# Неандертальский гаплотип, защищающий от тяжелого COVID-19

**Мы получили от неандертальцев не только генетический вариант риска тяжелого COVID-19, но и защитный вариант, этот риск снижающий. Последний, расположенный на 12-й хромосоме, на 22% уменьшает необходимость интенсивной терапии пациентов. Этот участок содержит гены ферментов противовирусной защиты. Неандертальский гаплотип в геноме современного человека оказался под действием положительного отбора, и за последние 20 тысяч лет его частота в популяциях Евразии увеличилась.**

В прошлом году самый известный в мире палеогенетик Сванте Паабо показал, что генетический вариант, ассоциированный с тяжелым течением COVID-19, современные люди получили в наследство от неандертальцев. Но не стоит винить наших соседей по верхнепалеолитической Евразии в наших сегодняшних бедах. Оказалось, что они передали нам и другой генетический вариант, который, напротив, защищает от тяжелого течения COVID-19. Статья тех же авторов (Hugo Zeberg и Svante Pääbo) с результатами этой работы вышла в журнале PNAS.

Неандертальцы гораздо дольше современного человека жили за пределами Африки, сотни тысяч лет, и за это время они успели выработать большое количество адаптаций к условиям Евразии, которые сильно отличаются от африканских. Среди аллелей, которые в результате метисации перешли в геном современного человека из неандертальского генома, есть аллели, вовлеченные в механизмы врожденного иммунитета. Более того, было показано, что белки, взаимодействующие с РНК вирусов, кодируются участками ДНК, заимствованными от неандертальцев.

Локус на хромосоме 3, найденный в предыдущей работе Хьюго Зеберга и Сванте Паабо, повышает риск тяжелой болезни при инфицировании вирусом SARS-CoV-2. В новом исследовании, проведенном консорциумом Genetic of Mortality in Critical Care (GenOMICC), в дополнение к нему было найдено семь локусов на хромосомах 6,12, 19 и 21, проявляющих связь с течением COVID-19. В некоторых из них имеются SNP, снижающие риск тяжелой болезни, например в локусе на 12-й хромосоме.

Авторы данной работы все указанные семь локусов проверили на аллели, которые имеются в трех неандертальских геномах, секвенированных с высоким качеством, и в то же время отсутствуют в геномах африканского народа йоруба (108 человек из проекта 1000 Genomes Project). Этому критерию соответствовал локус на хромосоме 12 длиной 75 kb. Для дальнейшего его исследования использовали данные проекта COVID-19 Host Genetics Initiative [HGI]. Они показали, что определенный аллель в этом локусе (*rs1156361*) уменьшает вероятность госпитализации и на 22% снижает риск необходимости в интенсивной терапии пациентов с COVID-19.

Чтобы убедиться в том, что 75 kb гаплотип действительно получен в ходе генетического потока от неандертальцев, ученые исследовали геномы из проекта 1000 Genomes Project в сравнении с геномами 70-тысячелетнего неандертальца из Чагырской пещеры, 50-тысячелетнего неандертальца из хорватской пещеры Виндия и 120-тысячелетнего неандертальца из Денисовой пещеры, а также 80-тысячелетнего денисовца оттуда же. По этим данным построили филогенетическое дерево. Оказалось, что среди 64 гаплотипов современных людей восемь образуют монофилетическую группу с тремя гаплотипами неандертальцев. Была проверена версия, что общий гаплотип мог быть получен от общих предков современного человека и неандертальца, живших около 550 тысяч лет назад. С учетом этого времени, ориентировочного времени метисации (около 50 тысяч лет назад) и скорости рекомбинации (0.80 cM/Mb) авторы пришли к заключению, что сегмент длиннее 16.3 kb не мог достаться от общих предков; эта версия была отвергнута.

Данный гаплотип на 12-й хромосоме содержит три гена (*OAS1, OAS2* и *OAS3*), которые кодируют ферменты аденилатсинтазы, участвующие в деградации РНК вируса и активации антивирусных механизмов в клетке. Несколько SNP на данном гаплотипе на 12-й хромосоме ранее были исследованы в отношении их влияния на вирусные инфекции. Один аллель *OAS1*, который влияет на альтернативный сплайсинг (получение разных РНК с одного гена) показал защитные свойства против вируса лихорадки Западного Нила и гепатита С. Другой аллель гена *OAS1* показал ассоциацию с защитой против коронавируса SARS-CoV. Кроме того, оказалось, что неандертальские варианты *OAS* генов по-разному экспрессируются в ответ на разные вирусные инфекции в культурах клеток. Более того, фермент OAS1, кодируемый современным гаплотипом, менее активен, чем фермент, кодируемый неандертальским гаплотипом.

По-видимому, при распространении современного человека по Евразии неандертальских гаплотип на 12-й хромосоме давал ему преимущества в отношении устойчивости к некоторым вирусным заболеваниям. Используя данные по древним геномам, ученые проследили, как с течением времени (за 20 тысяч лет) в популяциях Евразии менялась его частота. Оказалось, что до 20 000 лет назад он встречался с частотой ниже 10%; от 20 000 до 10 000 лет назад — около 15%, от 3000 до 1000 лет назад –

около 20%, а в настоящее время – около 30%. То есть, за 20 тысяч лет его частота закономерно увеличивалась. Полученные по локусу *OAS* данные говорят о том, что он в последнее время находился под действием положительного отбора. Сегодня этот гаплотип почти полностью отсутствует в африканских популяциях южнее Сахары, в большинстве популяций Евразии его частота составляет 25-30%, а в некоторых достигает 50%.

Географическое распределение неандертальского гаплотипа (аллель rs1156361), защищающего от тяжелого COVID-19, в популяциях Евразии и Америки. Данные взяты из проекта 1000 Genomes Project.

Что касается аллеля на 3-й хромосоме, то среди 16 доступных геномов древнее 20 000 лет назад он не встречается вовсе. От 20 000 до 10 000 лет назад его частота составляет около 10%, а сегодня – около 12,5%. То есть его частота также растет, но более медленными темпами.

Итак, авторы показали, что гаплотип на 12-й хромосоме, защищающий человека от тяжелого течения COVID-19, был получен от неандертальцев. В ходе распространения современного человека по Евразии этот гаплотип давал ему преимущества в устойчивости к различным вирусным заболеваниям (в их числе лихорадка Западного Нила, гепатит С, коронавирус SARS-CoV). Защитный аллель был подхвачен положительным отбором, и его частота закономерно росла.

***текст Надежды Маркиной***

**Источник:**

Hugo Zeberg and Svante Pääbo. A genomic region associated with protection against severe COVID-19 is inherited from Neandertals // PNAS 2021 Vol. 118 No. 9 https://doi.org/10.1073/pnas.2026309118

https://www.pnas.org/content/118/9/e2026309118