

मानव अनुकूलन में भूगोल की भूमिका

विनीता शर्मा*

सार

हाल के मानव विकास में अनुकूलन की भूमिका के लिए विभिन्न टिप्पणियों का तर्क है, जिसमें जीनोम-व्यापी अध्ययन के परिणाम और उम्मीदवार जीन पर चयन संकेतों का विश्लेषण शामिल है। यहाँ, हम HapMap और CEPH - मानव जीनोम विविधता पैनेल के नमूनों से जीनोम-वाइड SNP डेटा का उपयोग भौगोलिक पैमानों की एक सीमा पर स्थानिक रूप से चयनित एलील्स के भौगोलिक वितरण का अध्ययन करने के लिए करते हैं। हम पाते हैं कि औसत एलील आवृत्ति विचलन पूरे जीनोम में सबसे चरम एफएसटी मूल्यों का अत्यधिक पूर्वानुमान है। व्यापक पैमाने पर, पुटीय रूप से चयनित एलील्स का भौगोलिक वितरण लगभग हमेशा बेतरतीब ढंग से चुने गए आनुवंशिक मार्करों का उपयोग करके पहचाने गए जनसंख्या समूहों के अनुरूप होता है। इस संरचना को देखते हुए, मानव आबादी के बीच आश्चर्यजनक रूप से कुछ निश्चित या लगभग निश्चित अंतर हैं। लगभग निश्चित अंतर जो मौजूद हैं, उनमें से लगभग सभी अफ्रीका के बाहर हुई निर्धारण घटनाओं के कारण हैं, और अधिकांश पूर्वी एशिया में दिखाई देते हैं। ये पैटर्न बताते हैं कि चयन अक्सर इतना कमजोर होता है कि तटस्थ प्रक्रियाएं— विशेष रूप से जनसंख्या इतिहास, प्रवास और बहाव— चयनित एलील के भाग्य और भौगोलिक वितरण पर शक्तिशाली प्रभाव डालती हैं।

शब्दकोश: मानव विकास, भौगोलिक वितरण, एफएसटी मूल्य, जनसंख्या समूह।

प्रस्तावना

विकासवादी जीव विज्ञान में केंद्रीय समस्याओं में से एक आनुवंशिक और पारिस्थितिक तंत्र को समझना है जो अनुकूलन को प्रेरित करते हैं। बड़े पैमाने पर एसएनपी और डीएनए अनुक्रम डेटा के आगमन के साथ अब जीनोम-वाइड पैमाने पर चयन और अनुकूलन का अध्ययन करना संभव है। हाल के वर्षों में प्रजातियों की एक विस्तृत विविधता में चयन के संभावित संकेतों की पहचान करने में काफी प्रगति हुई है।

इस अध्ययन में, हम मानव आबादी में हाल के अनुकूलन पर ध्यान केंद्रित करते हैं। विशेष रूप से, हम चुनिंदा पसंदीदा एलील के प्रसार में भूगोल और जनसंख्या इतिहास की भूमिका की जांच करते हैं। हम जिन विधियों का उपयोग करते हैं, वे उन अनुकूलन घटनाओं के बारे में जानकारी प्रदान करती हैं जो अफ्रीकी और गैर-अफ्रीकी आबादी के विचलन के बाद से हुई हैं — यानी, पिछले 50–100 KY [5–8] से अधिक। इस अवधि के दौरान मनुष्यों के पर्यावरण और पारिस्थितिकी में गहरा बदलाव आया है। दुनिया के लगभग सभी भू-भाग को उपनिवेश बनाने के लिए मनुष्य अफ्रीका से बाहर फैल गए हैं, और इस प्रक्रिया में नई जलवायु, आहार और पारिस्थितिक तंत्र की एक विशाल श्रृंखला का अनुभव किया है [6,9]। मनुष्यों ने भी नए रोगजनकों का सामना किया है क्योंकि वे दुनिया भर में चले गए और पालतू जानवरों के साथ निकटता में चले गए, और जैसे-जैसे मानव जनसंख्या घनत्व में वृद्धि हुई।

मानव पारिस्थितिकी में इन परिवर्तनों से पता चलता है कि हाल के मानव में प्राकृतिक चयन की कार्रवाई के लिए पर्याप्त गुंजाइश है।

* शोध छात्रा, भूगोल विभाग, निर्वाण विश्वविद्यालय, जयपुर, राजस्थान।

इसके अलावा, मनुष्यों सहित अधिकांश प्रजातियां, शायद लगातार आधार पर विभिन्न अतिरिक्त चयन दबावों का सामना करती हैं उदाहरण के लिए, यौन प्रतिस्पर्धा, व्यवहार्यता चयन और विकसित रोगजनकों के प्रतिरोध के कारण। इसलिए, यह उचित लगता है कि हमारे जीनोम हाल के चयन के लिए सबूत दिखाएंगे, और यह समझने में बहुत रुचि है कि किस प्रकार के पर्यावरणीय दबाव और जैविक प्रक्रियाएं अनुकूलन के सबसे मजबूत संकेत दिखाती हैं।

हाल के अनुकूलन के लिए कुछ सबसे मजबूत सबूत उम्मीदवार जीन से आते हैं जहां चयन के लिए एक मजबूत जैविक परिकल्पना के साथ-साथ असामान्य हैप्लोटाइप पैटर्न, समरूपता, या एफएसटी के चरम मूल्यों से चयन के लिए सबूत हैं। उदाहरणों में मलेरिया प्रतिरोध में शामिल जीन शामिल हैं जैसे *666* और डफी एंटीजन जीन [12-14]; गैर-अफ्रीकियों में हल्के त्वचा रंजकता में शामिल जीन (जैसे, *SLC24A5*] *SLC45A2* और *KITLG*] [15-21]; और आहार अनुकूलन में शामिल जीनों की एक जोड़ी (लैक्टोज और लार एमाइलेज)।

