

**Выход(ы) из Африки и глобальный геномный ландшафт**

*Три статьи в одном номере Nature с анализом прочтения сотен геномов по всему миру*

Одновременно вышли три статьи трех исследовательских коллективов (в двух из них участвуют российские ученые), в которых анализируются результаты полного секвенирования (прочтения) большого количества полных геномов из многих популяций мира. Все более полной и детальной становится картина глобального генетического разнообразия. Появляется больше возможностей реконструировать прошлое: уточнить вклад древних видов человека в наш геном, вычислить время жизни общих предков разных народов. Одну из важнейших проблем – была ли ранняя миграция из Африки и оставила ли она генетический след в современных популяциях, авторы разных исследований решают по-разному.

Технологии секвенирования полных геномов (полного прочтения нуклеотидной последовательности ядерной ДНК в клетках человека) завоевывают мир и открывают перед учеными новые горизонты. Во-первых, они позволяют увидеть полную и точную картину геномного разнообразия человечества, во-вторых, заглянуть в прошлое и реконструировать пути формирования современных популяций. Правда, для достижения второй цели сегодня существует замечательная возможность секвенировать палеоДНК из древних образцов, но древние геномы – всегда единичные, а современных много. Так что обычно исследователи, вне зависимости от того, решают ли они задачи современного генетического разнообразия или древних миграций человечества, используют оба подхода, привлекая весь имеющийся в литературе материал.

Полнота и точность полученной картины зависят от двух параметров – количества геномов (чем больше, тем лучше) и качества прочтения. Для оценки последнего служит величина покрытия, то есть цифра, обозначающая, сколько раз в процессе секвенирования был прочитан каждый нуклеотид. Чем она выше, тем выше надежность данных.

В свежем выпуске журнала Nature опубликованы сразу три статьи, в которых представлены результаты секвенирования большого количества полных геномов. Первая статья принадлежит коллективу под руководством профессора Гарвардской медицинской школы Дэвида Райха (David Reich). За последние пару лет команда Райха поразила научный мир несколькими исследованиями важнейших проблем, которые меняют взгляд на историю наших предков. В нынешней статье ученые анализируют 300 геномов из 142 популяций со всех континентов, секвенированных с высоким покрытием (в среднем 43x), что гарантирует надежность данных. Так что они с полным основанием могут говорить, что представляют глобальный геномный ландшафт. Кстати, в первом варианте их статья называлась именно так, а к моменту публикации они сменили ее на более строгое <http://nature.com/articles/doi:10.1038/nature18964>

в котором фигурирует название проекта - Simons Genome Diversity Project (SGDP), <https://www.simonsfoundation.org/life-sciences/simons-genome-diversity-project-dataset/>, Это проект, ориентированный именно на оценку глобального генетического разнообразия. В предшествовавший проект «1000 геномов» вошли всего 26 популяций, и так как он был ориентирован в большей степени на задачи медицинской генетики, в нем не было малочисленных популяций, которые также вносят вклад в генетическое разнообразие.

Вторая статья в этом же номере Nature <http://nature.com/articles/doi:10.1038/nature19792> опубликована коллективом под руководством специалистов Эстонского биоцентра в Тарту, соведущие авторы – профессор Рихард Виллемс (Richard Villems), профессор Тоомас Кивисилд (Toomas Kivisild) и профессор Мэйт Метспалу (Mait Metspalu), а также профессор Эске Вирреслев из Centre for GeoGenetics в Копенгагене, Дания. В статье представлен анализ 379 геномов из 125 популяций, так же, как и у Райха, секвенированных с высоким покрытием, то есть с высокой надежностью.

