

Мутация толерантности к лактозе достигла высокой частоты в Европе всего за 3000 лет

Исследование геномов жертв крупнейшей битвы бронзового века позволило уточнить, когда и как в Европе распространялась мутация толерантности к лактозе. Даже через 4000 лет после того, как европейцы стали заниматься скотоводством и употреблять в пищу молоко, эта мутация в популяциях встречалась довольно редко. Ее частота увеличилась всего лишь на протяжении 3000 лет, от позднего бронзового века до средних веков, под действием сильного положительного отбора.

Распространение по Европе мутации толерантности к лактозе, которая позволяет человеку во взрослом возрасте употреблять в пищу молоко, это одна из неразрешенных до сих пор генетических загадок. Приобретенный аллель rs4988235-A обеспечивает непрерывность работы фермента лактазы, который расщепляет молочный сахар лактозу (изначально этот фермент работает только у младенцев). Загадка состоит в том, что эта мутация, судя по всему, достигла значительной частоты гораздо позже того, как люди одомашнили животных и получили доступ к их молоку. Скотоводство возникло в неолите, а аллель rs4988235-A становится частым в бронзовом и железном веке. Считается, что в Европу мутация толерантности к лактозе попала с массовой миграцией кочевников-скотоводов из причерноморско-каспийских степей около 5 тысяч лет назад. Но эта гипотеза требует уточнения в исследованиях на большем количестве геномов.

Этому вопросу посвящена статья, опубликованная в журнале *Current Biology*, в которой проведен генетический анализ трех групп древних европейцев. Первая группа – это 14 воинов, погибших в битве в долине реки Толлензе в Германии, в бронзовом веке (около 3200 лет назад). Эта битва считается самой древней из крупных военных сражений (в ней участвовало несколько тысяч человек). Что удивило ученых, среди останков воинов нашли двух женщин.

При анализе геномов индивидов из Толлензе ученым удалось секвенировать целевые регионы с покрытием более 4x. Используя несколько популяционно-генетических методов (D-статистика, метод генетических расстояний F_{st} и др.), они показали, что эти индивиды принадлежали к единой, практически однородной популяции. На графике главных компонент, построенном по геномным данным, они составляют единую группу (красные точки). Сравнение с современными геномами показывает, что индивиды из Толлензе находятся в пределах генетического разнообразия населения Центральной и Северной Европы и генетически близки к современному населению этого региона.

