

## 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 \( \$N\_e\$ \)](#). 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 \(SNP\)](#).

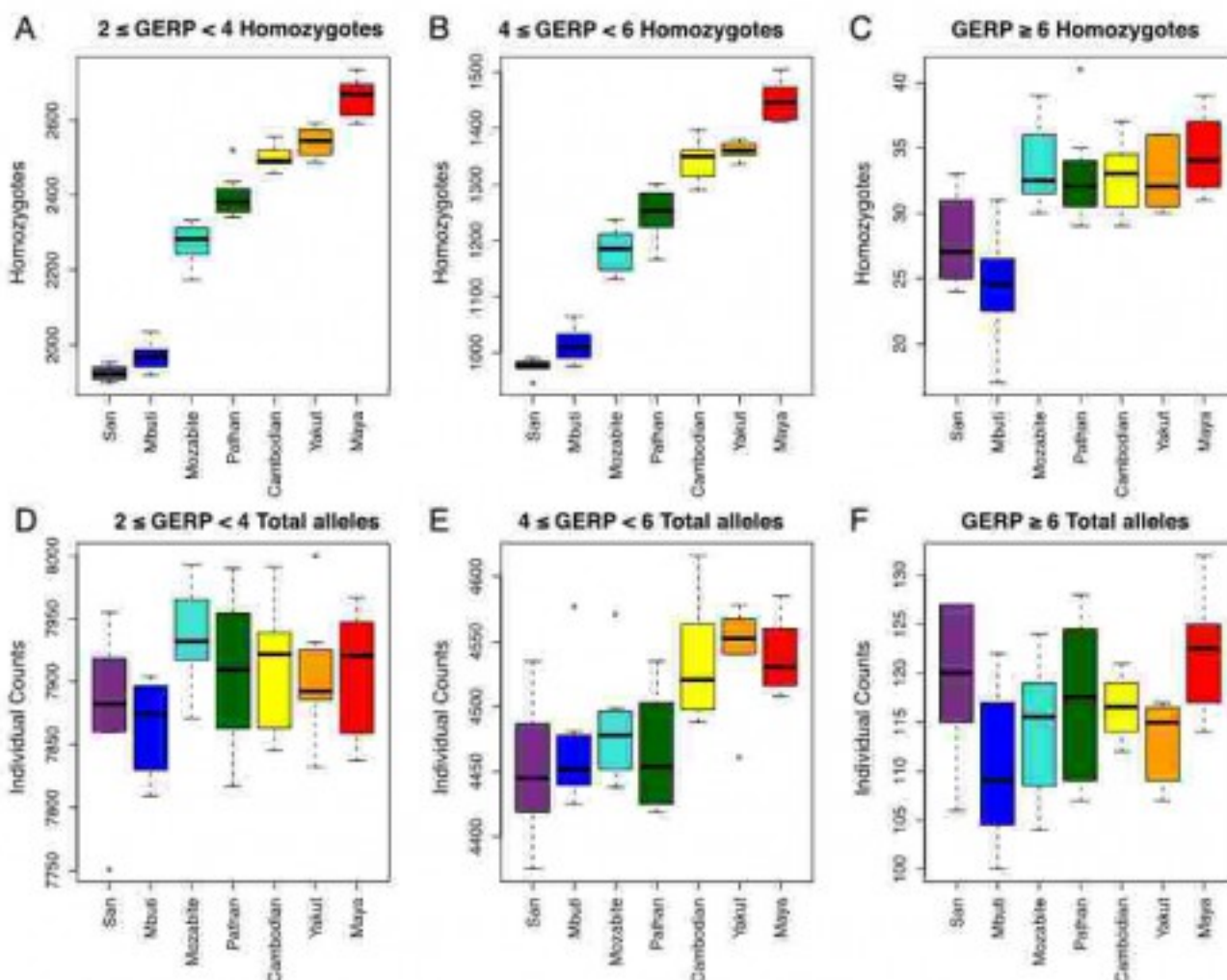
### Дальше от Африки – выше гомозиготность

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 экзотов 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 изученным популяциям для трех категорий мутаций: средних ( $2 \leq \text{GERP} < 4$ ), сильно вредных ( $4 \leq \text{GERP} < 6$ ) и экстремально вредных ( $\text{GERP} \geq 6$ ). San – популяция сан Намибии, Mbu – пигмеи мбути. Moz – мозабиты Алжира, Pat – патаны Пакистана, Cam – Камбоджа, Yak – якуты, May – майя.

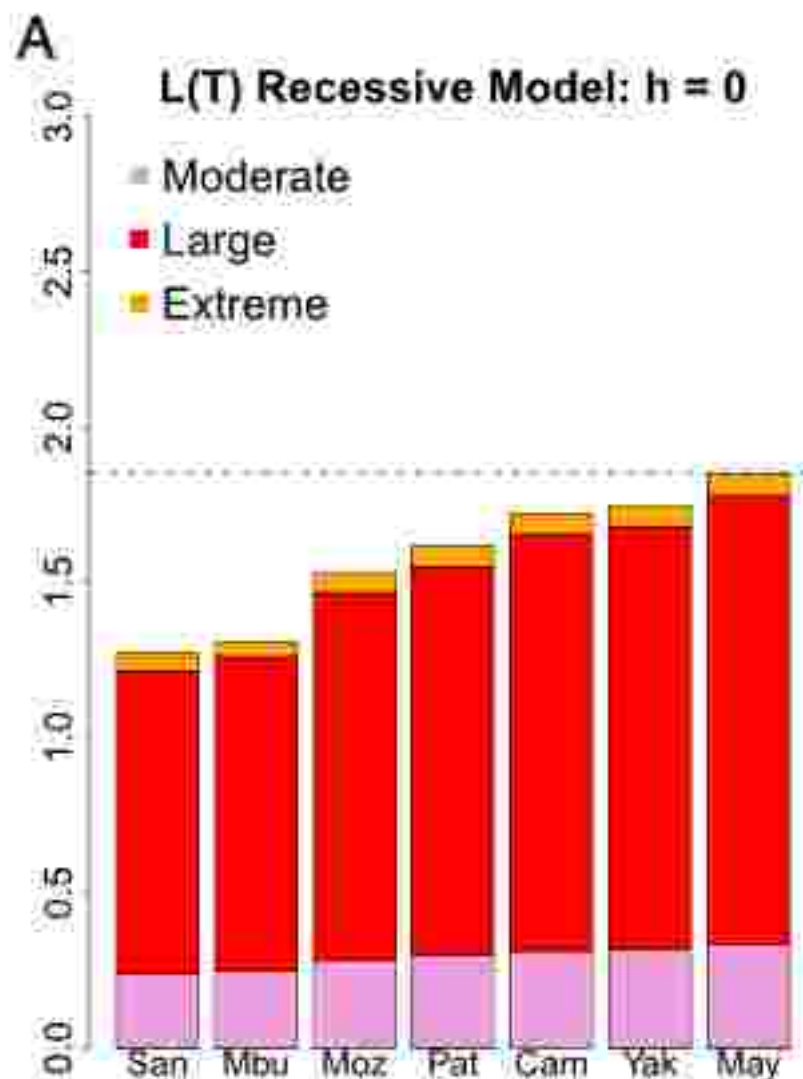
Таким образом, из результатов следует, что по мере удаления от Африки большая доля неблагоприятных аллелей переходит в гомозиготное состояние. А это значит, что их потенциальный вред становится реальным, так как не компенсируется нормальным геном на парной хромосоме.

### 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

