culture and Human Diversity*. Stanford University Press. Stanford, CA.

Ebersberger, I., Metzler, D., Schwarz, C., Paabo, S. 2002. Genomewide comparison of DNA sequences between humans and chimpanzees. *Am J Hum Genet* 70(6): 1490–1497.

Enarrah, N. S., Sahi, T., Savilhti, E., Terwilliger, J. D., Peltonen, L., Jarvela, I.

2002. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nature Genet.* 30: 233–237.

1999. *Evolution in health and disease* ed. by S. C. Stearns. Oxford University Press.

Gerdes, L. U., Klausen, Ch., Sihm, I., Faergeman, O. 1992. Apolipoprotein E polymorphism in a Danish population compared to finding in 45 other study population around the worlds. *Genet. epidemiol* 9: 155–167.

Gibbons, A. 1998. Which of Our Genes Make Us Human? *Science* 281: 1432–1434.

Harrison, J. M., Tanner, D. R., Pilbeam, P. T., Baker, P. T. (eds.) 2000. *Human biology: an evolutionary and biocultural approach*. Oxford – New York: Oxford University Press.

Hill, A. V. S. 1996. Genetics of infectious disease resistance. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 6: 348–353.

Hofreiter, M., Serre, D., Poinar, HN., Kuch, M., Paabo, S. 2001. Ancient DNA. *Nat. Rev. Genet* 2(5): 353–359.

Hogenaue, C., Santa Ana, C. A., Porter, J. L., Millard, M., Gelfand, A., Rosenblatt, R. L., Prestidge, C. B., Fordtran, J. S. 2000. Active intestinal chloride secretion in human carriers of cystic fibrosis mutations: an evaluation of the hypothesis that heterozygotes have subnormal active intestinal chloride secretion. *Am J Hum Genet* 67(6): 1422–1427.

Jaramillo-Correa, J. P., Keyex, G., Ruiz-Garcia, M., Rodas, G., Bernal, J. 2001. Population genetic analysis of the genes APOE, APOB (3'VNTR) and ACE in some black and amerindian communities from Columbia. *Hum. Hered* 52: 14–33.

Kagawa, Y., Yanagisawa, Y., Hasegawa, K., Suzuki, H., Yasuda, K., Kudo, H., Abe, M., Matsuda, S., Ishikawa, Y., Tsuchiya, N., Sato, A., Umetsu, K., Kagawa, Y. 2002. Single nucleotide polymorphisms of thrifty genes for energy metabolism: evolutionary origins and prospects for intervention to prevent obesity-related diseases. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 295: 207–222.

Mahley, R. W., Rall, S. C. 2000. Apolipoprotein E: Far More Than a Lipid Transport Protein. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 1: 507–537.

Malhi, G. S., Moore, J., McGuffin, P. 2000. The genetics of major depressive disorder. *Curr. Psychiatry Rep.* 2(2): 165–169.

Maynard Smith, J. 1999. The evolution of non-infectious and degenerative disease. *Evolution in Health and Disease* (p. 267–272). In: ed. by S. C. Stearns. Oxford University Press.

McGuffin, P., Riley, B., Plomin, R. 2001. Toward behavioral genomics. *Science* 291: 1232–1249.

McNair, A., Gudmand-Hoyer, E., Jarnum, S., Orrild, L. 1972. Sucrose malabsorption in Greenland. *Brit. Med. J.* 2: 19–21.

Neel, J. V. 1999. The thrifty genotype in 1998. *Nutr. Rev.* 57: 2–7.

Omer, R. E., Verhoef, L., Van't Veer P., Idris, M. O., Kadaru, A. M., Kampman, E., Bunschoten, A., Kok, F. J. 2001. Peanut butter intake, GSTM1 genotype and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Sudan. *Cancer Causes Control* 12(1): 23–32.

Pier, G. B., Grout, M., Zaidi, T., Meluleni, G., Mueschenborn, S. S., Banting, G., Ratcliff, R., Evans, M. J., Colledge, W. H. 1998. Salmonella typhi uses CFTR to enter intestinal epithelial cells. *Nature* 393: 79–82.

Sachse, C., Brockmoller, J., Bauer, S., Roots, I. 1997. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am. J. Hum. Genet.* 60(2): 284–95.

Sharma, A. M. 1998. The thrifty genotype hypothesis and its implications for the study of complex genetic disorders in man. *J. Mol. Med.* 76: 568–571.

Stephens et al. 1998. Dating the origin of the CCR5-delta32 AIDS resistance gene allele by the coalescence of haplotypes. *Am. J. Hum. Genet.* 62: 1507–1515.

Strassmann, B., Dunbar, R. 1999. Human evolution and disease: putting the Stone Age perspective. In: *Evolution in Health and Disease* (p. 91–101) ed. by S. C. Stearns. Oxford University Press.