हाल के अध्ययनों ने जीनोम-वाइड एसएनपी डेटा [16,17,26-31], या बड़े पैमाने पर पुनरुत्पादन डेटा [32, 33] का उपयोग करके चयन के संकेतों की पहचान करने के लिए एक व्यापक जाल भी डाला है। इनमें से अधिकांश अध्ययन सकारात्मक चयन के कई उम्मीदवार संकेतों की रिपोर्ट करते हैं। हालांकि, इस तरह से पाए गए अधिकांश संकेतों के लिए, हम अभी तक यह नहीं जानते हैं कि भिन्नता फेनोटाइप्स या चयनात्मक दबावों की प्रकृति को कैसे प्रभावित करती है वास्तव में लक्ष्य जीन भी अक्सर अनिश्चित होते हैं। तटस्थ वितरण [34] में अत्यधिक बाहरी होने के बजाय, यह आकलन करना मुश्किल है कि चयन के कारण उम्मीदवार के संकेतों का कितना अंश वास्तव में है। हालांकि, सिमुलेशन आम तौर पर दिखाते हैं कि विभिन्न परीक्षण आंकड़ों के चरम मूल्य वास्तविक डेटा में अधिक प्रचुर मात्रा में हैं, जो तटस्थ मॉडल [16,17,28,35] के तहत अपेक्षित होंगे। कुछ अध्ययनों ने जीन में और उसके आसपास चयन संकेतों के संवर्धन की भी सूचना दी है, जैसा कि उम्मीद की जा सकती है यदि चयन जीन के पास केंद्रित है [16,31,36], और हाल के एक अध्ययन ने विविधता के पैटर्न को आकार देने वाले चयन के मजबूत जीनोम-व्यापी सबूत प्रदान किए हैं। जबकि मनुष्यों में चयन पर अधिकांश हालिया पत्रों ने चयन में शामिल जीन और फेनोटाइप की पहचान करने पर ध्यान केंद्रित किया है, हमारे पेपर का उद्देश्य मनुष्यों में सकारात्मक चयन की प्रकृति और व्यापकता के बारे में अधिक जानना है। हम चयन के अध्ययन में कुछ वैचारिक और पद्धतिगत चुनौतियों पर भी प्रकाश डालते हैं। एक अलग सहयोगी पेपर विशेष रुचि के व्यक्तिगत चयन संकेतों पर अधिक ध्यान केंद्रित करता है [21], और हमारे परिणामों का एक जीनोम ब्राउजर उपलब्ध है

डेटा और जनसंख्या का अध्ययन

हमने दो प्राथमिक स्रोतों, मानव जीनोम विविधता पैनल *CEPH (HGDP)*, और चरण II *HapMap* से जीनोम-वाइड *SNP* डेटा का विश्लेषण किया। साथ में, ये दो डेटा सेट घने भौगोलिक नमूने (*HGDP*) और घने *SNP* डेटा (चरण II *HapMap*) का सर्वोत्तम उपलब्ध संयोजन प्रदान करते हैं और इसलिए हमारे विश्लेषण के लिए पूरक जानकारी प्रदान करते हैं।

ली एट अल द्वारा रिपोर्ट किया गया एचजीडीपी डेटा। [38] 938 असंबंधित व्यक्तियों में जीनोटाइप किए गए 640,000 ऑटोसोमल एसएनपी से मिलकर बनता है। इन व्यक्तियों में 53 विभिन्न मानव आबादी के नमूने शामिल हैं। वे मानव आनुवंशिक विविधता [39,40] के अधिकांश भाग का प्रतिनिधित्व करते हैं, हालांकि अफ्रीका और अन्य जगहों में उल्लेखनीय नमूना अंतराल के साथ [41,42]। इन नमूनों का उपयोग करते हुए, रोसेनबर्ग एट अल। [40] उप-सहारा अफ्रीका, पश्चिम यूरोशिया, पूर्वी एशिया, ओशिनिया और अमेरिका की मूल आबादी के अनुरूप पांच प्रमुख आनुवंशिक समूहों की पहचान की। आनुवंशिक भेदभाव और भौगोलिक दूरी के बीच एक समग्र संबंध भी है [43,44] यह सुझाव देता है कि मानव जनसंख्या इतिहास संभवतः जनसंख्या विभाजन और जीन प्रवाह [45] का एक जटिल मिश्रण है।

हाप मैप डेटा में 210 असंबंधित व्यक्तियों [26,36] में जीनोटाइप किए गए 3 मिलियन से अधिक एसएनपी शामिल हैं। इन व्यक्तियों में इबादान, नाइजीरिया (YRI) से 60 योरुबा, यूटा (CEU) से उत्तर-पश्चिम यूरोपीय वंश के 60 व्यक्ति और पूर्वी एशिया (बीजिंग और टोक्यो से) के 90 व्यक्ति शामिल हैं जिनका हमने एक एकल "विश्लेषण पैनल" के रूप में विश्लेषण किया। निरूपित एसएनपी। उन विश्लेषणों के लिए जिनमें एक समान एसएनपी का पता लगाना सबसे महत्वपूर्ण है, हमने एचएपीएपी डेटा के एक सबसेट का इस्तेमाल किया, जिसमें 900,000 एसएनपी शामिल थे।

