

Mutagenesis is affected by many factors. While some of these factors are known, it is unclear how they differ between populations. Here, we use low-frequency polymorphism in five populations of *Drosophila melanogaster* to infer the rates of germline single-nucleotide substitutions. We show that the five populations differ systematically in their mutational spectra, indicating that spectra evolve rapidly. Specifically, we show that the mutational signature of UV exposure is higher in equatorial populations (Zambia, South Africa) compared to higher-latitude populations (France, Egypt), suggesting that germline mutagenesis is affected by UV light. Our data suggest that mutation spectra are dynamic on short-term evolutionary timescales.

Несмотря на то, что описано множество различных факторов мутагенеза, остаётся неизвестным, отличается ли вклад разных факторов в процесс мутагенеза между разными популяциями. В данной работе мы сравниваем скорости замены однонуклеотидных замён между пятью популяциями *Drosophila melanogaster* с использованием данных по низкочастотным полиморфизмам. Мы показываем, что между пятью популяциями существуют систематические различия в мутационных спектрах, что указывает на быстрые изменения мутационных процессов. В частности, подпись УФ-излучения сильнее выражена в экваториальных (Замбия, Южная Африка) популяциях *D. melanogaster* по сравнению с «высокоширотными» (Франция, Египет) популяциями этого вида. Вероятно, этот эффект объясняется тем, что УФ излучение оказывает мутагенный эффект на клетки зародышевой линии. Наши результаты указывают на то, что мутационные спектры могут быстро меняться на коротких эволюционных временах.