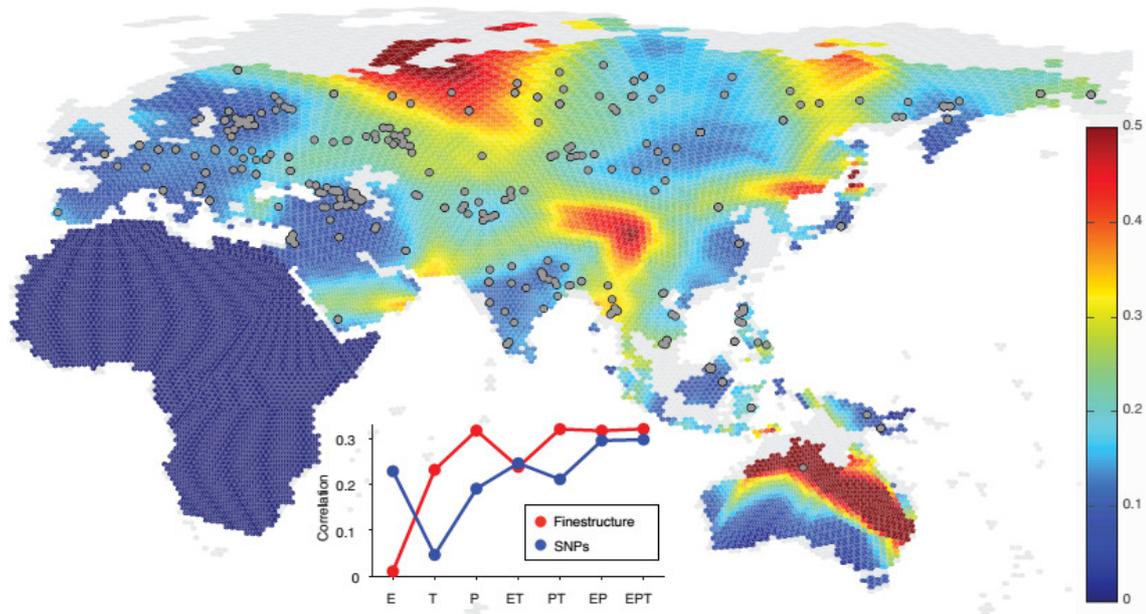
В числе геномов, изученных как в той, так и в другой статье, содержатся и геномы из России, и это чрезвычайно важный факт. В нашей стране (по данным 2010 года) проживает 195 этнических групп, но это огромное геномное разнообразие до сих пор практически не было отражено в международных полногеномных проектах. Так, образцы из России не вошли в уже упомянутый проект «1000 геномов». Но очевидно, что без российских геномов глобальная база не может быть полной. В соавторах обеих статей есть ученые из России – специалисты из Москвы, Новосибирска, Уфы, Барнаула, Якутска, Краснодара, Магадана.

Третья статья в том же журнале <http://nature.com/articles/doi:10.1038/nature18299> - коллектива под руководством профессора Эске Вирреслева (Eske Willerslev) из Centre for GeoGenetics в Копенгагене, Дания, не включает российских участников. Она представляет данные секвенирования 83 геномов австралийских аборигенов и 25 геномов папуасов Новой Гвинеи

### **Картина генетического разнообразия с высоким разрешением**

В статье команды Райха исследуемые популяции охватывали следующие регионы: Западная Евразия, Центральная Азия и Сибирь, Восточная Азия, Южная Азия, Океания, Африка, Америка. В картине глобального генетического разнообразия удалось увидеть несколько важных закономерностей. Например, что степень гетерозиготности (когда на одних и тех же участках парных хромосом содержатся разные варианты генов) выше всего в Африке, а скорость накопления мутаций в геноме в неафриканских популяциях на 5% выше, чем в африканских. Авторы сравнили все изученные популяции по спектру предковых генетических компонентов и путем оценки попарных различий между популяциями построили дерево, отражающее родственные связи между народами.

В статье «эстонской команды» изученные геномы так же широко охватили мир; помимо прочих, в работу вошли новые секвенированные геномы из Сибири, островов Юго-Восточной Азии и Новой Гвинеи. Сравнивая попарно геномы из разных популяций, авторы нашли, что они группируются в 12 больших региональных кластеров, причем эти кластеры в большинстве случаев совпадали с «самоидентификацией популяций», то есть с их этнической принадлежностью. Они также изучили роль географии в картине генетического разнообразия. На карте разными цветами представлены величины генетических различий между географически близкими популяциями (наибольшие различия соответствуют теплым цветам, наименьшие – холодным). Самые яркие области, в которых генетические различия между близко расположенными популяциями особенно велики, соответствуют барьерам на пути генетических потоков.