पेरलेजेन साइंसेज [46]। इन एसएनपी का पता एक बहु-जातीय पैनल में सरणी-आधारित पुनरुत्पादन का उपयोग करके लगाया गया था, और बाद में HapMap में जीनोटाइप किया गया था। इस स्क्रीन में उच्च-एफएसटी एसएनपी का पता लगाने की अच्छी शक्ति होनी चाहिए क्योंकि उच्च-एफएसटी एसएनपी के दोनों एलील एक बहुजातीय नमूने में मौजूद होने की संभावना है (आगे के विवरण के लिए तरीके देखें)। इस पूरे पेपर में हम केवल ऑटोसोम पर विचार करते हैं क्योंकि छोटे प्रभावी जनसंख्या आकार और एक्स गुणसूत्र डेटा में छोटे नमूना आकार एक्स और ऑटोसोमल डेटा को मर्ज करना अनुपयुक्त बनाते हैं।

पेपर का अवलोकन

जैसा कि ऊपर उल्लेख किया गया है, अब हम कई जीनों के बारे में जानते हैं जिनमें हालिया चयन बहुत मजबूत प्रतीत होता है, विशेष आबादी या आबादी के समूहों [48-50] में उच्च आवृत्तियों के लिए नए एलील चला रहा है। कुछ जीनोम-व्यापी अध्ययनों ने अनुमान लगाया है कि 1% से ऊपर चयन गुणांक के साथ मजबूत चयन, जीनोम में व्यापक है (उदाहरण के लिए, [16,47])। इसी तरह, अन्य जीवों के अध्ययन ने ऐसे मामलों की पहचान की है जिनमें चयन ने आबादी के बीच बड़े एलील आवृत्ति अंतर पैदा किए हैं, यहां तक कि जीन प्रवाह की उच्च दर [48,49,50] की उपस्थिति में भी। साथ में, इन अध्ययनों से पता चलता है कि मनुष्यों में चयन एक मजबूत शक्ति हो सकती है जो व्यक्तिगत स्थान पर बड़े एलील आवृत्ति बदलाव के माध्यम से स्थानीय अनुकूलन की अनुमति देती है। यदि ऐसा होता, तो हम ऐसे एसएनपी खोजने की उम्मीद कर सकते हैं जिनकी एचजीडीपी में आवृत्ति वितरण तटस्थ पैटर्न से नाटकीय रूप से भिन्न होता है। उदाहरण के लिए, कुछ एसएनपी अलग-अलग चयनात्मक दबावों [51] के कारण निकट संबंधी आबादी के बीच अत्यधिक एलील आवृत्ति अंतर दिखा सकते हैं। अधिक मोटे तौर पर, हम ऐसे एलील खोजने की उम्मीद कर सकते हैं जिनके भौगोलिक वितरण तटस्थ जनसंख्या संरचना की अपेक्षाओं से नाटकीय रूप से भिन्न होते हैं, यदि उनकी आवृत्तियां आहार या जलवायु [24,52] जैसे कारकों द्वारा संचालित होती हैं। हालांकि, प्रवास और मिश्रण सहित तटस्थ ताकतें चयन के खिलाफ काम करती हैं, भौगोलिक दृष्टि से करीबी आबादी [53,54] के बीच आवृत्ति अंतर को कम करती हैं। इसलिए यह स्पष्ट नहीं है कि व्यक्तिगत लोकी में बड़ी आवृत्ति अंतर पैदा करने के लिए मनुष्यों में चयन दबाव पर्याप्त मजबूत हैं, और छोटे भौगोलिक पैमानों पर पर्याप्त रूप से भिन्न हैं।

इस पत्र में, हम विभिन्न भौगोलिक पैमानों पर संभावित रूप से चयनित एसएनपी के वितरण की जांच करके इनमें से कुछ सवालों के जवाब देना शुरू करते हैं। हमारा दृष्टिकोण HGDP और HapMap डेटा सेट की पूरक ताकत को जोड़ता है: हम HGDP का उपयोग ठीक पैमाने पर चयनित एलील के भौगोलिक वितरण का अध्ययन करने के लिए करते हैं, और महाद्वीपीय आबादी के बीच अंतर का अध्ययन करने के लिए अधिक सघन HapMap डेटा। हमारा लक्ष्य यह जानने का है कि क्या मनुष्यों में चयन इतना मजबूत है कि निकट से संबंधित आबादी और भौगोलिक वितरण के बीच अत्यधिक भिन्न एलील आवृत्तियों को उत्पन्न कर सके जो तटस्थ पैटर्न से दृढ़ता से विचलन करते हैं। सबसे बड़े भौगोलिक पैमानों पर, हम पूछते हैं: महाद्वीपीय समूहों के बीच एलील आवृत्ति भेदभाव को चलाने में चयन कितना प्रभावी रहा है।

माध्य के फलन के रूप में जनसंख्या के बीच अत्यधिक बारंबारता अंतर

यह देखते हुए कि HapMap समूहों के बीच उच्च FST वाले SNPs का पर्याप्त अंश चयन का लक्ष्य हो सकता है, हमने अगली बार HGDP में उच्च-FST SNPs के भौगोलिक वितरण की जांच की। स्थानीय अनुकूलन

