

# Как найти древнюю ДНК в современном геноме

[Надежда Маркина](#)

Опубликован обзор способов обнаружения включений ДНК из геномов других популяций

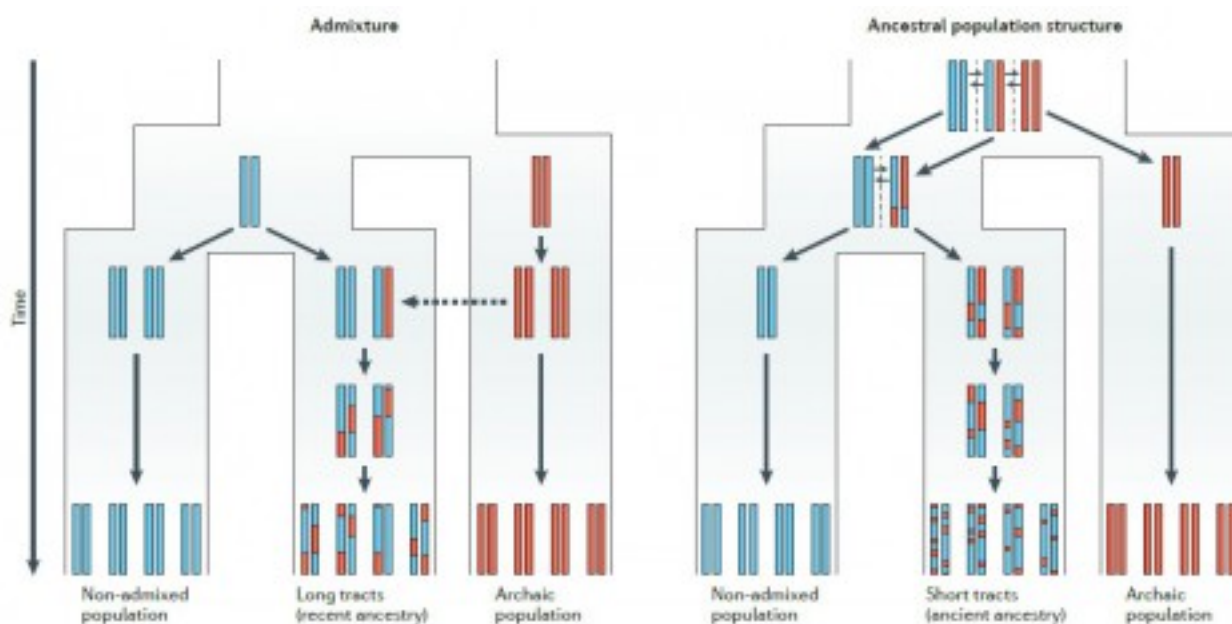
Существует ряд методов обнаружения в геноме современного человека фрагментов ДНК, заимствованных из древних популяций. Среди них есть генетические варианты, имеющие приспособительное значение в изменившихся условиях внешней среды и оказавшиеся под положительным отбором. Обнаружить в геноме так называемые адаптивные интрогрессии помогают определенные признаки.

Исследования полных геномов современных и древних людей свидетельствуют о том, что существовал ограниченный поток генов между популяциями человека современного вида и других видов/подвидов Homo, которые на определенном этапе человеческой истории существовали бок-о-бок на одной территории. Это означает, что в геноме современных людей имеются фрагменты ДНК, полученные из архаичных популяций людей. Методам обнаружения этих фрагментов, посвящена [статья](#) Фернандо Расимо (*Fernando Racimo*) и соавторов в журнале *Nature Reviews Genetics*. В статье разбирается и вопрос о том, какие заимствованные из древней ДНК фрагменты (интрогрессии) оказались адаптивны и закрепились положительным отбором.