### Materials and Methods

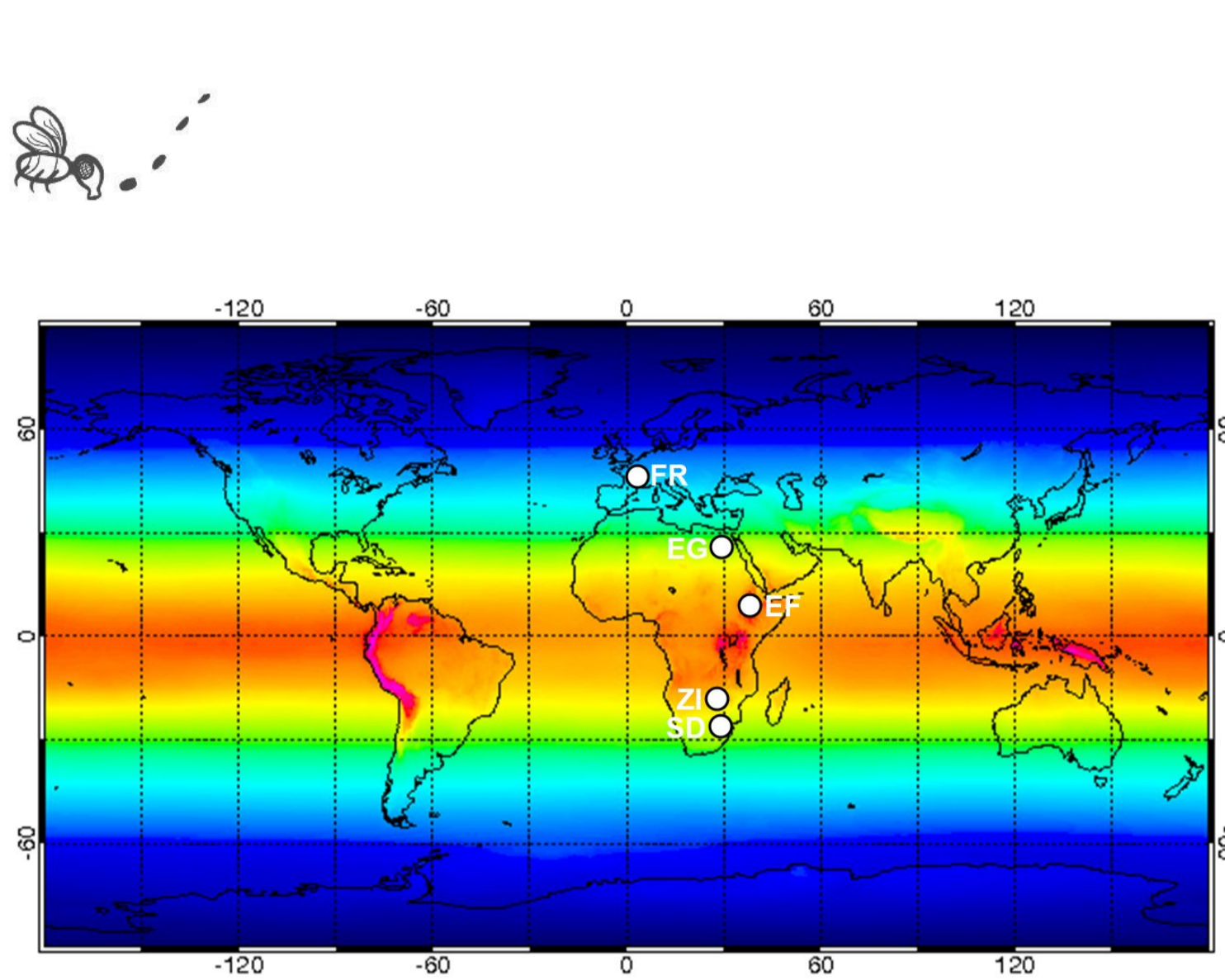


Fig 1. Global average UV index\*. Dots are sampled populations\*\*

\*Map from [https://en.wikipedia.org/wiki/Ultraviolet\\_index](https://en.wikipedia.org/wiki/Ultraviolet_index) \*\*SNP data: Lack et al. 2016