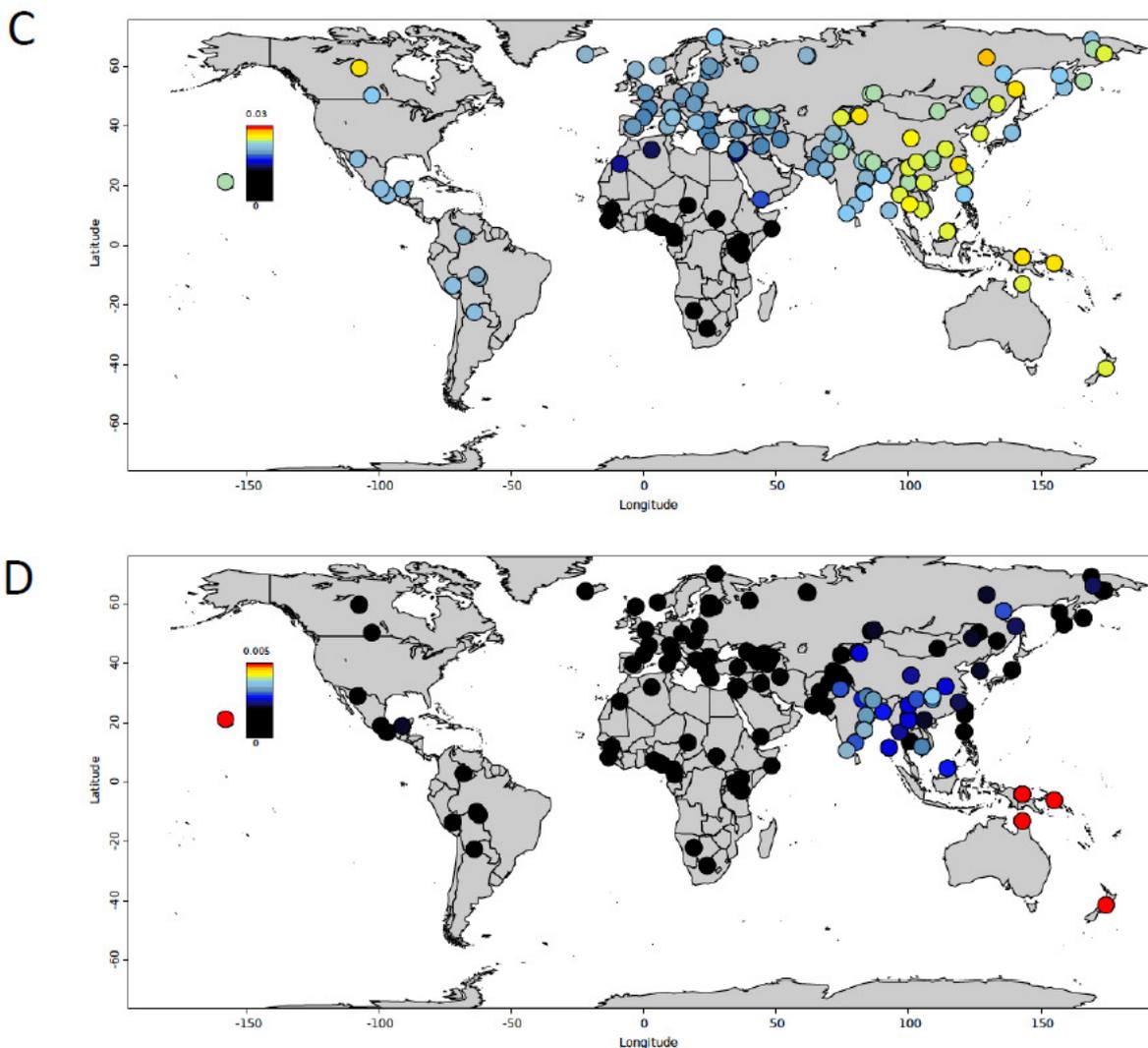


Основная ось генетического разнообразия проходит с востока на запад: генетический барьер (на рисунке окрашенный в яркие цвета) тянется по Уральским горам, переходит в степной пояс, соединяющий Центральную Азию с Южной Сибирью и выходит на Тибетское плато, продолжаясь к югу к Индийскому океану, разделяя Южную и Юго-Восточную Азию.