## Две гипотезы

Возможность метисации человека современного вида с неандертальцами была доказана по результатам секвенирования ядерного генома последних — оказалось, что в геноме современных популяций людей вне Африки содержится 1,5-2% неандертальских последовательностей. Причем у разных людей они разные, так что, когда неандертальский след [посчитали на популяционном уровне](#), выяснилось, что в современных популяциях Евразии циркулируют фрагменты ДНК, суммарно составляющие около 20% генома неандертальцев. Кроме того, было показано, что в азиатских популяциях неандертальской ДНК больше, чем в европейских. Когда был прочитан геном денисовского человека, оказалось, что и его ДНК есть в современных популяциях: больше всего — у жителей Меланезии, папуасских популяций Новой Гвинеи и австралийских аборигенов (3-6%), меньше — в популяциях Восточной Азии (0,2%). Недавно выяснилось, что и африканцы не сохранили «чистоту генома» — в некоторых африканских популяциях были найдены следы метисации с какими-то, еще неизвестными науке, группами архаичных гоминид.

Присутствие древней ДНК в современном геноме может быть объяснено двумя гипотезами. Согласно первой гипотезе, она была получена в ходе генетического смешения (метисации). Согласно второй, это гены, доставшиеся от общих предков, например, общих предков сапиенсов и неандертальцев. Однако данные последних исследований свидетельствуют в пользу гипотезы смешения.



Два сценария, объясняющие присутствие фрагментов древней ДНК в современном геноме: смешение (слева) и наследие от общих предков (справа).

Эпизоды генетического смешения можно датировать, исходя их длины фрагментов, заимствованных из другого генома. При каждом делении клетки происходит рекомбинация (обмен участками) между двумя парными хромосомами, и длинные фрагменты разбиваются на более короткие. Следовательно, чем короче древняя генетическая последовательность, тем раньше она была получена, а более недавние потоки генов оставили более протяженные фрагменты. По этой оценке, последний поток генов между сапиенсами и неандертальцами имел место 50-60 тысяч лет назад, и случилось это на Ближнем Востоке, вскоре после выхода популяции сапиенсов из Африки. Хотя недавно [была опубликована статья](#) с генетическим анализом человека современного вида, жившего 37-42 тыс. лет назад на территории сегодняшней Румынии, который смешивался с неандертальцами всего за 4-6 поколений от времени своей жизни. Очевидно, это происходило уже на территории Европы (правда, исследователи показали, что этот человек — Oase 1, не оставил следа в европейском генофонде). В любом случае, датировка неандертальских фрагментов слишком недавняя, чтобы ее можно было объяснить гипотезой о наследии общих предков, ведь разделение сапиенсов и неандертальцев произошло 550-765 тыс. лет назад (если исходить из скорости мутаций  $0,5 \times 10^{-9}$  на нуклеотид в год) или 275-383 тыс. лет назад (если исходить из скорости мутаций  $1 \times 10^{-9}$  на нуклеотид в год).

## Как ищут древнюю ДНК

Для поиска интрогрессий (включений) из древних геномов используется несколько методов. Наиболее известный — D-статистика Паттерсона, в котором оцениваются общие [аллели](#) (генетические варианты) в паре популяций в сравнении с внешней популяцией. Например, в неафриканских популяциях современного человека и неандертальца в сравнении с африканскими популяциями, предки которых с неандертальцами не встречались.