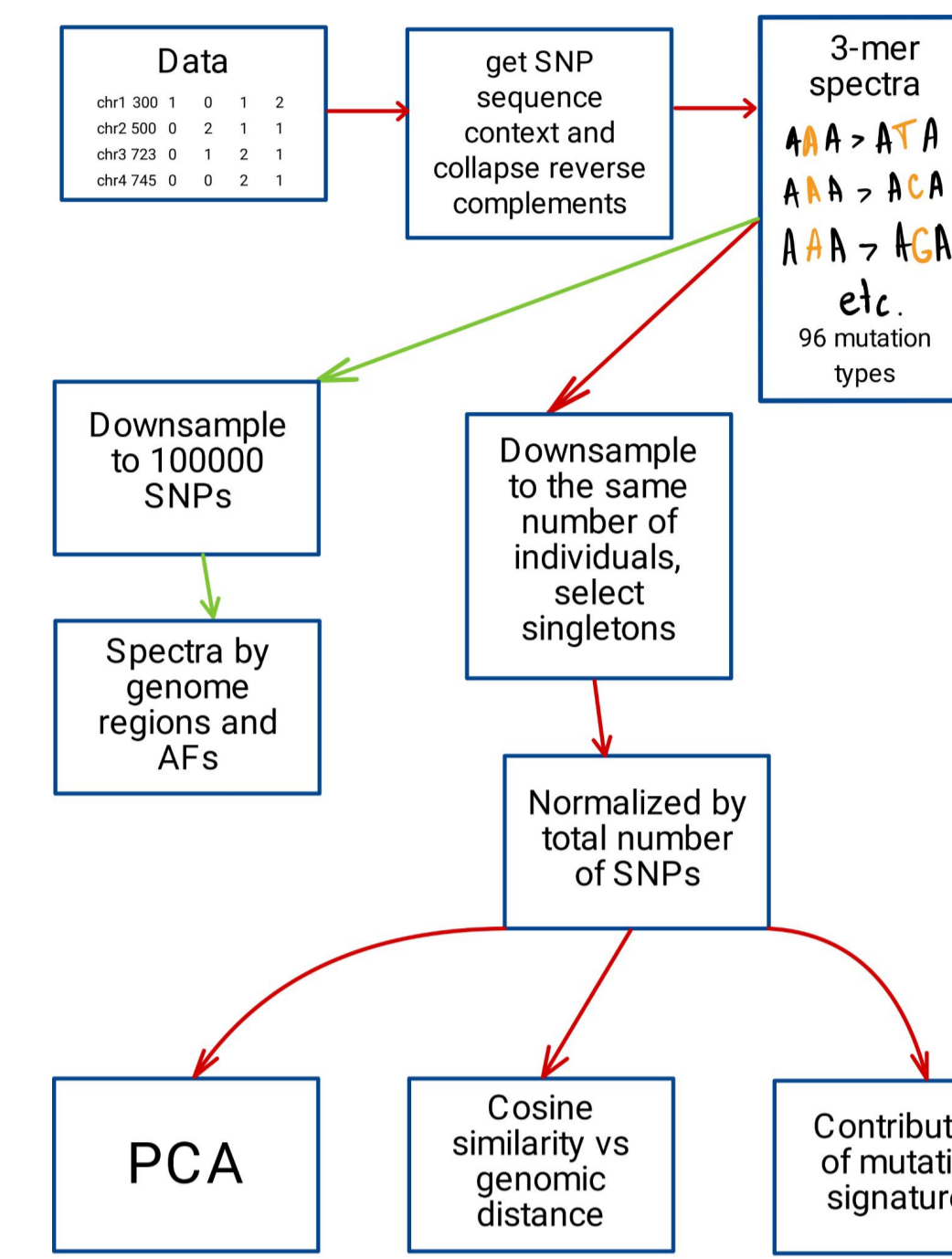


Fig 2. Analysis workflow

### Mutation spectra for individuals and genomic regions

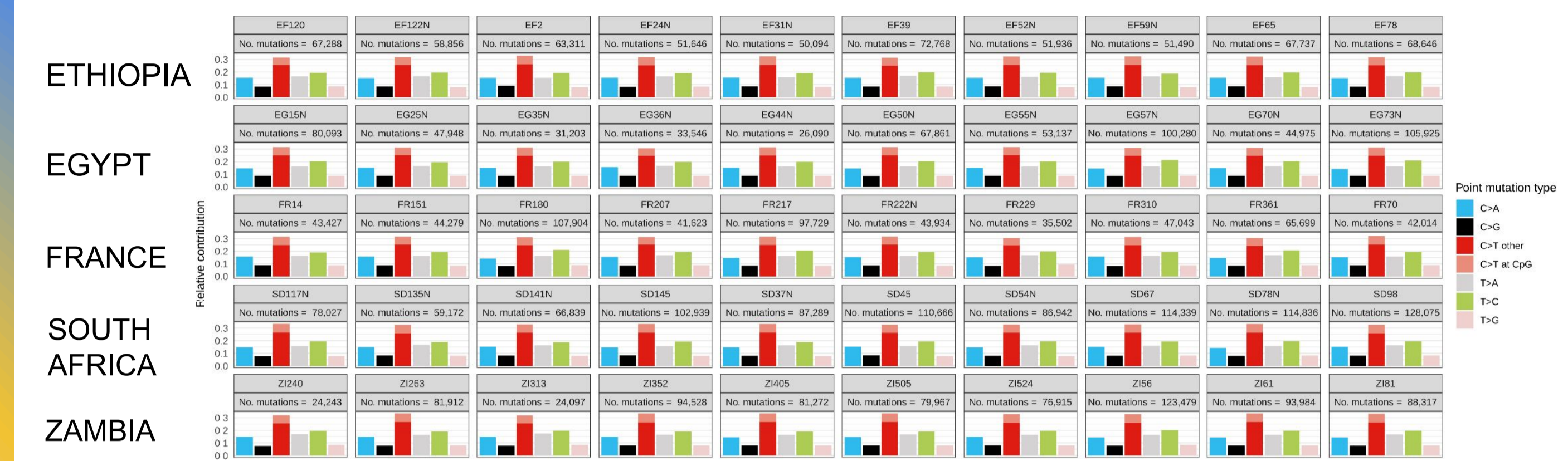


Fig 3. Mutation frequencies in 50 studied individuals (5 populations x 10 individuals)

Individual mutation spectra are slightly different. Индивидуальные мутационные спектры несколько различаются.

