Дальше от Африки – больше груз вредных мутаций

Надежда Маркина

По мере удаления от Африки в популяциях снижается генетическое разнообразие и растет груз неблагоприятных мутаций

Путем секвенирования геномов из семи популяций исследователи подтвердили картину расселения человека по континентам после выхода из Африки. Серия миграций сопровождалась снижением генетического разнообразия. С увеличением расстояния от Африки падает эффективность отрицательного отбора и в популяциях возрастает мутационный груз .

После выхода человека современного вида из Африки наши предки освоили все континенты, причем, по предположению авторов, расселение в каждый из регионов планеты начиналось с того, что в этот регион мигрировала относительно небольшая группа людей, которая и давала начало местной популяции. Такая схема – зарождение новой популяции от немногочисленной группы мигрантов, приводит к снижению генетического разнообразия по сравнению с той первоначальной популяцией, из которой вышли мигранты. На языке генетиков это явление называется эффектом основателя. Следующая за уменьшением численности популяционная волна, как правило, приводит к накоплению в популяции неблагоприятных мутаций – увеличению мутационного груза.

В согласии с этой схемой по мере расселения человека современного вида из Африки из-за серии «эффектов основателя» мутационный груз должен увеличиваться. Группа американских, швейцарских и французских генетиков решила проверить эту гипотезу на практике. Для этого они секвенировали полные геномы людей из семи регионов планеты и оценили частоту распределения неблагоприятных аллелей в региональных популяциях. Статья с результатами их исследования опубликована в журнале PNAS.

Каждый человек несет в своем геноме несколько (в среднем 4-5) неблагоприятных мутаций, которые оказывают вредное действие на здоровье в том случае, если находятся в гомозиготном состоянии (то есть, на обеих хромосомах, одна из которых получена от матери, другая — от отца). В этом случае действие мутации не компенсируется нормальным аллелем на парной хромосоме. Обычно вредные мутации вычищаются из популяции отрицательным отбором, но действие этого отбора зависит от эффективного размера популяции (Ne). Если он невелик, то отбор действует слабее, чем дрейф генов. Тогда неблагоприятные аллели могут по воле случая передаваться в популяции от поколения в поколение так же, как обычные, нейтральные, и достигать заметной частоты. Мутационный груз популяции растет.

Авторы данной работы взяли семь популяций: этническая группа сан из Намибии, пигмеи мбути (из республики Конго), алжирские мозабиты, пакистанские патаны, камбоджийцы, якуты и индейцы майя из Мексики. В выборке из каждой популяции они секвенировали полные геномы со средним покрытием 7x (цифра показывает, сколько раз был прочитан каждый нуклеотид) и полные экзомы (кодирующая белки часть генома) с высоким покрытием (78x). Всего было секвенировано более 50 геномов и проанализировано более 14 миллионов точек однонуклеотидного полиморфизма (SNP).