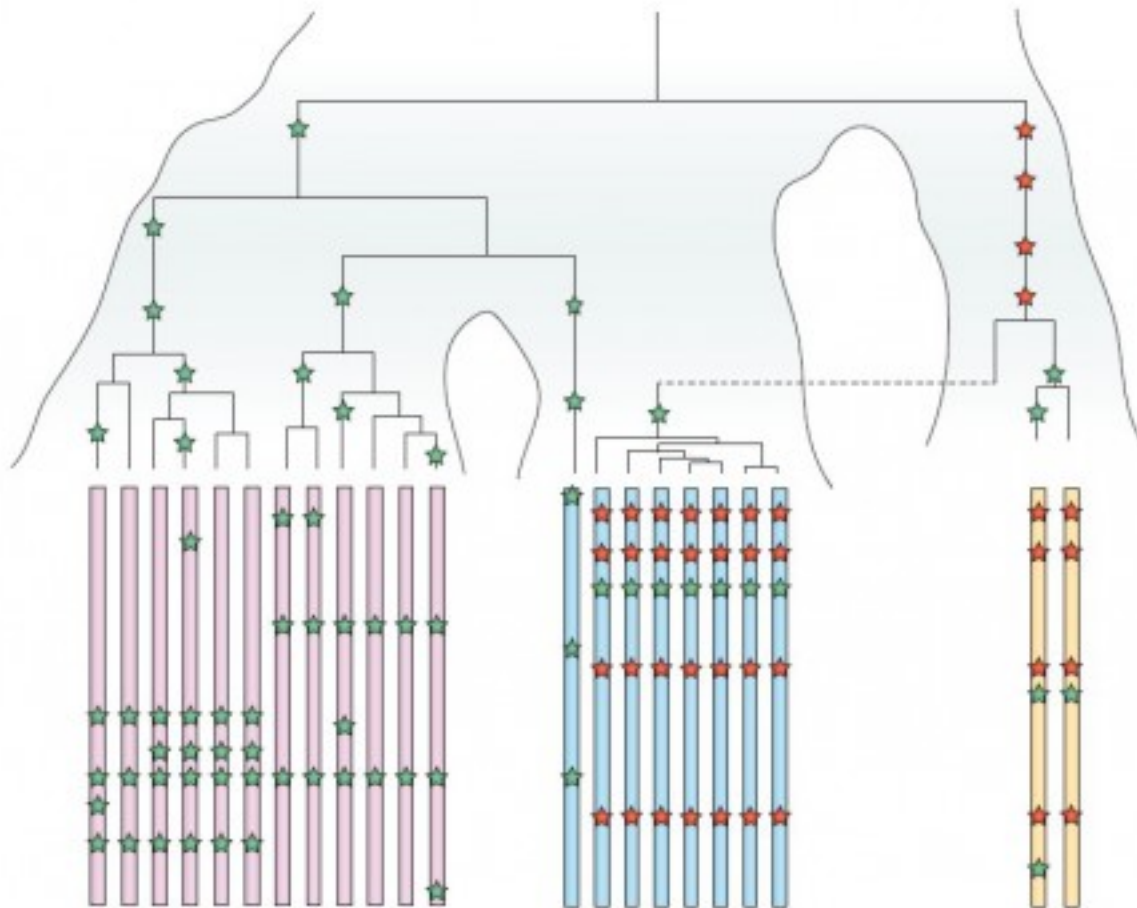
Один из подходов поиска интрогрессий состоит в вычислении наиболее вероятного времени жизни общего предка тестового [гаплотипа](#) с древним гаплотипом и с современными гаплотипами. Если время жизни общего предка тестового гаплотипа с древним меньше, чем с современными, очень вероятно, что тестовый гаплотип был заимствован из древней популяции.

Длина фрагмента интрогрессии связана со временем по формуле  $(1 - m)r(t - 1)$ , где  $t$  – число поколений за которое доля  $m$  популяции была заменена мигрантами из другой популяции, и  $r$  – скорость рекомбинации на нуклеотид.

Существование длинных фрагментов интрогрессии повышает неравновесие по сцеплению (LD), то есть наличие сцепленных гаплотипов, которые наследуются в связке друг с другом. Следовательно, исследование неравновесия по сцеплению также может служить методом для поиска интрогрессий.

Авторы приводят пример: имеется гаплотип длиной 40 000 bp (пар оснований), общий для двух популяций, которые разделились 8 000 поколений назад. Скорость рекомбинаций на участке, содержащем этот гаплотип, составляет  $2,5 \times 10^{-8}$ . Вычисление показывает, что если бы этот гаплотип остался в популяциях от общего предка, его длина должна была бы составить 5 000 bp. А поскольку длина данного гаплотипа 40 000 bp, то вероятность того, что он остался от общего предка, составляет только 0,0003. Следовательно, в данном случае гораздо более вероятно, что он был передан от одной популяции в другую при их смешении.