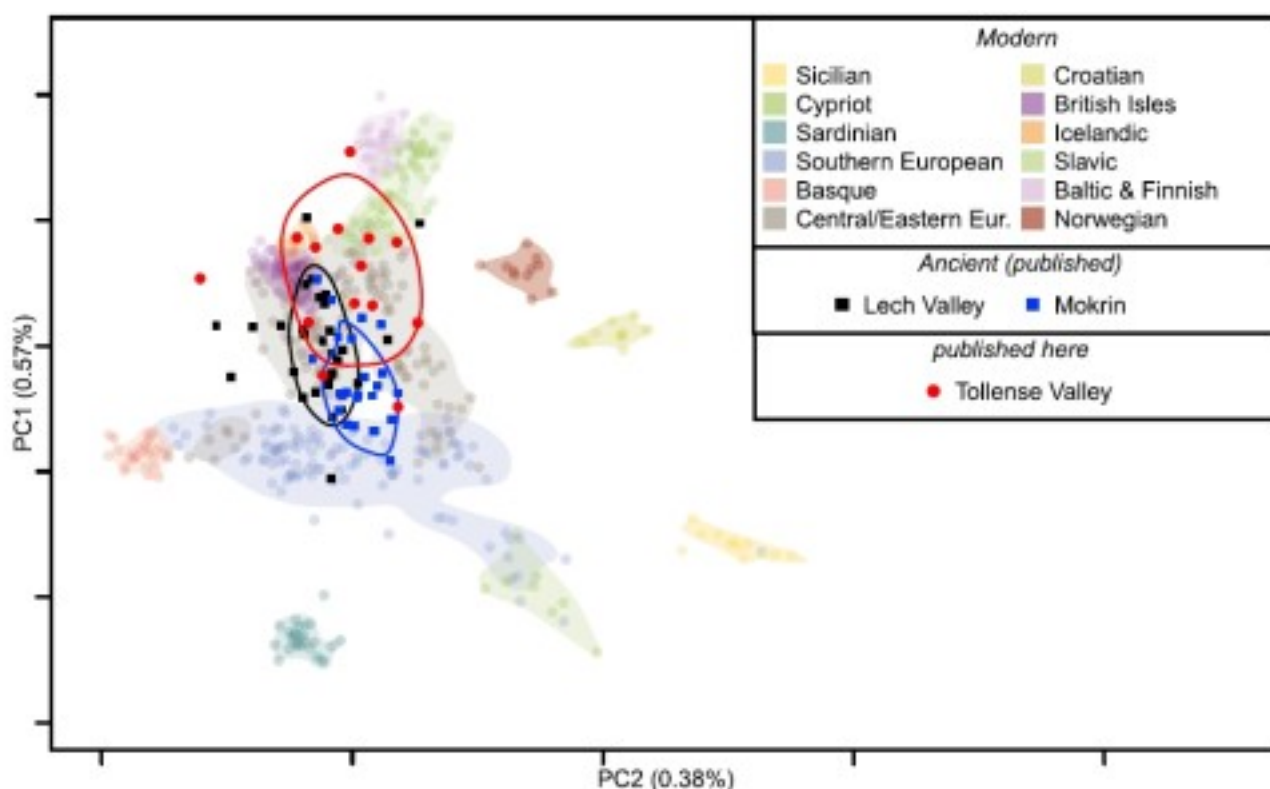


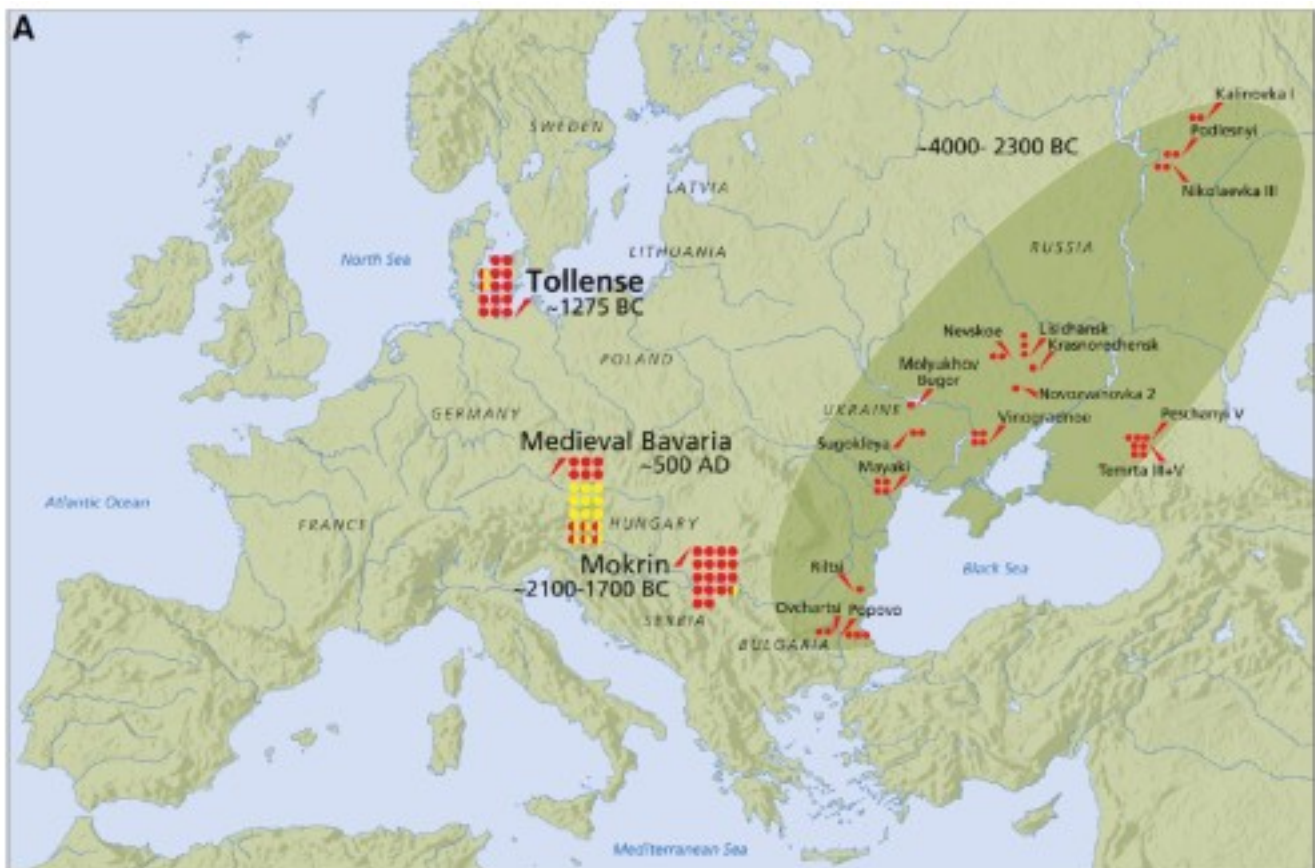
График анализа главных компонент по геномным данным европейских популяций; древние популяции бронзового века

показаны цветными точками: черные – из долины Лех (Бавария), синие – из Мокрин (Сербия), красные – воины битвы при Толлензе (Германия). Цветными тенями показаны современные популяции, см. легенду.

Эту популяцию сравнили с двумя другими группами – с индивидами бронзового века из Сербии, в захоронении Мокрин (от 4100 до 3700 лет назад, на рисунке обозначены синими точками) и из долины реки Лех в Баварии (от 4700 до 3250 лет назад, на рисунке обозначены черными точками). Как показывает график главных компонент, все три группы древних европейцев генетически близки между собой и с современными европейцами. Это генетическое сходство было подтверждено методами генетических расстояний F_{st} и TreeMix.