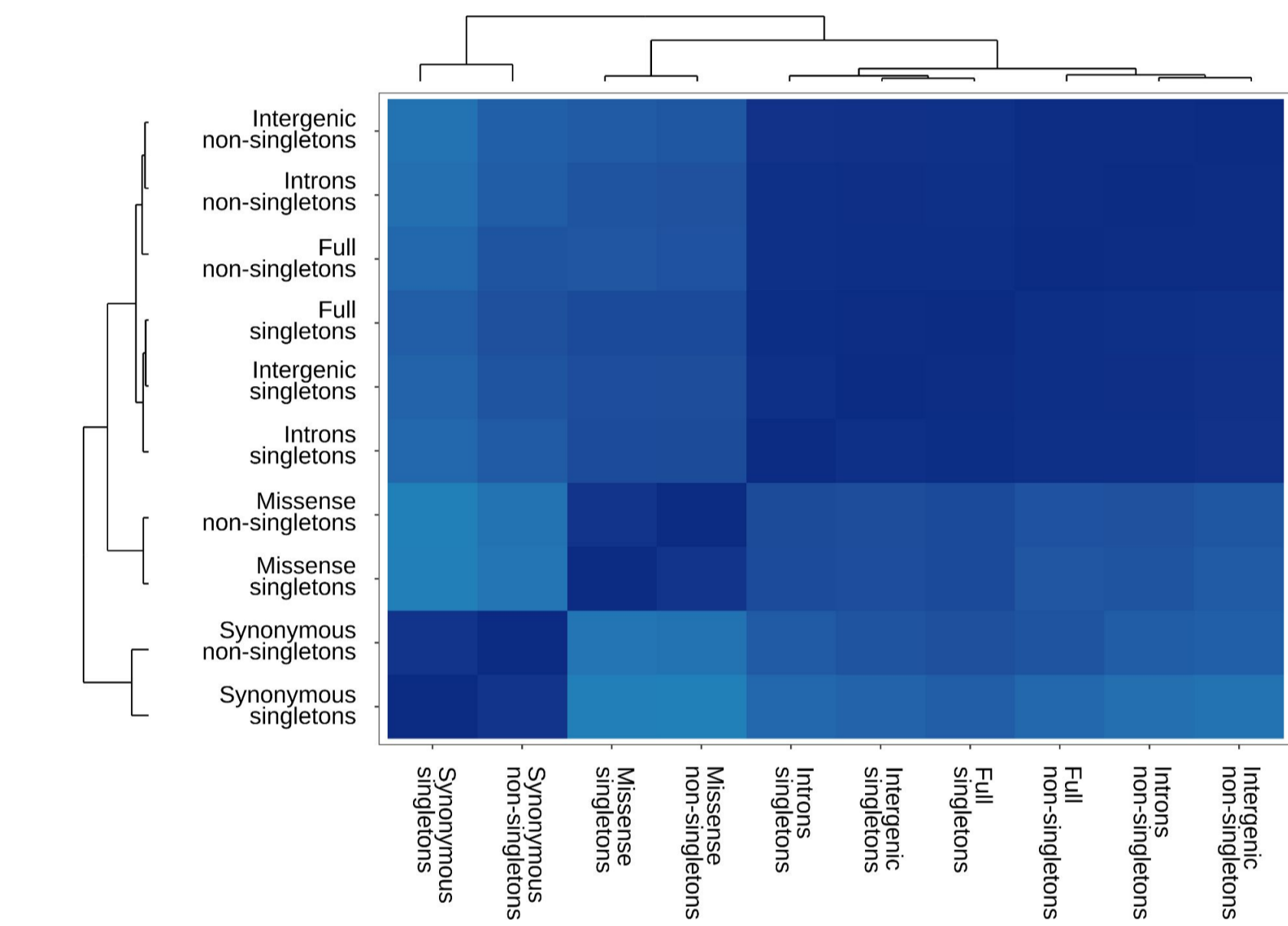


Fig 4. Clustering of mutation spectra by AFs and genomic regions

Full genomic mutation spectra reflect mutation spectra in the least selected areas - intergenic regions and introns.

Полные геномные мутационные спектры отражают спектры мутирования в участках с наименьшей интенсивностью естественного отбора - межгенных регионах и интронах