के संकेतों के लिए, हमने एसएनपी के उदाहरणों की खोज की, जिनकी आबादी के जोड़े में अत्यधिक विचलन वाले एलील आवृत्तियों हैं जो कि एफएसटी के अनुसार निकटता से संबंधित हैं। ध्यान दें कि जनसंख्या की एक जोड़ी के बीच FST जोड़े को अलग करने वाली भौगोलिक दूरी के लिए एक उचित प्रॉक्सी है [43,44]। बेशक, एचजीडीपी डेटा में एफएसटी का अध्ययन करने की एक संभावित चेतावनी यह है कि इलुमिना टैग एसएनपी पैनल में सभी एसएनपी का केवल एक सबसेट होता है, और चयनित साइटों को शामिल नहीं किया जा सकता है। हालाँकि, स्वीप को यह देखते हुए कि HapMap समूहों के बीच उच्च FST वाले SNPs का एक बड़ा अंश चयन का लक्ष्य हो सकता है, हमने अगली बार HGDP में उच्च-FST SNPs के भौगोलिक वितरण की जांच की। स्थानीय अनुकूलन के संकेतों के लिए, हमने एसएनपी के उदाहरणों की खोज की, जिनकी आबादी के जोड़े में अत्यधिक विचलन वाले एलील आवृत्तियों हैं जो कि एफएसटी के अनुसार निकटता से संबंधित हैं। ध्यान दें कि जनसंख्या की एक जोड़ी के बीच FST जोड़े को अलग करने वाली भौगोलिक दूरी के लिए एक उचित प्रॉक्सी है [43,44]। बेशक, एचजीडीपी डेटा में एफएसटी का अध्ययन करने की एक संभावित चेतावनी यह है कि इलुमिना टैग एसएनपी पैनल में सभी एसएनपी का केवल एक सबसेट होता है, और चयनित साइटों को शामिल नहीं किया जा सकता है। हालाँकि, स्वीप करना चाहिए।

उच्च का भौगोलिक वितरण

स्थानिक रूप से चयनित लोकी के भौगोलिक पैटर्न की और जांच करने के लिए, हमने अगली बार एसएनपी के वैश्विक वितरण पर ध्यान केंद्रित किया जो आबादी के विशेष जोड़े के बीच अत्यधिक अंतर दिखाते हैं। निम्नलिखित चर्चा में, हम तीन एचजीडीपी आबादी: योरुबा, फ्रेंच और हान चीनी के बीच अत्यधिक जोड़ीदार एफएसटी वाले एसएनपी पर ध्यान केंद्रित करते हैं। इन तीन आबादी को इसलिए चुना गया क्योंकि वे भौगोलिक रूप से बहुत दूर हैं और इस बात के प्रमाण हैं कि इनमें से प्रत्येक समूह के बीच कई चरम एफएसटी मूल्यों के लिए चयन जिम्मेदार है (चित्र 1)। अतिरिक्त तुलना के परिणाम पाठ S1 में अनुपूरक चित्र 10 और 11 में दिखाए गए हैं। मजबूत चयन के तहत, जोड़ीदार तुलनाओं में पाए गए चयनित एलील का भौगोलिक वितरण एक स्थान से दूसरे स्थान पर बहुत भिन्न हो सकता है। उदाहरण के लिए, एक चयनित एलील जो योरुबा और हान दोनों से फ्रेंच को दृढ़ता से अलग करता है, पूरे यूरोप में या यूरोप में उच्च आवृत्ति पर और कहीं और अनुपस्थित हो सकता है, या चयनात्मक दबाव की भौगोलिक प्रकृति के अनुसार किसी अन्य वितरण का पालन कर सकता है।

हालाँकि, हम देखते हैं कि इन चयनित रूप से चयनित एलील के वैश्विक भौगोलिक वितरण बड़े पैमाने पर योरुबा, फ्रेंच और हान (चित्र 3) में उनकी आवृत्तियों द्वारा निर्धारित किए जाते हैं। वैश्विक वितरण तीन प्रमुख भौगोलिक पैटर्न में आते हैं जिन्हें हम क्रमशः गैर-अफ्रीकी स्वीप, पश्चिम यूरोशियन स्वीप और पूर्वी एशियाई स्वीप के रूप में व्याख्या करते हैं। इन तीन पैटर्न की सीमाएं यादृच्छिक माइक्रोसेटेलाइट्स या एसएनपी [38,40] से अनुमानित तटस्थ जनसंख्या संरचना के साथ अत्यधिक समवर्ती हैं। यह KITLG, SLC24A5 और EDAR जैसे लोकी के लिए भी मामला है, जहां जीन के चयन के लक्ष्य होने के लिए एक मजबूत जैविक मामला है। इसके अलावा, ये पैटर्न उच्च-एफएसटी एसएनपी की पहचान करने के लिए उपयोग की जाने वाली आबादी की पसंद के लिए मजबूत हैं: उदाहरण के लिए, मंडेनका, बलूची और याकूत के बीच उच्च एफएसटी वाले एसएनपी के लिए बहुत समान परिणाम प्राप्त होते हैं (पाठ एस 1 में पूरक चित्रा 14)।

पहला पैटर्न, “गैर-अफ्रीकी स्वीप”, केआईटी लिगैंड जीन (केआईटीएलजी) (चित्रा 4ए, बी) के पास एक झाड़ू द्वारा उदाहरण दिया गया है। यह पहले बताया गया है कि HapMap यूरोपीय और पूर्वी एशियाई लोगों ने KITLG क्षेत्र में एक ऐसे संस्करण पर एक चयनात्मक स्वीप किया है जो हल्की त्वचा रंजकता की ओर जाता है ख20, एचजीडीपी में हैप्लोटाइप पैटर्न से संकेत मिलता है कि लगभग सभी गैर-अफ्रीकी आबादी (चित्रा 4 ए) में एक एकल हैप्लोटाइप लगभग निर्धारण के लिए बह गया है। अधिक आम तौर पर, एसएनपी में जो एचजीडीपी योरुबा को हान और फ्रेंच (चित्रा 3ए, बी) दोनों से अलग करता है, हम देखते हैं कि आम तौर पर सभी एचजीडीपी अफ्रीकियों में एक एलील दुर्लभ या अनुपस्थित है, और यूरोशिया, अमेरिका में समान रूप से उच्च आवृत्ति पर है। और आमतौर पर ओशिनिया। यह पैटर्न या तो सभी एचजीडीपी अफ्रीकी आबादी में स्वीप के

