Высокий риск «болезни викингов» европейцы унаследовали от неандертальцев

Два из трех генетических вариантов, имеющих наиболее сильную ассоциацию с контрактурой Дюпюитрена (нарушением разгибания пальцев руки), появились в геноме современного человека от метисации с неандертальцами. Это повысило частоту данного заболевания у европейцев по сравнению с людьми африканского происхождения.

Опубликовано на PCR.news

Международная группа ученых обнаружила связь между патологией, которую иногда называют «болезнью викингов», и генетическим наследием неандертальцев. Результаты работы опубликованы в журнале *Molecular Biology and Evolution.*

При контрактуре Дюпюитрена (как официально называется эта болезнь) несколько пальцев руки постоянно находятся в согнутом по отношению к ладони состоянии, их невозможно выпрямить. Чаще всего патология затрагивает безымянный и средний пальцы. Причина в фиброзном перерождении соединительной ткани. Как показали близнецовые исследования, проведенные в Дании, болезнь на 80% определяется генетически, факторы риска ее проявления — возраст, потребление алкоголя, диабет. Наиболее часто она встречается у жителей Северной Европы. Так, по данным одного исследования, в Норвегии от нее страдает около 30% населения старше 60 лет. Именно поэтому она получила название «болезни викингов». В то же время у людей африканского происхождения болезнь встречается очень редко.

Генетики под руководством нобелевского лауреата Сванте Паабо (Институт эволюционной антропологии Общества Макса Планка) и Хьюго Зеберта (Каролинский институт) использовали данные трех геномных баз: Биобанка Великобритании (UK Biobank), финской базы данных FinnGen R7 и базы проекта Michigan Genomics Initiative. Всего они проанализировали геномы 7871 человека, страдающего контрактурой Дюпюитрена, и 645 880 геномов здоровых людей.

В ходе исследования геномных ассоциаций (GWAS) ученые нашли 61 локус, генетические варианты в которых были достоверно ассоциированы с контрактурой Дюпюитрена.

Прежде всего исследователи подтвердили, что люди африканского происхождения имеют гораздо меньший генетический риск заболевания, чем люди европейского происхождения. Как известно, европейцы и африканцы радикально отличаются по величине генетического наследия неандертальцев. Поэтому ученые сделали следующий шаг: проанализировали 61 локус геномных ассоциаций с болезнью, сравнив их с фрагментами генома, заимствованными от неандертальцев. Для сравнения использовали геномные последовательности неандертальцев из Денисовой пещеры, хорватской пещеры Виндия и Чагырской пещеры.

Авторы нашли три локуса с неандертальскими гаплотипами, причем два из них, на 7-й и 8-й хромосомах, занимали второе и третье место по силе ассоциации с контрактурой Дюпюитрена. Третий вариант на 17-й хромосоме проявлял более слабую ассоциацию с болезнью. Исследователи также провели сравнение с геномом денисовца, но заимствованных гаплотипов среди выявленных локусов не обнаружили.

Три неандертальских гаплотипа, которые встречаются у людей европейского происхождения, достоверно повышают риск контрактуры Дюпюитрена. Исследователи подсчитали, что вклад неандертальских гаплотипов в наследуемость болезни составляет 8,4%. Это примерно в четыре раза выше, чем средняя величина неандертальского вклада в геном современных людей неафриканского происхождения (около 2%) и в двадцать раз выше, чем ожидаемая величина неандертальского вклада в наследуемость болезни (0,4%), исходя из частоты отдельных неандертальских гаплотипов в популяциях.

Анализ показал, что заимствованные от неандертальцев аллели риска находятся не в экзонах, а в интронах. Вариант самого сильного риска изменяет сплайсинг гена *EPDR1* в трех тканях, имеющих отношение к заболеванию: мышцах, жировой ткани и фибробластах. Этот вариант сплайсинга приводит к укорачиванию белка EPDR1, который, предположительно, вовлечен в сократительную функцию миофибробластов. По соседству с неандертальским гаплотипом на 7-й хромосоме находятся два локуса, также ассоциированные с контрактурой Дюпюитрена и снижающие экспрессию гена *EPDR1.*

Таким образом, ученые показали, что метисация с неандертальцами оказала большое влияние на частоту встречаемости «болезни викингов» в Европе. При этом они подчеркивают, что полученные ими данные не означают того, что викинги являются генетическими наследниками неандертальцев. «Это случай того, как скрещивание наших предков с неандертальцами повлияло на заболеваемость современных людей, — сказал Хьюго Зеберт. — Однако при этом мы не должны преувеличивать связь между неандертальцами и викингами».

Источник:

Richard Ågren, et al. Major Genetic Risk Factors for Dupuytren's Disease Are Inherited From Neandertals // Molecular Biology and Evolution, 40(6):msad130. DOI: 10.1093/molbev/msad130

Цитата по пресс-релизу