### Mutational spectra differ between populations

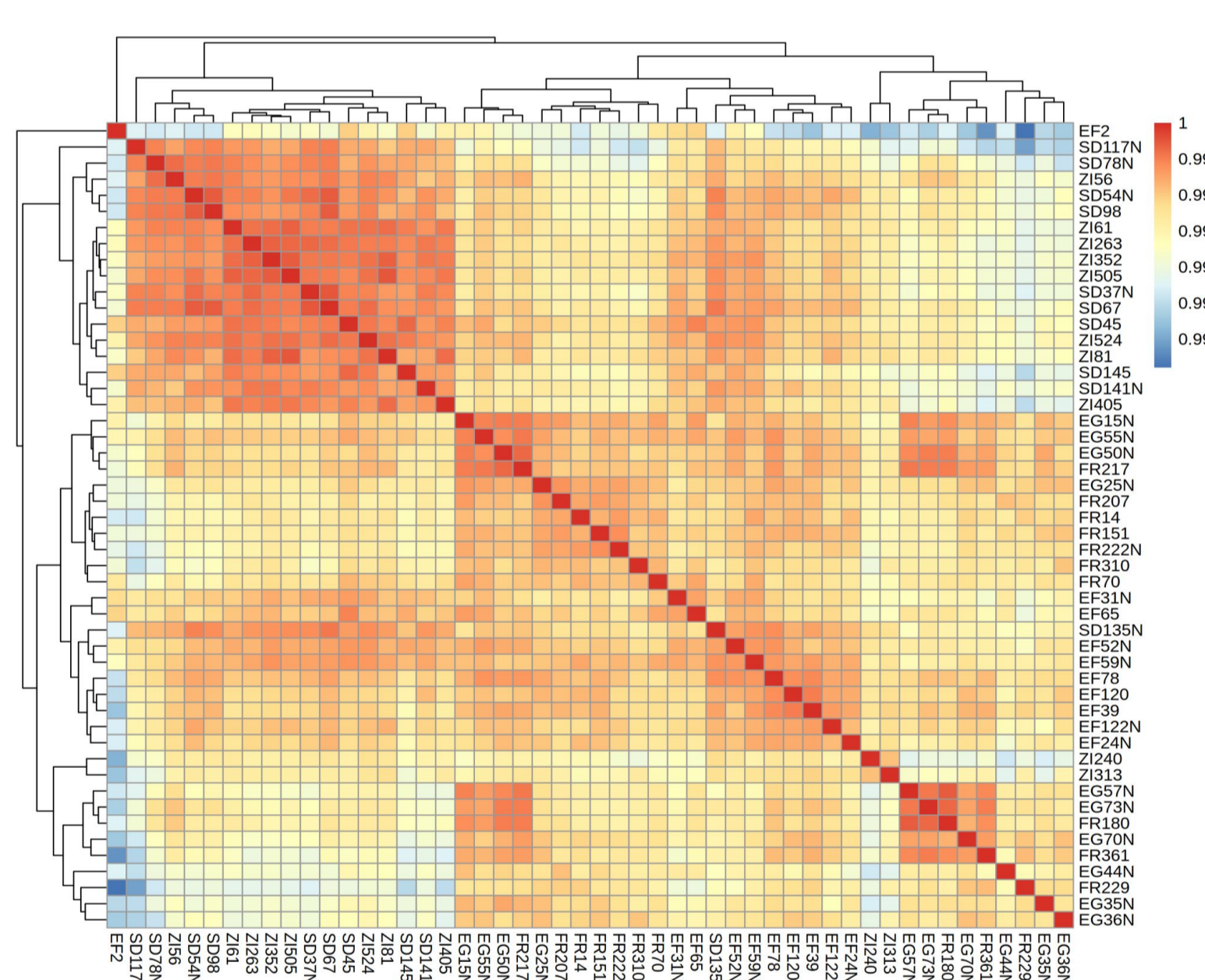


Fig 5. Clustering of individual flies by mutational spectra

