

Туберкулез повлиял на генофонд популяций в Европе

По древней ДНК ученые проследили за изменением частоты генетического варианта, повышающего риск заболевания туберкулезом. Они показали, что около 2000 лет назад в европейских популяциях этот вариант попадает под сильное давление отрицательного отбора. По времени это совпадает с распространением в Европе туберкулеза.

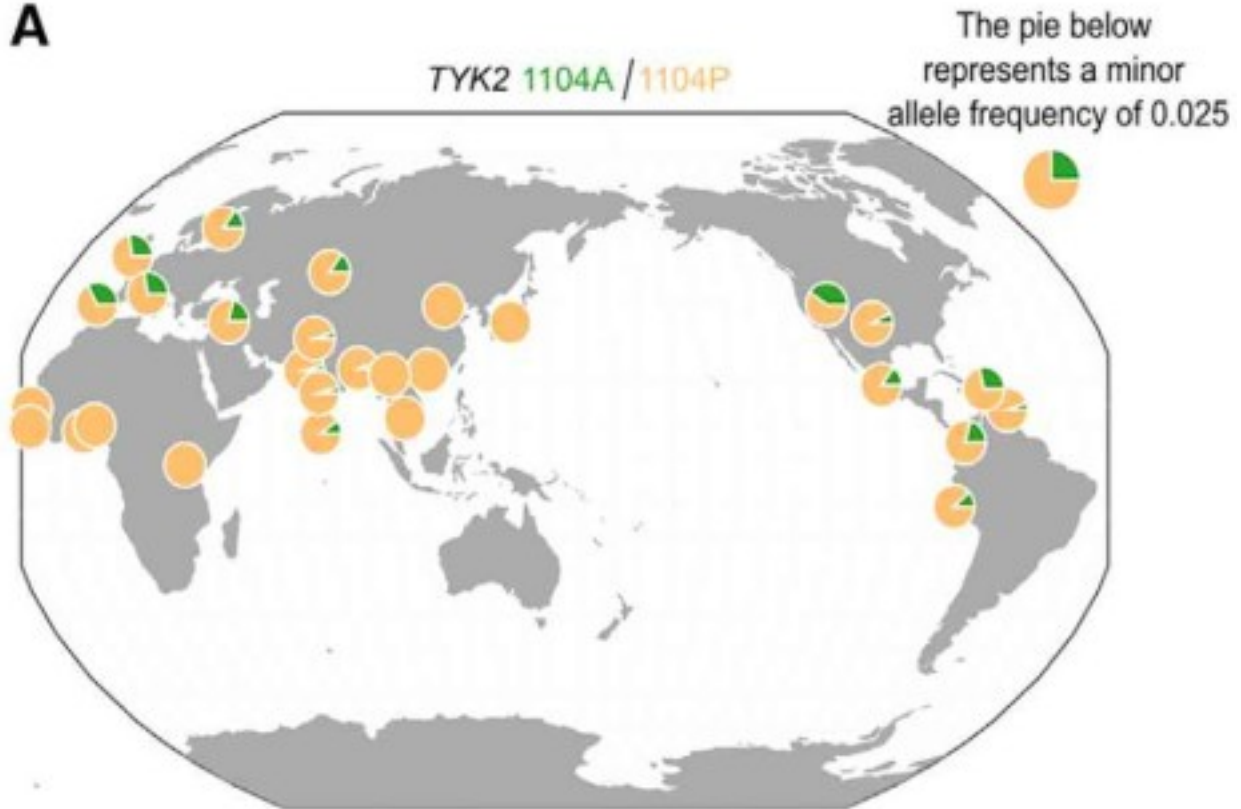
Палеогенетики с помощью анализа древней ДНК исследовали историю взаимоотношений человека и бактерии — возбудителя туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*). Они показали, как микобактерия повлияла на генетическую изменчивость в популяциях. Статья с результатами этой работы [опубликована в журнале Cell](#). В ней использован открытый в 2018 году генетический маркер высокого риска туберкулеза. Было показано, что гомозиготы по определенному варианту гена тирозинкиназы 2 (ТУК2) – обладатели аллеля R1104A, имеют высокий риск заболевания из-за нарушения интерлейкиновой (IL-23) иммунной защиты от микобактерий.