Расселяясь по Евразии, человек сталкивался с самыми разными условиями внешней среды, в которых те или иные генетические варианты оказывались полезными, повышали приспособленность. Они закреплялись естественным отбором, и их частота в популяциях увеличивалась. Авторы выявили несколько новых генов, ставших мишенями отбора, в их числе гены, связанные с пигментацией, терморегуляцией, иммунной системой.

### Генетическое наследие древних видов

Как уже говорилось, большое количество прочитанных современных геномов дает возможность исследователям не только получить современный геномный срез человечества, но и заглянуть в прошлое. В статье команды Райха авторы на большом материале пересчитали генетический вклад неандертальцев и денисовцев в геномы современных людей в разных популяциях.



*Оценка вклада неандертальских (C) и денисовских (D) предков в геном современных людей в разных частях света. Цветовая шкала ранжирует этот вклад от 0 до 3% (неандертальцы) и от 0 до 0,5% (денисовцы).*

Неандертальский предковый вклад (Рис. C) найден во всех современных популяциях за исключением Африки к югу от Сахары, в Восточной и Южной Азии его больше, чем в Западной Евразии и Америке. Денисовский вклад (Рис. D) несут австрало-меланезийцы и в меньшей степени остальные популяции Восточной и Юго-Восточной Азии.

### **Когда жили общие предки разных народов?**

Другой ретроспективный анализ продемонстрировал, как давно те или иные популяции разошлись от общего предка. Для этого исследователи подсчитывали накопившиеся в разных популяциях различия в расчете на один нуклеотид. Результаты для каждой пары популяций представлены тремя цифрами, которые показывают, как давно 25%, 50% и 75% генофондов этой пары популяций восходили к общему предку. Это время велико для общих предков африканских и неафриканских популяций. Например, для южноафриканских койсанов и французов датировки расхождения составили 82/131/173

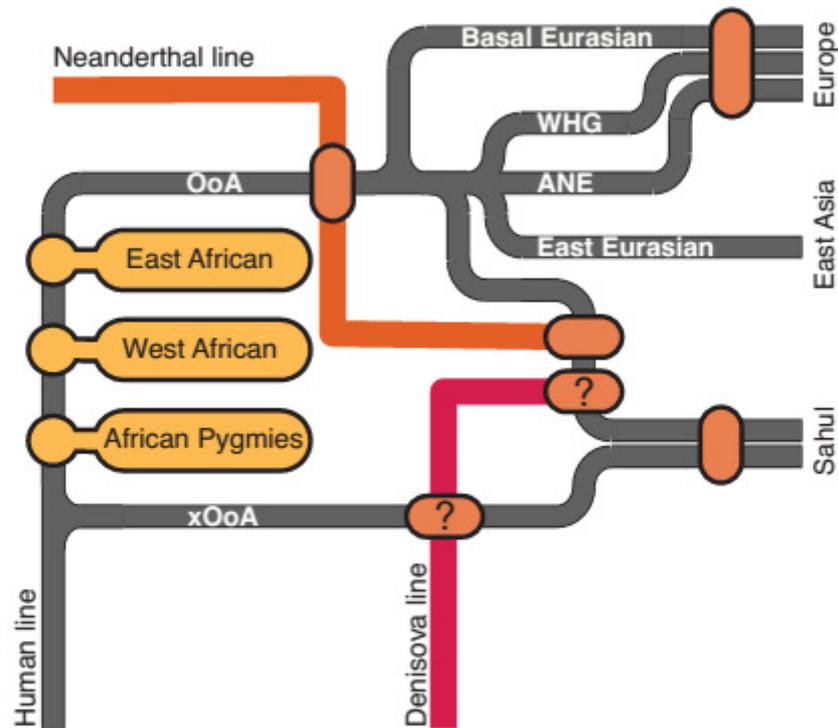
тыс. лет назад, для пигмеев мбути и французов – 67/112/171 тыс лет назад. Что касается неафриканцев, то расхождение предковых популяций Западной Евразии, Восточной Евразии и Австрало-Меланезии началось 30-50 тыс лет назад, вскоре после прохождения самой узкой части «бутылочного горлышка» вышедшими из Африки людьми. А в пределах перечисленных регионов популяции расходились в пределах последних 20 тысяч лет. Так, например, время расхождения между якутами и французами составило 15/23/37 тыс лет назад, между французами и китайцами – 19/28/42 тыс лет назад, а между якутами и китайцами уже заметно меньше – 7/10/14 тыс лет назад.

