

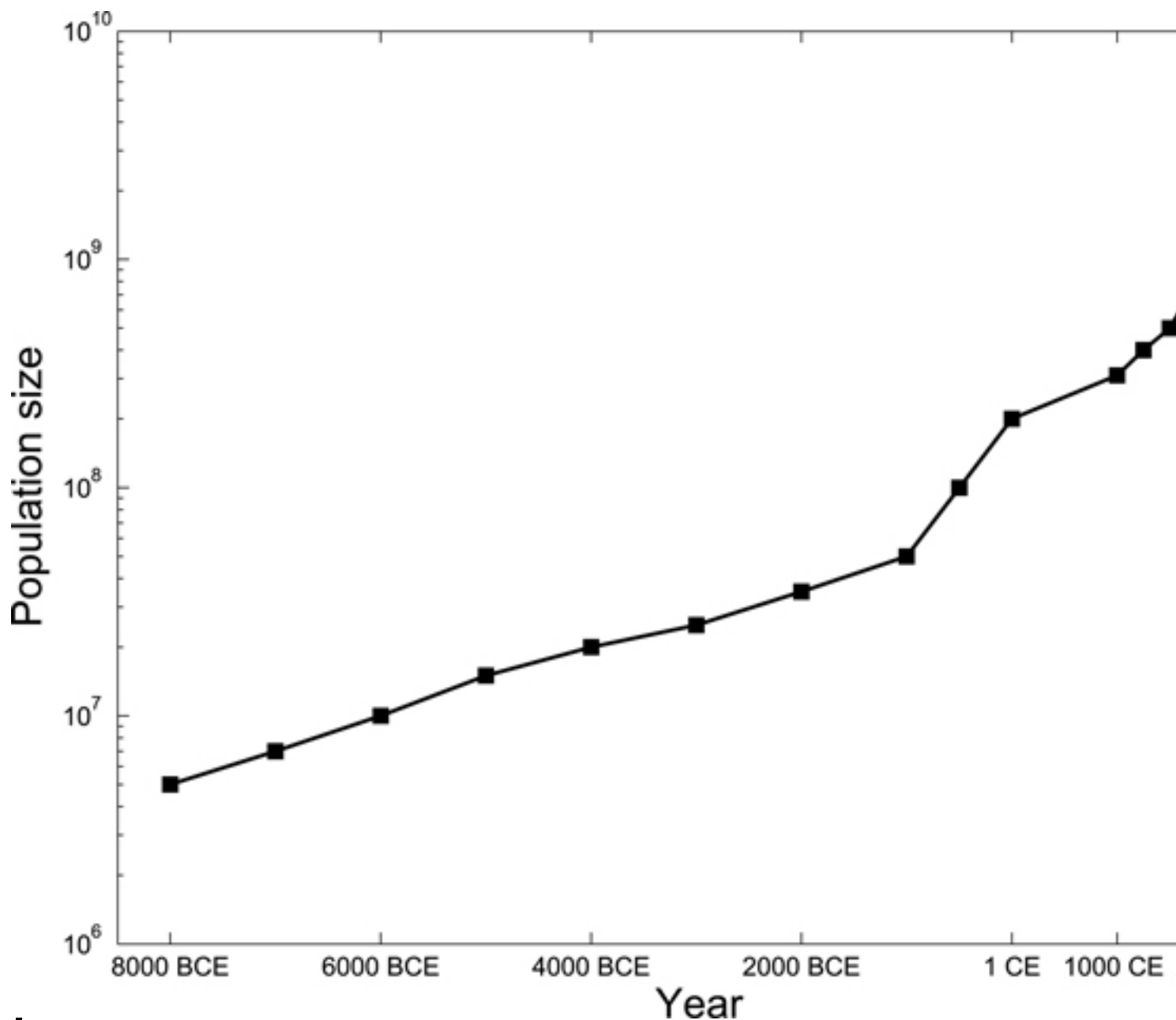
Обилие мутаций в популяциях людей обычно определяют на небольших выборках. Этот подход при известных методах прочтения нуклеотидных последовательностей ведет к резкой недооценке числа редких вариантов аллелей. Между тем их доля составляет не меньше 65–75% в больших выборках.