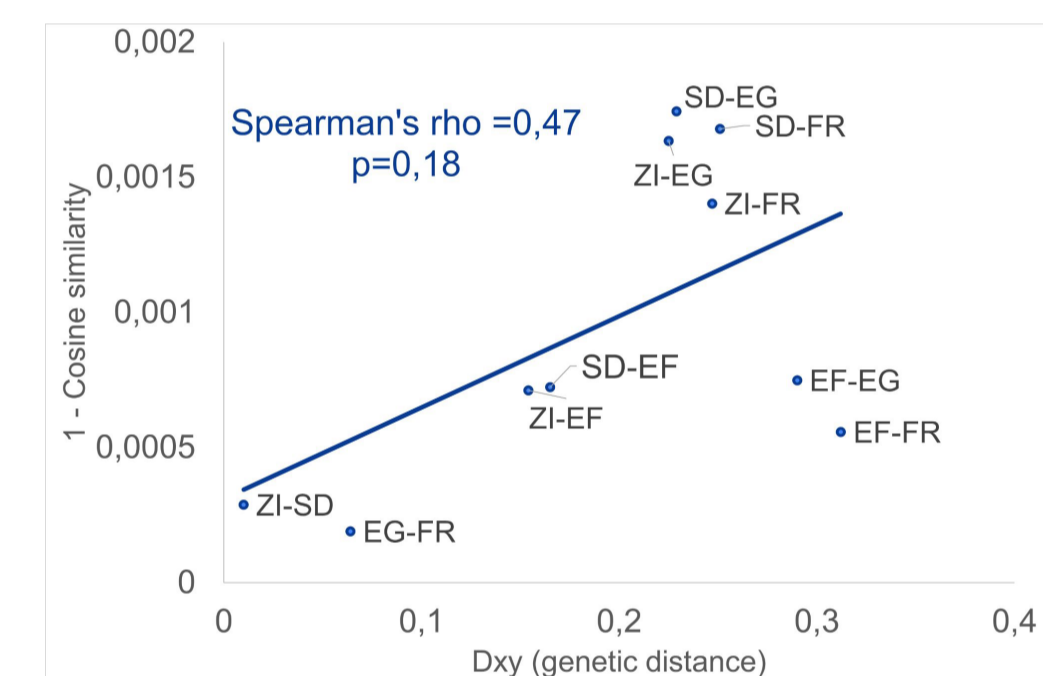


Fig 7. Difference in spectra vs genetic distance

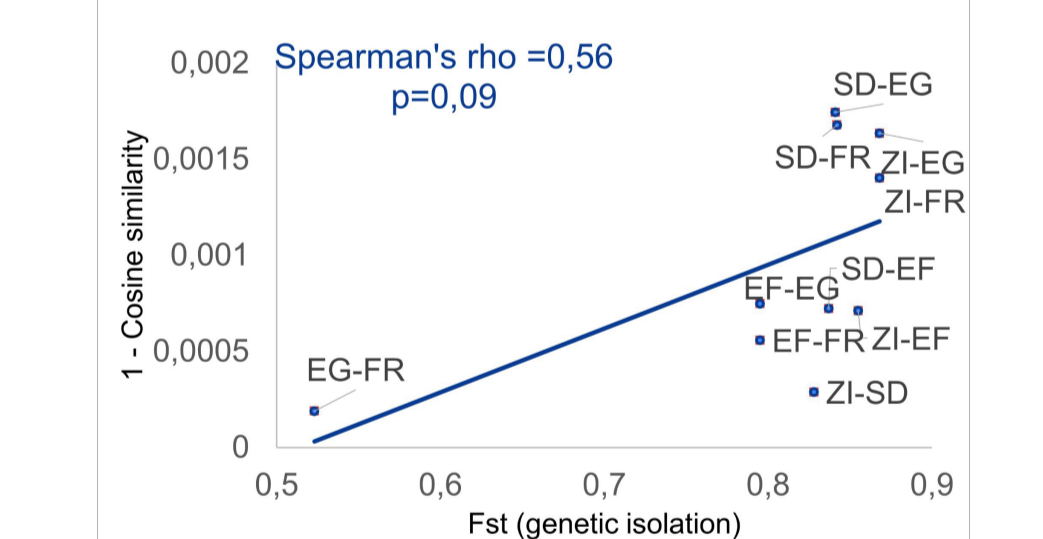


Fig 8. Difference in spectra vs genetic isolation