### **Загадка происхождения австралийцев и папуасов**

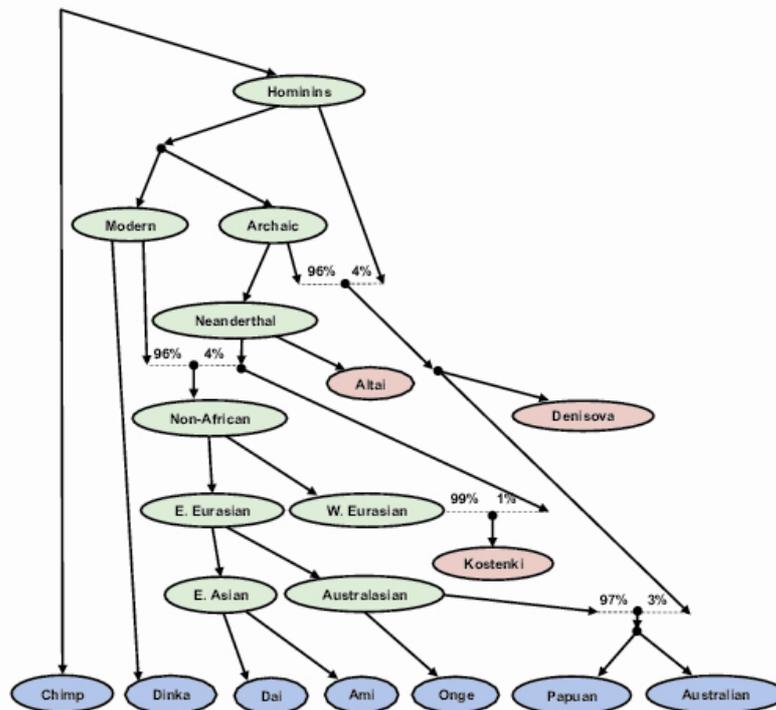
Обе статьи пытаются выяснить историю популяций Австралии и Новой Гвинеи, которая восходит к двум моделям исхода современного человека из Африки и расселения его по Евразии. В соответствии с первой, люди мигрировали из Африки только один раз, 80-60 тыс. лет назад, и все современное человечество произошло от этой миграции, то есть является потомками одной популяции. Альтернативная модель предполагает, что была и более ранняя миграция из Африки – 130-120 тыс. лет назад, и ее потомками стали популяции Юго-Восточной Азии и Австралии. Предполагается, что в эти регионы люди пришли по «южному пути», продвигаясь вдоль береговой линии Аравийского полуострова и Индии. Вторая, основная, миграция из Африки прошла через Левант и стала источником популяций материковой Евразии.

Интересно, что в двух статьях эта проблема решается по-разному. В статье эстонского коллектива показано, что около 2% генома папуасов происходит от предка, отделившегося от африканцев раньше, чем предки остальных жителей Евразии. Этот результат укладывается в модель двух волн миграции из Африки, причем ранняя волна (около 120 тыс. лет назад) не оставила следов нигде, кроме как в геноме папуасов.