При существующем темпе роста населения число редких мутаций становится чрезвычайно внушительным и явно недоучитывается при различных глобальных медицинских прогнозах. Кроме того, накопление мутаций при росте населения означает увеличение мутационной изменчивости. А это, как мы знаем, является залогом быстрой приспособляемости вида при стрессовом изменении условий.

Алон Кейнан и Эндрю Кларк из Корнелловского университета (Итака, США) решали частную задачу по генетике о числе единичных и редких мутаций в человеческой популяции. Они утверждали, что современные методы исследования приводят к резкой недооценке этой характеристики. В связи с этим они предлагали подсчитать, сколько редких мутаций несет современное человечество. С точки зрения статистики, это означает понять форму и показатели частотного распределения (спектр) мутаций в генофонде.

Однако эта частная задача выводит нас к решению важнейших вопросов по эволюции человека. Продолжается ли эволюция человека в настоящее время? По силам ли современной медицине справиться с накоплением мутаций? Как влияет перенаселение на эволюцию человека? На эти вопросы невозможно ответить, исходя из простой логики, что называется, «на пальцах». Нужны факты. Эти факты можно найти в представленной работе.

Число людей на планете неудержимо и стремительно растет — это общеизвестный и тревожный, нет, даже пугающий, факт. 10 тысяч лет назад человечество исчислялось несколькими миллионами, теперь же нас около 7 миллиардов.



Кривая изменения численности населения человечества, собранная на основе данных о древности и демографии.

Рост численности населения неоднороден, в последние 2–3 тысячи лет, как показывают демографические реконструкции, регистрируется его ускорение. Эти процессы должны так или иначе отражаться на составе генофонда, по крайней мере в генофонде должны накапливаться нейтральные мутации. Теоретически, чем старше мутация, тем чаще она встречается в популяции, чем она моложе — тем реже. Иными словами, у старых мутаций было достаточно времени, чтобы увеличить частоту за счет вероятностного дрейфа, а у молодых такой возможности не было. Те мутации, которые встречаются с