Для оценки вероятности интрогрессии того или иного фрагмента генома из древней популяции используют вероятностные модели: НММ (СММ, скрытая марковская модель, разгадывание неизвестных параметров на основе наблюдаемых) и CRF (conditional random field, метод условных случайных полей, разновидность метода марковских случайных полей). Обе модели вычисляют вероятность того, что тот или иной фрагмент генома был заимствован.



Показаны две современные популяции (розовые и голубые хромосомы) и древняя популяция (желтые хромосомы), отделившаяся от общего предка раньше, чем разделились современные популяции. Мутации указаны звездочками.

### Если древний аллель под отбором

Если гаплотип был заимствован из древнего генома и выжил в геноме современного человека, то нужно рассмотреть две гипотезы: 1) он находился под действием положительного отбора, 2) он не был удален из популяции действием отрицательного отбора или генетического дрейфа. Это две гипотезы подлежат проверке.

Положительный отбор ведет к росту частоты отбираемого аллеля со временем. Поэтому один из способов обнаружить положительный отбор – это зафиксировать повышение частоты заимствованного аллеля в популяции. Задача облегчается, если данный аллель связан с каким-то фенотипическим признаком, который оказывается полезным в каких-то условиях внешней среды. Частый признак адаптивной интрогрессии – высокая частота аллеля в одной популяции при его отсутствии или низкой частоте в других популяциях.

### Адаптация к гипоксии

Яркий пример — мутантный аллель ERAS 1 у жителей Тибета, практически отсутствующий в других современных популяциях. Он обеспечивает их приспособленность к высокогорной гипоксии, так как позволяет лучше насыщать кровь кислородом, не увеличивая количество эритроцитов, поэтому при кислородном голодании не повышается вязкость крови. Такой аллель имеется в геноме денисовского человека, так что по всем признакам это была адаптивная интрогрессия – тибетцам этот аллель достался от денисовцев. Поскольку вклад денисовцев в восточноазиатские популяции очень низок (0,2%), то вряд ли его широкое распространение у тибетцев можно объяснить дрейфом генов, и наиболее вероятно, что данный аллель находился под положительным отбором и таким образом мутация закрепилась у тибетцев.

### Иммунитет

Авторы перечисляют еще несколько генов, которые можно считать адаптивными интрогрессиями из древних геномов. Это передатчик сигнала и активатор транскрипции 2 (*STAT2*) – ген системы врожденного иммунного ответа, который вовлечен в

интерфероновый ответ на вирусную инфекцию. В недавней работе нашли длинный гаплотип (130–260 kb), широко распространенный в популяциях Евразии и отсутствующий в африканских популяциях. Он имеет очень древних общих предков с другими гаплотипами современных популяций (609 тыс. лет назад) и значительно более недавних общих предков с неандертальскими гаплотипами (78 тыс. лет назад). Эти признаки указывают на то, что данный аллель был получен от неандертальцев и его можно считать адаптивной интрогрессией. Его польза очевидна – он обеспечивал защиту от патогенов.

Высокополиморфный регион HLA (человеческий лейкоцитарный антиген, система генов гистосовместимости человека) на 6-й хромосоме также показывает признаки адаптивной интрогрессии и, вероятно, был получен от неандертальцев.

## Пигментация

Считается полученным от неандертальцев гаплотип длиной 200 kb (килобаза, тысяча нуклеотидов) на 3-й хромосоме, входящий в состав аллеля *HYAL2*, который вовлечен в клеточный ответ на ультрафиолетовое облучение. Этот гаплотип с высокой частотой встречается в популяциях Восточной Азии, но отсутствует у других неафриканских популяций, так что, похоже, он был потерян предками евразийцев после миграции из Африки, но снова получен восточноазиатскими популяциями через смешение с неандертальцами. Поскольку его частота имеет широтный градиент, предполагают, что в ходе распространения человека современного вида по Азии он играл важную роль в защите от солнечной радиации.

Явные признаки адаптивной интрогрессии имеются в кластере генов кератина на 12-й хромосоме. Например, ген *POU2F3*, вовлеченный в дифференциацию и пролиферацию кератиноцитов, считается полученным от неандертальцев.