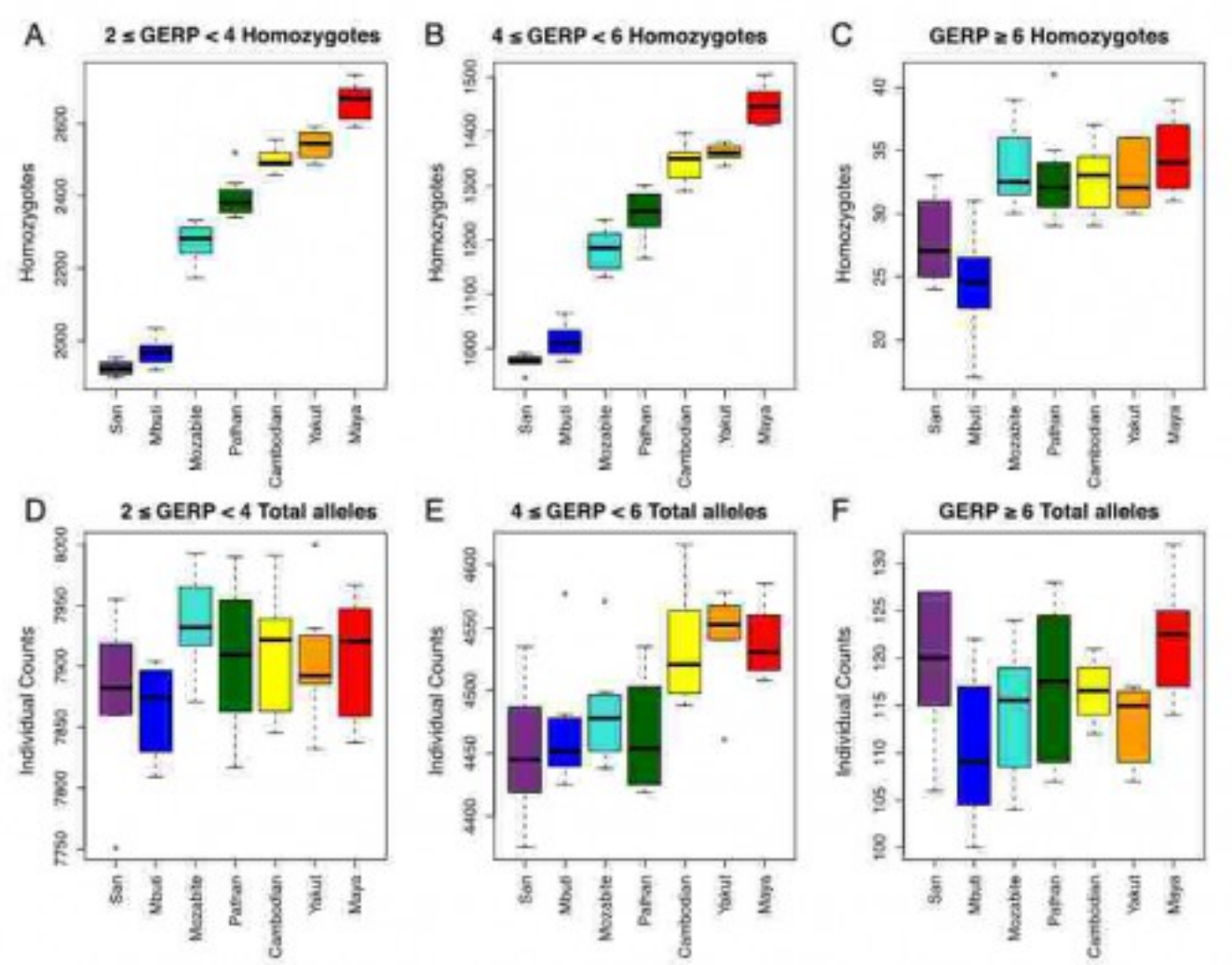
Дальше от Африки – выше гомозиготность

Выяснилось, что в семи популяциях по мере удаления от Южной Африки снижается гетерозиготность, то есть снижается разнообразие аллелей на парных хромосомах. Это согласуется с гипотезой, что именно Южная Африка является прародиной человечества. Популяция из Намибии характеризуется самой высокой гетерозиготностью, близки к ней пигмеи мбути. У алжирских мозабитов с севера Африки гетерозиготность выше, чем у неафриканских популяций, но ниже, чем в популяциях Южной Африки. У индейцев майя гетерозиготность наиболее низка среди всех изученных популяций.

Чтобы сравнить число неблагоприятных аллелей в индивидуальных геномах, авторы использовали секвенирование экзомов с высоким покрытием (78x). Все обнаруженные мутации в соответствии с базой данных Genomic Evolutionary Rate Profiling (GERP) были классифицированы на четыре категории: 1) нейтральные, 2) средне вредные, 3) сильно вредные и 4) экстремально вредные (в зависимости от степени потенциального вреда для организма).

Выяснилось, что число потенциально вредных аллелей растет с увеличением расстояния от Южной Африки (в направлении от Намибии до майя). На рисунке показаны для разных популяций как средние количества в гомозиготе потенциально вредных аллелей по категориям: средне вредные, сильно вредные и экстремально вредные (A, B, C), так и средние количества всех потенциально вредных аллелей (и гомозиготных, и гетерозиготных), по категориям: средне вредные, сильно вредные и экстремально вредные (D, E, F). Видно, что число гомозиготных аллелей (A, B, C) во всех неафриканских геномах значительно больше, чем в африканских геномах. Их число закономерно растет по мере удаления популяции от Южной

Африки. В то же время, по общему числу неблагоприятных аллелей (в гомо- и гетерозиготе) такой четкой тенденции не наблюдается.



Число гомозиготных потенциально вредных аллелей (A, B, C) и общее число потенциально вредных аллелей (в гомо- и гетерозиготе) (D, E, F) в индивидуальных геномах по семи изученных популяциям для трех категорий мутаций: средних (2 ≤GERP<4), сильно вредных (4 ≤ GERP<6) и экстремально вредных (GERP ≥6). San – популяция сан Намибии, Mbu – пигмеи мбути. Moz – мозабиты Алжира, Pat – патаны Пакистана, Cam – Камбоджа, Yak – якуты, May – майя.