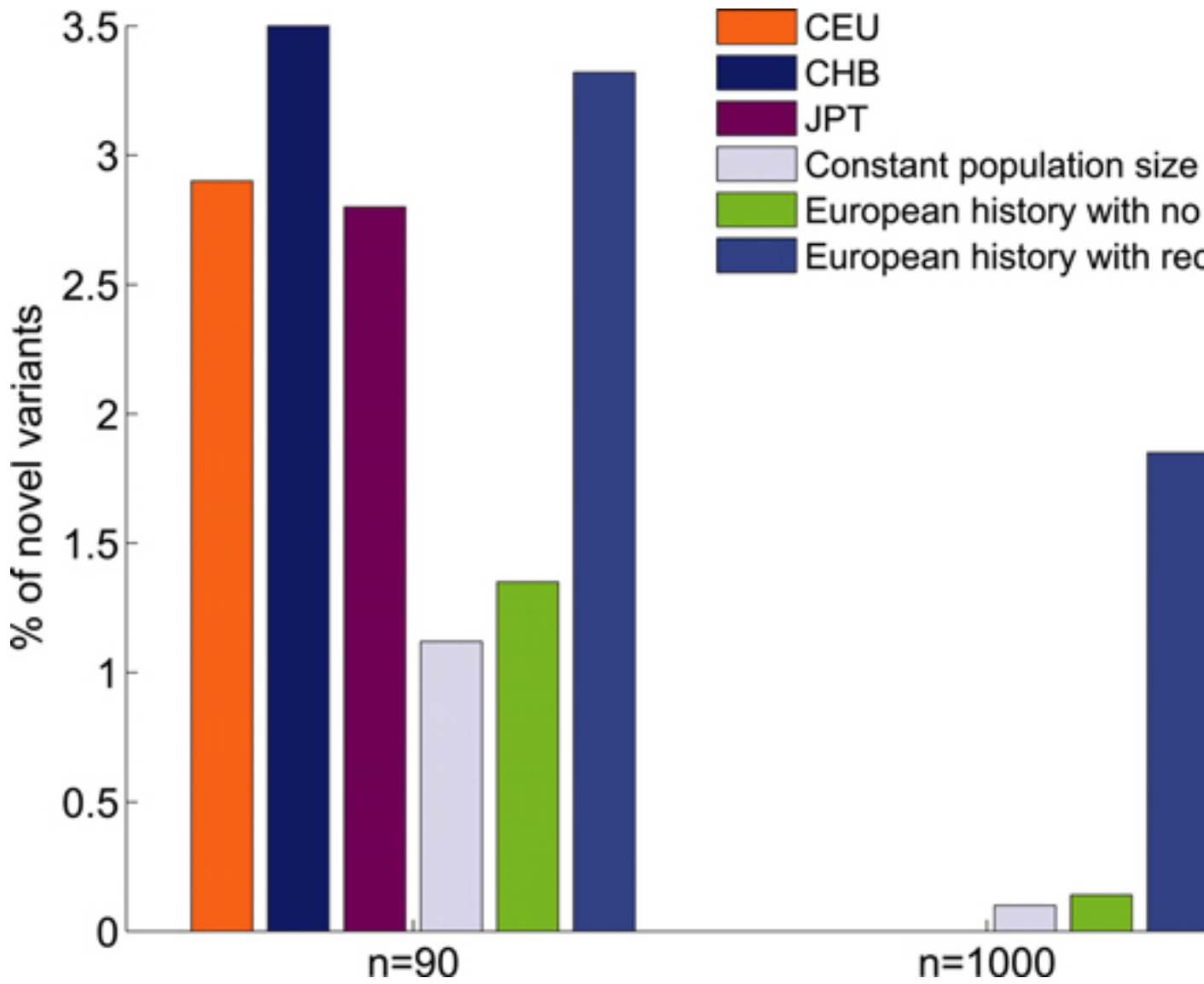
частотой 5% и выше, появились несколько десятков тысяч лет назад, а те, что регистрируются с частотой меньше 0,05%, внедрились в генофонд 2–3 тысячи лет назад. В связи с этим спектр частоты мутаций является важной генетической и демографической характеристикой. По спектру нейтральных мутаций можно реконструировать демографическую историю. Но только в том случае, если этот спектр более или менее точно выявлен из современных выборок. Дело в том, что небольшие выборки совершенно неадекватно отражают число редких элементов, в результате спектр сильно искажается. Почему так выходит? Потому что обычно редкие варианты генов отбраковывают, считая их технологическими и методическими ошибками прочтения. В результате из выборки удаляется большинство вариантов генов, которые возникли недавно, то есть в последние 2–3 тысячи лет. А ведь это именно тот период человеческой истории, когда рост численности был самым быстрым. То есть из рассмотрения изымается весьма внушительный объем реальной мутационной изменчивости. Поэтому хорошо бы понять, какая часть реальной картины отбрасывается, когда приводятся общие глобальные оценки мутационной изменчивости.

Обычно эти оценки строятся на базе различных демографических показателей, таких, как численность населения и скорости роста. Иными словами, скорости роста, численность населения (точнее, эффективная численность населения) увязываются взаимнообразно со спектрами мутационной изменчивости. В слове «увязываются» скрывается целая область исследования, которая предлагает использование различных моделей демографии и генетики — родную вотчину статистиков и биоинформатиков.