Специалисты считают, что возбудители летальных заболеваний (а туберкулез имеет высокую летальность) в эволюции человека сыграли значительную роль как фактор отбора, поскольку генетические варианты устойчивости к ним давали большое преимущество в выживании. Чтобы проследить это на примере туберкулеза, авторы реконструировали эволюцию рискованного генетического варианта ТУК2 R1104A. Они предполагали, что, как всякий аллель, повышающий риск инфекционного заболевания, он должен был находиться под сильным отрицательным отбором.

Частоту аллеля ТУК2 R1104A изучили в геномах древних европейцев, проанализировав 1 013 геномов, которые охватывали период 10 тысяч лет, от мезолита до средних веков. Геномные данные были взяты из опубликованных статей по древней ДНК на территории разных стран Европы.

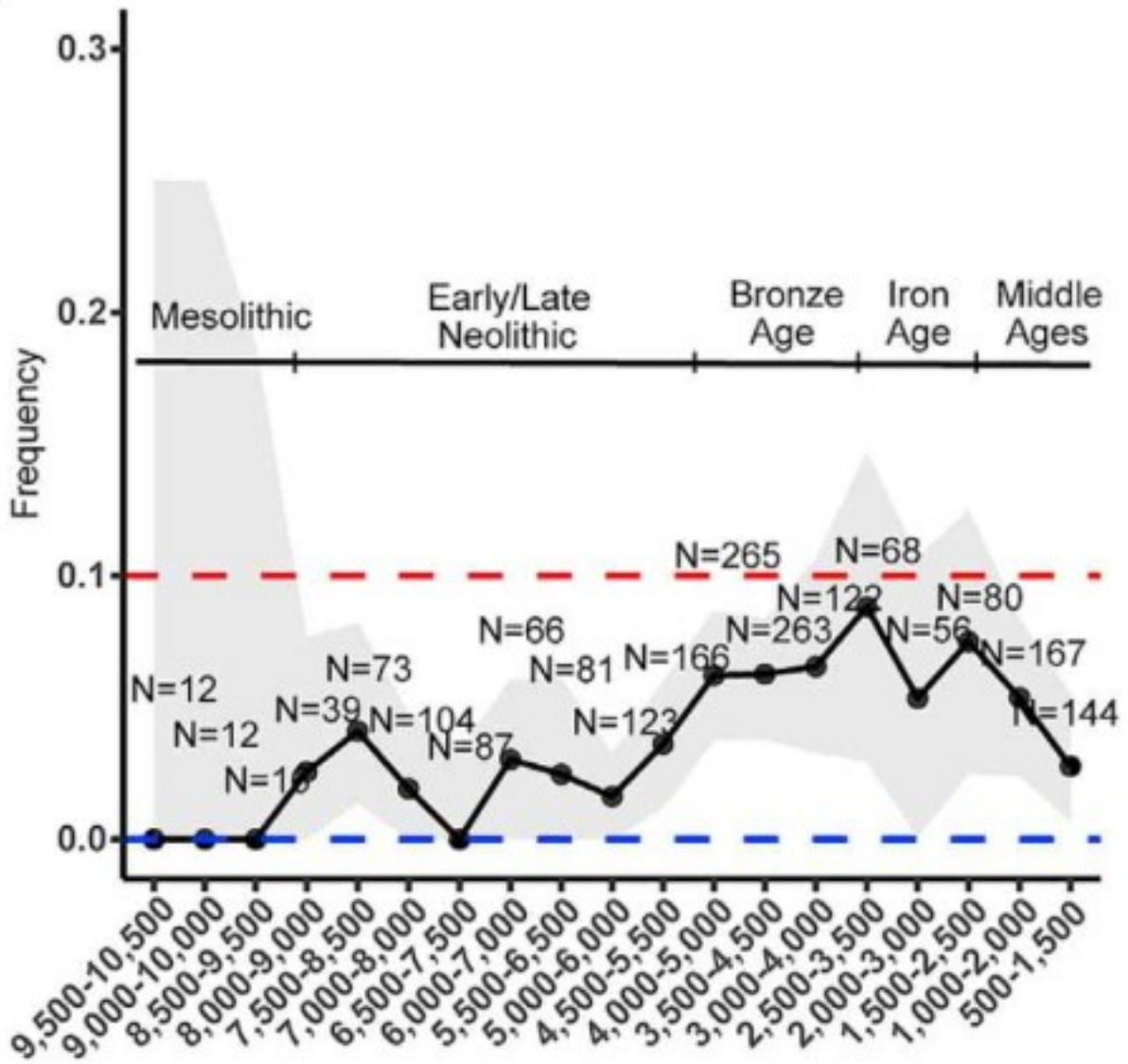
Вариант ТУК2 R1104A, как было показано, возник в результате единичного мутационного события, возраст этой мутации составляет более 30 тысяч лет. В Европе этот аллель впервые появляется в раннем неолите, около 8500 лет назад, в Анатолии. Затем он распространяется в Центральную Европу, где вплоть до 5000 лет назад присутствует с низкой частотой, до 3%. В течение бронзового века, вопреки ожиданиям, частота аллеля повышается, и 3000 лет назад приближается к 10%. После железного века наблюдается резкое падение его частоты до 2,9%, что соответствует его средней частоте у современных европейцев.