साथ, या गैर-अफ्रीकी स्वीप के साथ संगत हो सकता है जो अमेरिका के उपनिवेशीकरण की पूर्व-तारीख 15 केवाईए [6] है। जैसा कि नीचे बताया गया है, ऐसा लगता है कि वास्तव में इनमें से अधिकतर सिग्नल गैर-अफ्रीकी स्वीप के कारण केआईटीएलजी की तरह हैं।

दूसरा पैटर्न, "वेस्ट यूरेशियन स्वीप" (स्व24।5 जीन (चित्रा 4सी, डी) में एक गैर-समानार्थी एसएनपी द्वारा सचित्र है। इस एसएनपी में व्युत्पन्न एलील भी हल्के त्वचा के रंग [15,63] के साथ दृढ़ता से जुड़ा हुआ है और हैप मैप यूरोपीय [15,17,35], और मध्य पूर्व और दक्षिण एशिया (चित्रा 4सी) में चयन के स्पष्ट संकेत हैं। व्युत्पन्न एलील यूएस-नमूना की गई भारतीय आबादी ख64, में भी उच्च आवृत्ति पर है, इस विचार का समर्थन करते हुए कि नमूना की गई भारतीय आबादी पश्चिमी यूरेशियन एचजीडीपी आबादी के साथ-साथ तटस्थ एसएनपी [65] के समान हो सकती है। व्युत्पन्न एलील हिमालय के पश्चिम में अधिकांश एचजीडीपी यूरेशियन आबादी में, और दुनिया में कहीं और कम आवृत्ति पर निर्धारण के करीब है। आम तौर पर, एलील जो हान और योरुबा (चित्रा 3डी) दोनों से फ्रेंच को दृढ़ता से अलग करते हैं, आमतौर पर पूरे यूरोप, मध्य पूर्व और दक्षिण एशिया में उच्च आवृत्ति पर मौजूद होते हैं (यहां 'पश्चिम यूरेशिया' के रूप में परिभाषित एक क्षेत्र), और कम आवृत्ति पर कहीं और। पश्चिमी यूरेशियन आबादी में साझा करने का यह पैटर्न यादृच्छिक मार्करों की टिप्पणियों के अनुरूप है, जो दर्शाता है कि पश्चिम यूरेशिया में आबादी दुनिया भर की जनसंख्या संरचना [40] के कुछ विश्लेषणों में एक एकल क्लस्टर बनाती है। दो मध्य एशियाई आबादी, उइगुर और हजारा में उच्च-एफएसटी एसएनपी पर एलील आवृत्तियां, पश्चिम यूरेशिया और पूर्वी एशिया के बीच मध्यवर्ती होती हैं, इस अवलोकन के अनुरूप कि इन आबादी में पश्चिम यूरेशिया और पूर्वी एशिया के बीच हाल ही में मिश्रित वंश है [38, 40, 66]।

अंत में, "पूर्वी एशियाई स्वीप" पैटर्न को एसएनपी द्वारा परिभाषित किया गया है जो हान को फ्रेंच और योरुबा से अलग करता है (चित्र 3ई, एफ)। एक उदाहरण MC1R जीन [67] में एक गैर-समानार्थी SNP द्वारा प्रदान किया गया है, जिसके लिए व्युत्पन्न एलील पूर्वी एशियाई और अमेरिकी आबादी में उच्च आवृत्ति पर है, और वस्तुतः कहीं और अनुपस्थित है (चित्र 4E, F)। MC1R त्वचा और बालों के रंग में एक महत्वपूर्ण भूमिका निभाता है, हालांकि डबल्ट में इस प्रकार का कार्यात्मक प्रभाव – यदि कोई हो – अज्ञात है [68]। ईडीएआर जीन में एक गैर-समानार्थी एसएनपी जो बालों के आकारिकी को प्रभावित करता है, एक बहुत ही समान भौगोलिक पैटर्न दिखाता है [35]। यह दिलचस्प है कि हालांकि पश्चिमी यूरेशियाई और पूर्वी एशियाई दोनों ही हल्की त्वचा रंजकता की ओर विकसित हुए हैं, उन्होंने बड़े पैमाने पर स्वतंत्र जीनों के सेट के माध्यम से ऐसा किया है [18]। इससे पता चलता है कि इष्ट उत्परिवर्तन दो क्षेत्रों के बीच स्वतंत्र रूप से नहीं फैले हैं।

हाप मैप आबादी में उच्च- एफएसटी एसएनपी

चूंकि योरुबा, फ्रेंच और हान में उच्च-एफएसटी एसएनपी की एलील फ्रीक्वेंसी पूरे एचजीडीपी में उनकी आवृत्तियों की अत्यधिक भविष्यवाणी करती है, इसलिए हमने अगली बार HapMap डेटा की ओर रुख किया – जिसमें एसएनपी घनत्व बहुत अधिक है – इन उम्मीदवार स्वीपों की और जांच करने के लिए। इस विश्लेषण के लिए, हमने चमतसमहमद जलचम | SNPs का उपयोग किया जो HapMap [36] में जीनोटाइप किए गए थे। इन 900,000 एसएनपी की पहचान एक समान बहुजातीय पैनल में 10: जीनोम की स्क्रीनिंग द्वारा की गई (देखें विधियाँ)। चित्रा 5 एसएनपी के लिए व्युत्पन्न एलील आवृत्तियों को HapMap आबादी के प्रत्येक जोड़े के बीच अत्यधिक एलील आवृत्ति अंतर के साथ प्लॉट करता है। पूर्ण HapMap डेटा के परिणाम समान हैं (पूरक तालिका 3 और आंकड़े 17-20 और पाठ S1 में)।