Так что Кейнан и Кларк работали с различными демографическими моделями, а на выходе получали спектры мутационной изменчивости. Из возможного семейства моделей они выбрали модель с постоянным ростом населения, модель с двумя бутылочными горлышками в период выхода европейского человечества из Африки и переживания ледникового периода. И, наконец, третья модель, помимо двух бутылочных горлышек, учитывала ускоренный рост в последние два-три тысячелетия. Далее имитировались выборки в 50, 500 и 5000 индивидуумов и для них сравнивались получающиеся спектры распределения мутаций. В третьей модели (ускоренный рост и два бутылочных горлышка) получилось резкое увеличение обилия редких мутаций — 64% одноразовых мутаций против 13 и 18% в первой и второй моделях соответственно. Однако этот эффект наблюдается только при массивной выборке в 5000 индивидуумов, а при выборке в 500 индивидуумов разница между второй и третьей моделью получается лишь в 8%. Как справедливо указывают авторы работы, такую разницу легко пропустить или списать ее в ошибки методов.

Выбрав в качестве базовой третью модель (она параметризована реальными данными и лучше всего описывает реальную демографическую кривую), авторы предложили

сравнить имеющиеся данные по редким мутациям с модельными. Эти данные они взяли из предыдущих работ по географическому картированию мутаций. В этой работе учитывались данные по составу и числу SNP в последовательности участка в 100 тысяч нуклеотидов у 692 человек из 11 районов мира. Эти данные получены с применением нежесткого фильтра для редких SNP, поэтому высокий процент реальных редких мутаций должен присутствовать в выборках. Минимальный размер выборки для народов Европы (CEU), Китая (CHB) и Японии (JPT) составил 90 последовательностей; поэтому в моделях имитировалась выборка в 90 индивидуумов.



Q

Три самых левых столбика — количество однонуклеотидных полиморфизмов в выборке из 90 европ

Результаты сравнения дают ясное представление, что наблюдаемые спектры с известным обилием мутаций, включая и редкие, описываются только моделью ускоренного роста населения. Даже в большой выборке в 1000 индивидуумов для 1001-й прочтенной последовательности обнаружится 1,9% новых вариантов (а это 57 000 вариантов, если говорить о числе, а не о процентах). И в обратную сторону — при ускоренном росте обязательно существует высочайшее обилие редких мутаций, плохо поддающееся распознаванию.

Проведенная работа заслуживает внимания по трем причинам. Первая из них — практическая, и связана с медициной. Высокая скорость роста численности популяции ведет к увеличению мутационного груза. Это означает ослабление в среднем здоровья человечества и увеличение риска заболеваний для каждого отдельного человека. С этой проблемой должны по идее справляться медики и естественный отбор. Медики будут лечить конкретных людей, естественный отбор постарается улучшить ситуацию в целом. При этом эти факторы — отбор и медицина — работают в противоположных направлениях. Огромный груз скрытой (гетерозиготной) мутационной изменчивости ведет к противостоянию этих двух движителей. Вторая причина, по которой специалистам следует обратить внимание на полученные результаты, — методологическая. Демографические оценки скорости роста человечества и отдельных наций (равно как и другие демографические характеристики) могут быть верифицированы по генетическим данным. А они в свою очередь должны принимать во внимание и недоучет редких вариантов аллелей. Если игнорировать этот эффект, то соответствующие демографические показатели окажутся заниженными.

Третья причина — попытка ответа на вопрос о современной эволюции человека. Многие люди задаются вопросом, действует ли в настоящее время естественный отбор на наш вид, не остановилась ли биологическая эволюция человека вовсе, отдавшись на волю культурным тенденциям? В данной работе содержатся фактические данные для ответа на этот важный вопрос. При современном ускоренном росте человечества в нашем генофонде безнаказанно собирается огромное число разнообразнейших мутаций. Случись какое-нибудь неординарное событие (природное или социальное) — и тотчас выявятся гены, способствующие его успешному переживанию и приспособлению в новых условиях. Кроме того, широкая мутационная изменчивость предлагает быстрые (два-три поколения) решения текущих задач существования человечества. Такими задачами могут быть, например, повышение стрессоустойчивости в условиях перенаселения и увеличение толерантности к тем или иным заболеваниям.