Что касается современного распространения аллеля R1104A по миру, то его средняя частота составляет примерно 3% в Европе, 2% на Ближнем Востоке, 1%, в Центральной Азии, 1% в Америке; в Африке южнее Сахары и в Восточной Азии он полностью отсутствует.

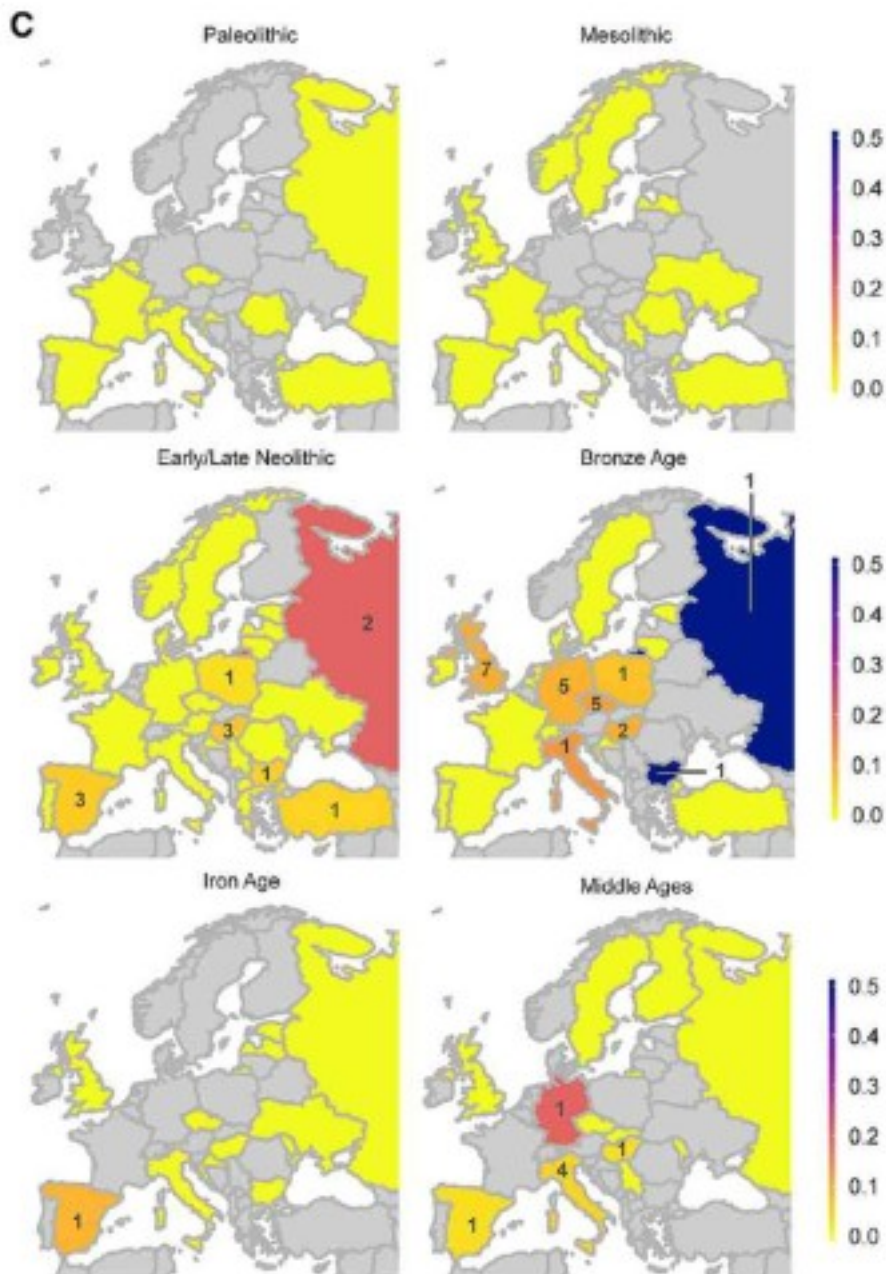
A

Частота аллеля P1104A в популяциях мира (зеленый сектор на круговых диаграммах).

Анализ показал, что P1104A возник у общих предков линии Западной Евразии после их отделения от линии Восточной Азии, но до разделения популяций Европы, Ближнего Востока и Центральной Азии. В Европе этот аллель появился в эпоху верхнего палеолита, когда никакого туберкулеза еще не было, поэтому довольно долго аллель был нейтрален для отбора. Сначала ученые предположили, что негативный отбор стал действовать на аллель P1104A с возникновением земледелия в Европе – в этот же период (около 6000 лет назад) появляется общий предок туберкулезной бактерии *M. tuberculosis*. Но такой ранний негативный отбор не соответствует результатам компьютерного моделирования и не объясняет повышения частоты аллеля в бронзовом веке. Последнее, по мнению авторов, могло быть результатом генетического дрейфа и смешения популяций. А отрицательный отбор, как показала модель, появляется 2 045 лет назад с коэффициентом отбора 0,21. Это согласуется с археологическими данными, согласно которым туберкулез стал распространяться в Европе примерно 2000 лет назад.

A