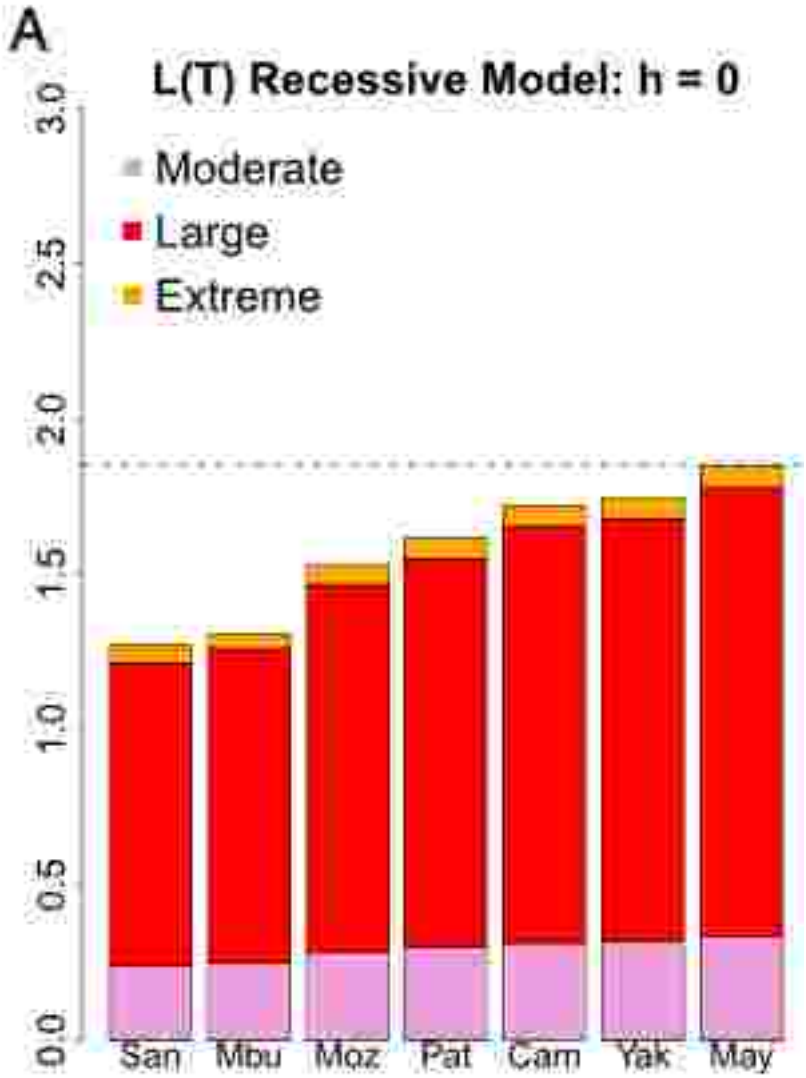
Таким образом, из результатов следует , что по мере удаления от Африки большая доля неблагоприятных аллелей переходит в гомозиготное состояние. А это значит, что их потенциальный вред становится реальным, так как не компенсируется нормальным геном на парной хромосоме.

Дальше от Африки – меньше эффективность отбора

Авторы смоделировали эволюцию нейтральных и вредных мутаций, имитировав действие отрицательного отбора, который должен вычищать в популяциях вредные мутации, на протяжении 3 тысяч поколений (примерно 75 тысяч лет). Для этого они ввели новый статистический показатель RH. RH оказался значительно выше в популяциях Южной Африки, чем в неафриканских популяциях для всех категорий мутаций. Это указывает на разницу в действии отбора в этих двух группах. В Африке отрицательный отбор удерживает вредные аллели на более низкой частоте, чем в неафриканских популяциях.

Если принять, что вредные аллели в геноме рецессивны (то есть, проявляются фенотипически только если находятся в гомозиготном состоянии, на обеих парных хромосомах), то мутационный груз закономерно возрастает от Намибии до майя,

по мере увеличения расстояния популяции до Южной Африки (рис А).



Величина мутационного груза в изученных популяциях для трех категорий мутаций: средних (розовый цвет), сильно вредных (красный цвет) и экстремально вредных (бежевый цвет), согласно модели рецессивных неблагоприятных мутаций. San – популяция сан Намибии, Mbu – пигмеи мбути. Moz – мозабиты Алжира, Pat – патаны Пакистана, Cam – Камбоджа, Yak – якуты, May – майя.

Таким образом, выявив такие закономерности — повышение гомозиготности и снижение эффективности отбора с увеличением расстояния до Южной Африки, авторы подтвердили модель экспансии человечества по континентам как цепь «эффектов основателя» (см выше). Вредные мутации в таких условиях начинают эволюционировать так же, как нейтральные, их частота может даже увеличиваться в поколениях. Именно поэтому мутационный груз, несущий в себе опасность потенциальных заболеваний, выше в удаленных от Африки популяциях.

Источник:

Distance from sub-Saharan Africa predicts mutational load in diverse human genomes

Brenna M. Henn, Laura R. Botigué, Stephan Peischl, Isabelle Dupanloup, Mikhail Lipatov, Brian K. Maples, Alicia R. Martin, Shaila

Musharoff, Howard Cann, Michael P. Snyder, Laurent Excoffier, Jeffrey M. Kidd and Carlos D. Bustamante