Ген базонуклина 2 (*BNC2*) также имеет признаки адаптивной интрогрессии из неандертальского генома. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в этом регионе ассоциирован с пигментацией кожи и веснушками у европейцев. В европейских популяциях этот аллель присутствует с 70% частотой у европейцев, а в азиатских популяциях он не встречается.

## Метаболизм

Показано, что гены катаболизма липидов, очень важные для функционирования клеток мозга, имеют неандертальское происхождение и находятся под положительным отбором в геноме европейцев. От неандертальцев получен и ген дистрофина (*DMD*), это структурный белок цитоплазмы.

## Таблица:

### Адаптивные гены, заимствованные из древнего генома

Заимствованный гаплотип	Древняя популяция – вероятный источник	Современные популяции с признаками интрогрессии	Указания на действие отбора	Наиболее вероятные популяции, где гаплотип был под отбором
<i>HLA-A, HLA-B, HLA-C</i>	неандертальцы и денисовцы	европейцы, восточно-азиатские популяции, меланезийцы	очень большое аллельное разнообразие в регионе <i>HLA</i> – признак балансирующего отбора	европейцы, восточно-азиатские популяции, меланезийцы
<i>STAT2</i> (гаплотип N)	неандертальцы	неафриканские популяции	повышение частоты заимствованного гаплотипа	меланезийцы
<i>STAT2</i> (гаплотип D)	денисовцы (?)	меланезийцы	гаплотип присутствует еще только у папуасов и с малой частотой	-
<i>OAS1</i>	денисовцы, но очень древнее расхождение указывает на то, что гаплотип исходно получен от другой древней популяции	меланезийцы	Доказательства положительного отбора по REF. Балансирующий отбор, доказанный по дифференциации гаплотипов по континентам	-
OAS кластер генов	неандертальцы	неафриканские популяции		
<i>HYAL2</i>	неандертальцы	восточноазиатские	вероятностные модели	восточноазиатские

<i>MC1R</i>	неандертальцы	популяции неафриканские популяции		популяции популяции Тайваня
<i>SLC16A11</i> и <i>SLC16A13</i>	неандертальцы	американские индейцы	ассоциация генотип- фенотип	американские индейцы
<i>DMD</i>	неандертальцы	неафриканские популяции	-	-
<i>EPAS1</i>	денисовцы	восточноазиатские популяции или только тибетцы	высокая частота гаплотипа, высокая дифференциация между популяциями	тибетцы
различные регионы, вовлеченные в систему внешних покровов	неандертальцы	европейские и восточноазиатские популяции	высокая частота гаплотипов	европейские и восточноазиатские популяции
различные регионы, вовлеченные в систему генов кератина, метаболизма сахаров, сокращения мышечных волокон, мейоза при образовании яйцеклеток	неандертальцы	европейские и восточноазиатские популяции	высокая частота гаплотипов	европейские и восточноазиатские популяции

Кстати, сами древние популяции также смешивались друг с другом. Исследователи обнаружили четкий сигнал смешения неандертальцев и денисовцев, а также смешения денисовцев с более древними группами гоминид, которые еще раньше отделились от общего человеческого ствола. Удалось выяснить, что неандертальские интрогрессии в генофонд денисовцев произошли, например, в кластере генов, которые играют роль в созревании спермы и яйцеклеток, а также в регионе HLA (человеческий лейкоцитарный антиген).

Обобщая имеющиеся к настоящему времени данные, авторы статьи приходят к выводу, что адаптивная интрогрессия из древних геномов – новый источник генетического разнообразия, которая позволяла нашим предкам быстро приспособляться к новым условиям окружающей среды.

#### **Источник:**

Evidence for archaic adaptive introgression in humans

Fernando Racimo, Sriram Sankararaman, Rasmus Nielsen and Emilia Huerta-Sánchez

Nature Reviews Genetics | AOP, published online 12 May 2015; doi:10.1038/nrg3936

аффилиация авторов по ссылке <http://www.nature.com/nrg/journal/v16/n6/full/nrg3936.html>