Вот схема из «эстонской статьи», в которой авторы отобрали свое видение двух волн миграций из Африки и генетических потоков, связывающих древние и современные популяции. Модель предполагает наличие ранней волны выхода из Африки (xOoA), которая оставила небольшой генетический след в популяциях Сахула (древний суперматерик, объединяющий Австралию и Новую Гвинею). Большой же предковый вклад в популяции Сахула внесла основная миграционная волна из Африки (OoA), разделившаяся, кроме того, на линию базальных евразийцев, западноевразийских охотников-собирателей (WHG), древних северных евразийцев (ANE) и восточных евразийцев. На разных участках этой волны происходила гибридизация современного человека с неандертальцами. Гибридизация с денисовцами (генетический след которой выявляется в популяциях Сахула) затронула основную и/или раннюю волну миграции из Африки



В статье команды Райха, напротив, выводы согласуются с другой моделью – утверждающей, что все современные неафриканцы, включая жителей Австралии и Новой Гвинея, происходят от единой волны выхода из Африки. Эта волна разделилась на западноевразийскую и восточноазиатскую линии, и австралийские аборигены и папуасы Новой Гвинеи имеют тех же предков, что и другие популяции Восточной Азии. В этой статье дается следующая схема, связывающая древние и современные популяции.



Современные популяции обозначены голубым цветом, древние образцы - розовым, предковые линии – зеленым. Пунктирные линии обозначают потоки генов, в том числе от древних популяций. Dinka – этническая группа, проживающая в Южном Судане, Onge – онге, коренные жители Андаманских островов, Papuan – папуа Новой Гвинеи, Kostenki – образцы с верхнепалеолитической стоянки. Ami и Dai – коренные народы Китая.

К этой же (одноволновой) модели склоняются и авторы статьи под руководством Вирреслева. Ее авторы считают, что единая волна миграции разделилась сразу после выхода из Африки: одна ее ветвь привела ко всем материковым популяциям, а другая – к популяциям Австралии и Новой Гвинеи.

Впрочем, авторы статей команды Райха и команды Вирреслева не отрицают само возможное существование ранней миграции из Африки. Они лишь утверждают, что, как показал анализ полных геномов, эта гипотетическая миграция не оставила генетического следа. В то же время, эстонская команда, в отличие от них, нашла этот незначительный (около 2%) след в геномах папуасов. Очевидно, окончательное выяснение этого вопроса, когда можно будет нарисовать исчерпывающую схему путей наших предков из Африки в Евразию, это задача для будущих исследований.

Один из российских соавторов обеих статей, доктор биологических наук, зав. лаборатории геномной географии Института общей генетики РАН Олег Балановский, по нашей просьбе прокомментировал их значение для мировой и российской науки.

**"Если бы специалисты несколько лет назад знали, что появятся такие статьи, они послужили бы маяком, избавляющим от многих метаний и ошибок: в этих трех статьях изучение генофонда человечества впервые проведено основательно, качественно и продуманно. Будем надеяться, они знаменуют собой начало новой эпохи исследований, когда не только геномы будут полные, но и картина истории человечества предстанет во всей своей полноте".**

**"Благодаря участию нашего коллектива и ряда других институтов Россия и сопредельные страны перестали быть белым пятном на геногеографической карте мира: постепенно становится понятно, как наш генофонд встроен в генетический ландшафт человечества. Обилие опубликованных сегодня российских геномов - это отличная стартовая позиция, которая позволит российским генетикам работать на мировом уровне, уточняя генетическую историю народов нашей страны, и на этом пути нас ждет еще немало загадок и открытий."**

С подробным обзором двух полногеномных статей можно познакомиться на сайте «Генофонд.рф» [http://генофонд.рф/?page\\_id=9646](http://генофонд.рф/?page_id=9646) и [http://генофонд.рф/?page\\_id=9661](http://генофонд.рф/?page_id=9661)  
обзор третьей статьи появится на сайте в ближайшее время.

**Контакты для дополнительной информации по пресс-релизу:**

Олег Балановский, д.б.н., зав. лаб. геномной географии ИОГен РАН, [balanovsky@inbox.ru](mailto:balanovsky@inbox.ru)

Надежда Маркина, к.б.н., редактор сайта «Генофонд.рф»

(926)118-84-38, [nadezda\\_markina@mail.ru](mailto:nadezda_markina@mail.ru)