चित्र 5 से कई दिलचस्प बिंदु सामने आते हैं। सबसे पहले, 80: से अधिक उच्च-एफएसटी एसएनपी योरुबा-पूर्वी एशिया की तुलना में होते हैं। उच्च-एफएसटी एसएनपी के एक साथ क्लस्टरिंग के बाद, जो कसकर जुड़े हुए हैं, हम फिर से एक समान परिणाम पर पहुंचते हैं 76 जीनोमिक क्षेत्र हैं जिनमें कम से कम एक एसएनपी में एलील आवृत्ति अंतर है।

दूसरा, व्युत्पन्न एलील योरुबा [36] की तुलना में यूरोपीय या पूर्वी एशियाई लोगों में लगभग हमेशा उच्च आवृत्ति पर होता है। इसका तात्पर्य यह है कि ज्यादातर मामलों में गैर-अफ्रीकी आबादी में झाड़ू लग रहे हैं। योरुबा में उच्च एफएसटी एसएनपी के 10: से कम पर व्युत्पन्न एलील सबसे आम है। योरुबा में झाड़ू के इन कुछ संभावित उदाहरणों में से, कई गैर-अफ्रीकी स्वीपों में पैतृक युग्मों की हिचकिचाहट के कारण प्रतीत होते हैं (पाठ S1 में पूरक चित्र 21)। इसके अलावा, सिमुलेशन से पता चलता है कि भले ही योरुबा में अधिकांश चयन स्थायी भिन्नता पर काम करते हों, फिर भी हमारे पास सभी मजबूत YRI स्वीपों में से लगभग आधे का पता लगाने की शक्ति होगी (पाठ S1 में अनुपूरक चित्र 16)। पूर्वी एशियाई लोगों में तटस्थ एलील के मजबूत बहाव के कारण पूर्वी एशियाई पूर्वाग्रह होने की संभावना नहीं है [71] क्योंकि अन्य आबादी (चित्रा 1) की तरह पूर्वी एशियाई लोगों में जीनिक एसएनपी का संवर्धन कम से कम उतना ही मजबूत है। तीसरा, योरुबा में कम आवृत्ति पर और पूर्वी एशियाई लोगों में उच्च आवृत्ति पर व्युत्पन्न एलील के बीच, हम पाते हैं कि

अनिवार्य रूप से ये सभी एलील यूरोपीय लोगों में मध्यवर्ती आवृत्ति पर हैं (चित्र 5ए, पाठ S1 में अनुपूरक चित्र 11)। हमने यह भी देखा कि इन एसएनपी में से अधिकांश के लिए, अमेरिका में एलील आवृत्तियों हान आवृत्तियों के समान हैं, यह सुझाव देते हुए कि ज्यादातर मामलों में ये एलील लगभग 15,000 साल पहले अमेरिका के उपनिवेशीकरण से पहले ही उच्च आवृत्ति पर थे (पूरक चित्रा 11 पाठ S1 में)। साथ में, बाद की टिप्पणियों से पता चलता है कि शायद पूर्वी एशियाई झाड़ू अपेक्षाकृत पुराने हैं। इस विचार की और जांच करने के लिए, हमने देखा कि क्या पूर्वी एशिया में उच्च-आवृत्ति वाले उच्च-एफएसटी एसएनपी दृढ़ता से कम विविधता वाले क्षेत्रों से घिरे हैं, जैसा कि हाल ही में पूर्ण किए गए स्वीप के लिए अपेक्षित होगा। XP-EHH माप (क्रॉस-पॉपुलेशन एक्सटेंडेड हैप्लोटाइप होमोजायगोसिटी) [35] का उपयोग करते हुए, हम पाते हैं कि उच्च-एफएसटी एसएनपी यादृच्छिक नियंत्रण एसएनपी की तुलना में कम परिवर्तनशीलता के क्षेत्रों में झूठ बोलते हैं। हालाँकि, XP-EHH में बदलाव अपेक्षाकृत छोटा है, और नकली डेटा की तुलना में बहुत कम है जिसमें नए उत्परिवर्तन 1: के चयन गुणांक के साथ स्वीप करते हैं (पाठ S1 में तरीके और अनुपूरक आंकड़े 22 और 23 देखें)। (लेकिन ध्यान दें कि स्थायी भिन्नता पर मजबूत चयन भी अपेक्षाकृत मामूली XP-EHH संकेत उत्पन्न करेगा [60])।

अंत में, यह हड़ताली है कि जीनोम में कितने एसएनपी में आबादी के बीच अत्यधिक एलील आवृत्ति अंतर है। उदाहरण के लिए, पूरे चरण II HapMap में केवल 13 गैर-समानार्थी SNPs हैं जिनकी आवृत्ति अंतर है। योरुबा और पूर्वी एशियाई लोगों के बीच 90: (पाठ S1 में अनुपूरक तालिका 5)। योरुबा में विशेष रूप से कुछ निर्धारण घटनाएं हैं: व्युत्पन्न एलील योरुबा में इन 13 गैर-समानार्थी एसएनपी में से केवल एक में उच्च आवृत्ति पर है। ये संख्या संभवतः इस तरह के चरम आवृत्ति अंतर वाले जीनोम में सभी गैर-समानार्थी एसएनपी के एक महत्वपूर्ण अंश का प्रतिनिधित्व करती है।