### UV-associated mutagenesis differs among populations

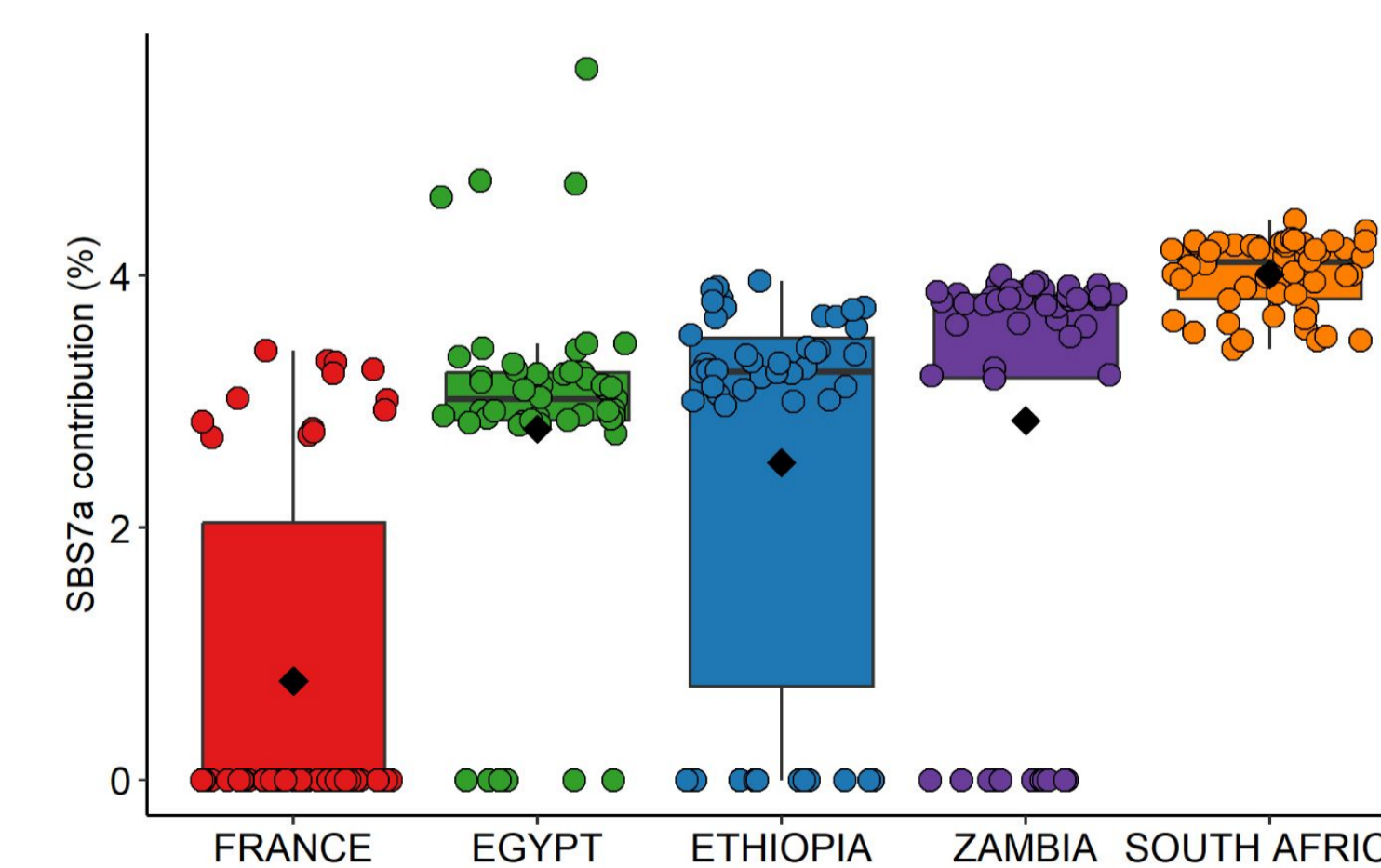
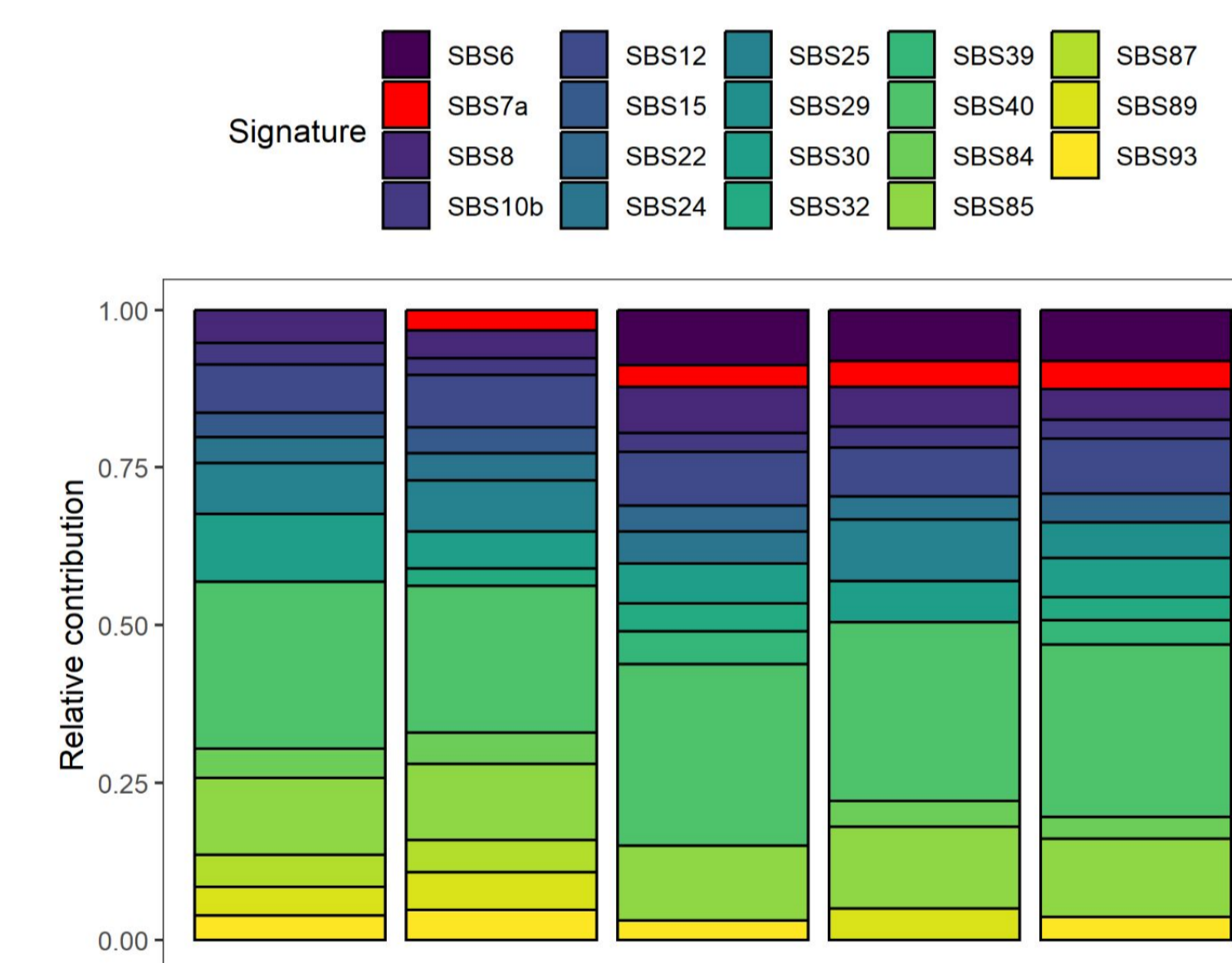