Затем ученые стали разбираться с аллелем толерантности к лактозе rs4988235-A. Его частота в группе Толлензе составила 7,1%; в группе Мокрин оказалась еще более низкой (4,6%). Они сравнили эти данные с ранее опубликованными данными о частоте этого аллеля в разных древних популяциях. В некоторых группах бронзового века из Великобритании и Чехии она составила 17% и 10% соответственно, а наиболее высокая его частота обнаружена в группе из пещеры Лихтенштайн в Германии (29%), причем эти люди на несколько веков моложе, чем воины битвы при Толлензе. Частота аллеля толерантности к лактозе резко возрастает в более поздних европейских популяциях. Так, в геномах из Латвии (2730-2560 лет назад) и из Южной Германии (1500 лет назад) частота rs4988235-A достигает 57%, а в захоронении раннего средневековья из Венгрии – 73%. Такие частоты говорят о том, что аллель находился под сильным положительным отбором. Наконец, в современном населении Центральной Европы, в частности, в Германии, население которой генетически не слишком отличалось от своих предков бронзового века, частота rs4988235-A достигает 90%.

Генетики вычислили, что коэффициент положительного отбора аллеля rs4988235-A составляет 6%. Это означает, что в каждом поколении индивиды, которые могли переносить лактозу, имели на 6% выше шанс дожить до репродуктивного возраста, чем индивиды, которые не обладали толерантностью к лактозе. Отбор с таким коэффициентом считается очень сильным, ни один из 440 других локусов, взятых в качестве контроля, не продемонстрировал такой уровень отбора за 3000 лет. Способность употреблять молоко дает много преимуществ: помимо своей питательности молоко обеспечивает источник кальция для синтеза витамина D, что особенно важно в умеренном и холодном климате; вероятно, оно также повышало устойчивость к инфекционным заболеваниям и было относительно безопасным питьем с санитарной точки зрения по сравнению с водой.



Распространение аллеля толерантности к лактозе в Европе. Показаны популяции бронзового века из Толлензе и Мокрина, образцы энеолита и раннего бронзового века из Восточной Европы и причерноморско-каспийских степей и популяция

раннего средневековья из Южной Германии (Бавария). Красными точками показан предковый аллель, желтыми точками – приобретенный аллель толерантности к лактозе.

Одной из задач работы была проверка гипотезы, что европейцы получили высокую частоту аллеля толерантности к лактозе с миграцией кочевников из причерноморско-каспийских степей около 5000 назад. Так, в работе Allentoft et al., 2015 была показана низкая частота этого аллеля (5%) в европейских популяциях до миграции и гораздо более высокая (25%) в популяциях степных кочевников бронзового века, что и послужило основанием для выдвижения степной гипотезы. Для ее проверки авторы генотипировали на аллель rs4988235-A 37 образцов ДНК периодов энеолита и бронзового века (от конца 4-го до конца 2-го тысячелетия до н.э.) из Восточной Европы и степного региона. В отличие от данных Allentoft, исследователям не удалось обнаружить аллель rs4988235-A ни в одном из этих 37 геномов, очевидно, его частота была если не нулевой, то очень низкой. Этот результат мог быть получен, поскольку ученые применили прямой метод обнаружения аллеля по ПЦР, а метод оценки частоты, использованный Allentoft, не подходит для аллеля под сильным отбором. Итак, хотя прошло уже более 4000 лет с тех пор, как в Европе появилось скотоводство и, как показывает археология, европейцы употребляли в пищу молоко и кисломолочные продукты, толерантность к лактозе еще не стала обычным явлением.

Поскольку исследователи не нашли высокой частоты аллеля толерантностью к лактозе в геномах степных кочевников бронзового века из причерноморско-каспийских степей, тем самым они не подтвердили гипотезу о ведущей роли степной миграции в распространении полезной адаптации в Европу. Кроме того, они перепроверили ранее опубликованные данные по частоте этого аллеля в группе культуры шнуrowой керамики в Центральной и Северной Европе (4900-4300 лет назад) и нашли очень низкую его частоту – от 0% до 1,8%. Поскольку в генофонде культуры шнуrowой керамики высока доля степного компонента, эти данные также не согласуются со степной гипотезой.

Что касается динамики мутации толерантности к лактозе, очевидно, что ее частота стала расти лишь в позднем бронзовом веке и под действием сильного положительного отбора достигла высоких значений в период от 4000 до 1500 лет назад. При этом ученые подчеркивают, что положительный отбор на этот признак стал действовать намного раньше, просто увеличение частоты аллеля происходит по сигмовидной кривой, и как раз, начиная с 4000 лет назад кривая вступила в фазу быстрого роста. Для более детального выяснения эволюционной истории аллеля толерантности к лактозе авторы предлагают в будущих исследованиях сосредоточиться на указанном ими периоде – от позднего бронзового века до средних веков.

текст Надежды Маркиной

Источник:

Burger J. et al. Low Prevalence of Lactase Persistence in Bronze Age Europe Indicates Ongoing Strong Selection over the Last 4,000 Years // Current Biology, 2020, 30, 1–9 <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.08.03>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960982220311878>

Текст статьи можно скачать в [Библиотеке сайта](#)