चयनित प्रकार के भौगोलिक पैटर्न

मनुष्यों और अन्य प्रजातियों के हाल के अध्ययनों से पता चला है कि आबादी अपेक्षाकृत कुछ स्थानों [20,22,49] में बड़े आवृत्ति परिवर्तनों द्वारा स्थानीय चयन दबावों के अनुकूल हो सकती है। जब चयन विरोधी होता है – यानी, अलग-अलग वातावरण में अलग-अलग एलील पसंद किए जाते हैं, जैसा कि त्वचा रंजकता के लिए देखा जाता है – तब मजबूत चयन से आबादी के बीच बड़े एलील आवृत्ति अंतर उत्पन्न होना चाहिए। हालांकि, हमारे डेटा से पता चलता है कि उच्चतम- एफएसटी एसएनपी के भौगोलिक वितरण भी ऐसे पैटर्न का पालन करते हैं जो तटस्थ भिन्नता से अनुमानित हैं। संपूर्ण एचजीडीपी डेटा सेट में एसएनपी का कोई उदाहरण नहीं है जिसमें निकट से संबंधित आबादी के बीच बहुत चरम एलील आवृत्ति अंतर है, और जनसंख्या जोड़े के बीच एलील आवृत्ति भेदभाव के सबसे बड़े मूल्यों का वितरण सटीक रूप से औसत एफएसटी (चित्रा 2) द्वारा भविष्यवाणी की जाती है। इसी तरह, वैश्विक स्तर पर, योरुबा, फ्रेंच और हान के बीच या मंडेन्का, बलूची और याकूत के बीच उच्च एफएसटी वाले एलील के भौगोलिक वितरण, उन तीन आबादी में उनकी आवृत्तियों के आधार पर अनुमानित पैटर्न में आते हैं। ऐसा क्यों है? सबसे पहले, यह संभावना है कि पर्यावरणीय दबाव अक्सर

भौगोलिक दूरी के साथ सुचारु रूप से भिन्न होते हैं, और इतनी निकटता से संबंधित आबादी आमतौर पर समान दबावों का अनुभव करेगी। फिर भी, ऐसे मामले होने चाहिए जिनमें निकट संबंधी आबादी के जोड़े आहार, जलवायु, रोगजनकों या अन्य कारकों [23,24,52] में अंतर के कारण तीव्र रूप से भिन्न चयनात्मक दबावों का सामना करते हैं। इसी तरह, हालांकि आबादी के ऐसे समूह होने चाहिए जो निकट से संबंधित न होने के बावजूद विशेष चयनात्मक दबाव साझा करते हैं, डेटा इसके स्पष्ट उदाहरण प्रदान नहीं करते हैं। उदाहरण के लिए, याद रखें कि यूरेशिया के भीतर, त्वचा रंजकता स्थान SLC24A5 का भौगोलिक वितरण अक्षांश या के बजाय तटस्थ मार्करों से अनुमानित जनसंख्या संरचना से सहमत है।

जलवायु

इसलिए हमारे परिणाम बताते हैं कि पैतृक संबंधों और आबादी के बीच प्रवास दर से स्थानीय अनुकूलन कसकर विवश है। ऐसा लगता है कि मनुष्यों में चयन आम तौर पर पर्याप्त रूप से भिन्न नहीं होता है, जो जनसंख्या जोड़े के बीच अलग-अलग लोकी में बड़ी आवृत्ति अंतर उत्पन्न करता है जो या तो हाल ही में अलग हो गए हैं, या नियमित रूप से प्रवासियों का आदान-प्रदान करते हैं [53,54]। इसके अलावा, आबादी बहुत अधिक मोबाइल हो सकती है, या उनकी पहचान बहुत तरल हो सकती है, कई हजार वर्षों में लगातार स्थानीय दबाव का अनुभव करने के लिए जो बड़े एलील आवृत्ति परिवर्तनों के लिए आवश्यक हो सकते हैं।

हालांकि इसके विपरीत, ऐसा लगता है कि चयनित एलील व्यापक भौगोलिक क्षेत्रों के बीच प्रभावी ढंग से नहीं फैल सकते हैं (चित्र 3 देखें, पाठ S1 में अनुपूरक चित्र 15 और [21])।

क्योंकि आबादी आमतौर पर समान चयन दबावों के लिए समानांतर उत्परिवर्तन [18,23,25] के बजाय क्षेत्रों के बीच प्रवासियों के प्रसार [72,73] के अनुकूल होती है।

सारांश में, हम प्रस्ताव करते हैं कि पसंदीदा वेरिएंट के भौगोलिक वितरण के सबसे मजबूत निर्धारक वह समय हो सकते हैं जब वे पहली बार मध्यवर्ती आवृत्तियों और जनसंख्या आंदोलनों और सीमा विस्तार, जनसंख्या विभाजन और प्रवासियों के आदान-प्रदान के बाद के इतिहास में फैल गए। हमारा सुझाव है कि व्यापक रूप से गैर-अफ्रीकी आबादी (जैसे KITLG म्यूटेशन) में वितरित किए जाने वाले वेरिएंट आमतौर पर अफ्रीका से बाहर प्रवास के तुरंत बाद मध्यवर्ती आवृत्तियों तक पहुंच गए, और बाद में आबादी के विस्तार के रूप में दुनिया भर में फैल गए। दूसरे चरम पर, हम सुझाव देते हैं कि स्थानीय, दृढ़ता से नैदानिक पैटर्न (जैसा कि यूरोप में लैक्टोज और टोल-जैसे रिसेप्टर 6 [62] में देखा गया है) आमतौर पर संकेत दे सकता है कि ये एलील तुलनात्मक रूप से हाल ही में मध्यवर्ती आवृत्ति में फैल गए हैं। इन परिकल्पनाओं को भविष्य के अध्ययनों द्वारा परीक्षण करने की आवश्यकता होगी। मनुष्य ने उपन्यास चयन के दबाव का अनुभव किया क्योंकि उन्होंने अफ्रीका छोड़ दिया।