Динамика частоты аллеля P1104A в Европе в разные эпохи; указано количество изученных образцов.



Географическое распределение частот аллеля P1104A в Европе в разные эпохи. Частота указана цветом: от 0 (желтый цвет) до 0,5 (синий цвет), см. шкалу. Серым обозначены страны, по которым нет данных. Цифра обозначает число выявленных носителей аллеля P1104A.

Таким образом, исследователи показали, что резкое падение частоты аллеля P1104A в Европе после бронзового века было действительно результатом отрицательного отбора, а не каких-либо иных причин. Исходя из коэффициента отрицательного отбора 0,21, ученые вычислили, что гомозиготность по аллелю P1104A обуславливала 1-2% всех смертей от туберкулеза в XIX веке. Казалось бы, это немного, но на современных европейцах показано, что генетика отвечает за 1% заболеваемости туберкулезом.

Как вывод, авторы пишут о перспективности эволюционного подхода к реконструкции истории инфекционных заболеваний.

текст Надежды Маркиной

Источник:

Gaspard Kerne, Guillaume Laval, Etienne Patin et al. Human ancient DNA analyses reveal the high burden of tuberculosis in

Europeans over the last 2,000 years // Cell, [Volume 108, ISSUE 3](#), P517-524, March 04, 2021
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.02.009>

Статья в открытом доступе [https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297\(21\)00051-3](https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297(21)00051-3)