हमने योरुबा की तुलना में भ्रूचंचयूरोपीय और पूर्वी एशियाई लोगों में अधिक उच्च-आवृत्ति वाले उच्च-FST SNPs देखे, जो हाल ही में पूर्ण स्वीप के लिए जीनोम-वाइड स्कैन के अनुरूप थे, जिसमें योरुबा [35] में कुछ सम्मोहक संकेत मिले। एक प्रशंसनीय व्याख्या यह है कि मनुष्यों ने कई उपन्यास चयनात्मक दबावों का अनुभव किया क्योंकि वे अफ्रीका से नए आवासों और कूलर में फैल गए थे चित्र 7. चयन की ताकत के एक समारोह के रूप में चयनित एलील की औसत एलील आवृत्ति प्रक्षेपवक्र। रेखाएं कोडोमिनेंट एलील्स के माध्य प्रक्षेपवक्र की साजिश रचती हैं, जो आवृत्ति $1 = 2N$ से समय 0 पर शुरू होती है, एलील्स पर सशर्त 4000 पीढ़ियों के भीतर खो नहीं जाती है। कोसी [7] में श्योरुबाश के प्रभावी जनसंख्या आकार से मेल खाने के लिए चुने गए 24,000 के प्रभावी जनसंख्या आकार के तहत सिमुलेशन का प्रदर्शन किया गया। प्रति

कुछ संदर्भ प्रदान करते हैं, शीर्ष पर स्थित बार HapMap यूरोपीय और एशियाई, और HapMap अफ्रीकी और गैर-अफ्रीकियों के कोसी मॉडल [7] के विचलन समय को इंगित करते हैं, हालांकि यह ध्यान दिया जाना चाहिए कि वास्तविक विभाजन में काफी अनिश्चितता है बार। कोष्ठकों में संख्याएँ प्रति पीढ़ी 20 वर्ष मानकर वर्षों में समय दर्शाती हैं।

सामग्री और तरीके एचजीडीपी डेटा

एचजीडीपी में 1048 व्यक्ति शामिल हैं, जिनमें से कुछ पहले संबंधित पाए गए थे [84]। इस पेपर में विश्लेषण के लिए हमने इलुमिना के "HumanHap650Y" प्लेटफॉर्म [38] पर पहले से जीनोटाइप किए गए 938 "असंबंधित" व्यक्तियों के सेट का इस्तेमाल किया।

इस प्लेटफॉर्म द्वारा जीनोटाइप किए गए SNPs को सभी HapMap आबादी [85] में प्रभावी जीनोम-वाइड SNP टैगिंग प्रदान करने के लिए चुना गया था। डेटा की सफाई और HGD P डेटा में हेरफेर PLINK [86] में किया गया था। हमने 74 एसएनपी को बाहर कर दिया जो पूरे एचजीडीपी पैनल में मोनोमोर्फिक थे, और 177 एसएनपी जो 5: से अधिक जीनोटाइप गायब थे। हार्डी-वेनबर्ग इक्विलिब्रियम (HWE) के उल्लंघन का परीक्षण करने के लिए हमने आबादी के तीन समूहों (पूर्वी एशिया, यूरोप, बंटू अफ्रीका) से व्यक्तियों के तीन बड़े समूहों का निर्माण किया, जिनकी जनसंख्या संरचना अपेक्षाकृत कम है, और प्रत्येक SNP के लिए HWE के लिए एक परीक्षण किया। प्रत्येक बड़े समूह [86,87]। 1808 एसएनपी को तीन समूहों में से कम से कम दो में $p_{v0:05}$ कटऑफ पर एचडब्ल्यूई परीक्षण में विफल होने के लिए हटा दिया गया था (और प्रत्येक समूह में विफल होने वाले पांच से अधिक मामूली एलील गिनती है)। हमने कुल 2055 एसएनपी को बाहर कर दिया। हम ध्यान दें कि HWE- उल्लंघन करने वाले SNPs में से किसी ने भी जोड़ीदार जनसंख्या आवृत्ति अंतर को चित्र 2 या 3 में योगदान करने के लिए पर्याप्त रूप से नहीं दिखाया। हमकुल 640,698 ऑटोसोमल एसएनपी का विश्लेषण किया।

संदर्भ ग्रन्थ सूची

1. SabetiP] SchaffnerS] FryB] LohmuellerJ] VarillyP] etal-(2006) Positive natural selection in the human lineage-*Science*312:1614–1620-
2. VolkmanS] SabetiP] DeCaprioD] NeafseyD] SchaffnerS] etal-(2007) Agenome & wide map of diversity in Plasmodium falciparum-*Nat Genet*39:113–119-
3. Begun D] Holloway A] Stevens K] Hillier L] Poh Y] et al- ¼2007½ Population genomics: whole & genome analysis of polymorphism and divergence in Drosophilasimulans-*PLoS Biol*5:e310-
4. ClarkR] SchweikertG] ToomajianC] OssowskiS] ZellerG] et al-¼2007½Common sequence poly & morphisms shaping genetic diversity in Arabidopsisthaliana-*Science*317:338–342-
5. StringerC] AndrewsP (1988) Genetic and fossil evidence for the origin of modern humans-*Science*239:1263–1268-
6. Jobling M] Hurles M] Tyler & Smith C ¼2003½ Human Evolutionary Genetics: Origins] Peoples and Disease-Garland Science-
7. SchaffnerS] FooC] GabrielS] ReichD]DalyM] etal-(2005) Calibrating coalescent simulation of human genome sequence variation- *Genome Res* 15:1576–1583-
8. Fagundes N] Ray N] Beaumont M] Neuenschwander S] Salzano F] et al- (2007) Statistical evaluation of alternative models of human evolution- *ProcNatlAcadSciUSA*104:17614–17619-
9. Cavalli&Sforza L] Menozzi P] Piazza P ¼1994½ The History and Geography of Human Genes- Princeton University Press-
10. Biswas S] Akey J (2006) Genomic insights into positive selection- *Trends Genet* 22:437–446-