Fig 9. Contribution of UV-associated signature SBS7a to mutational patterns is different between populations.

Хотя различия мутационных спектров могут возникнуть как в результате экзогенных, так и эндогенных факторов, наша основная гипотеза заключалась в том, что одним из важных факторов является воздействие ультрафиолетового излучения. Мы проанализировали вклад разных мутационных подписей в мутационные спектры каждой популяции. Мы сравнили вклад подписи SBS7a, ассоциированной с ультрафиолетовым излучением, для разных популяций (Рис. 9) и обнаружили существенные различия между ними. Эти различия, по-видимому, связаны с разницей в интенсивности УФ излучения (Рис. 10).

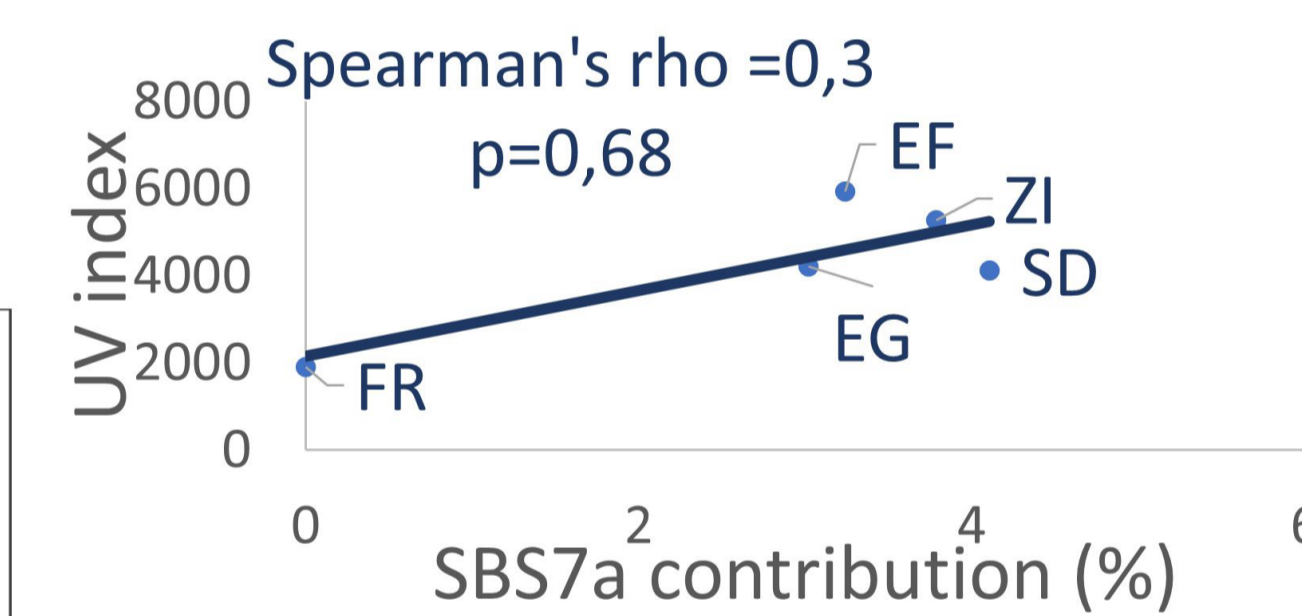


Fig 10. Correlation between contribution of UV-associated signature SBS7a and UV index

Although diversity of mutational spectra may be affected both by exogenic and endogenic factors, our main hypothesis was that differences between mutational spectra could be explained by different strength of UV-exposure.

To check this, we analyzed mutational signatures that explain mutational spectra in each population individually. We compared contributions of UV-associated signature SBS7a between populations (Fig.9) and found pronounced differences, which appear to be associated with intensity of UV radiation (Fig.10).

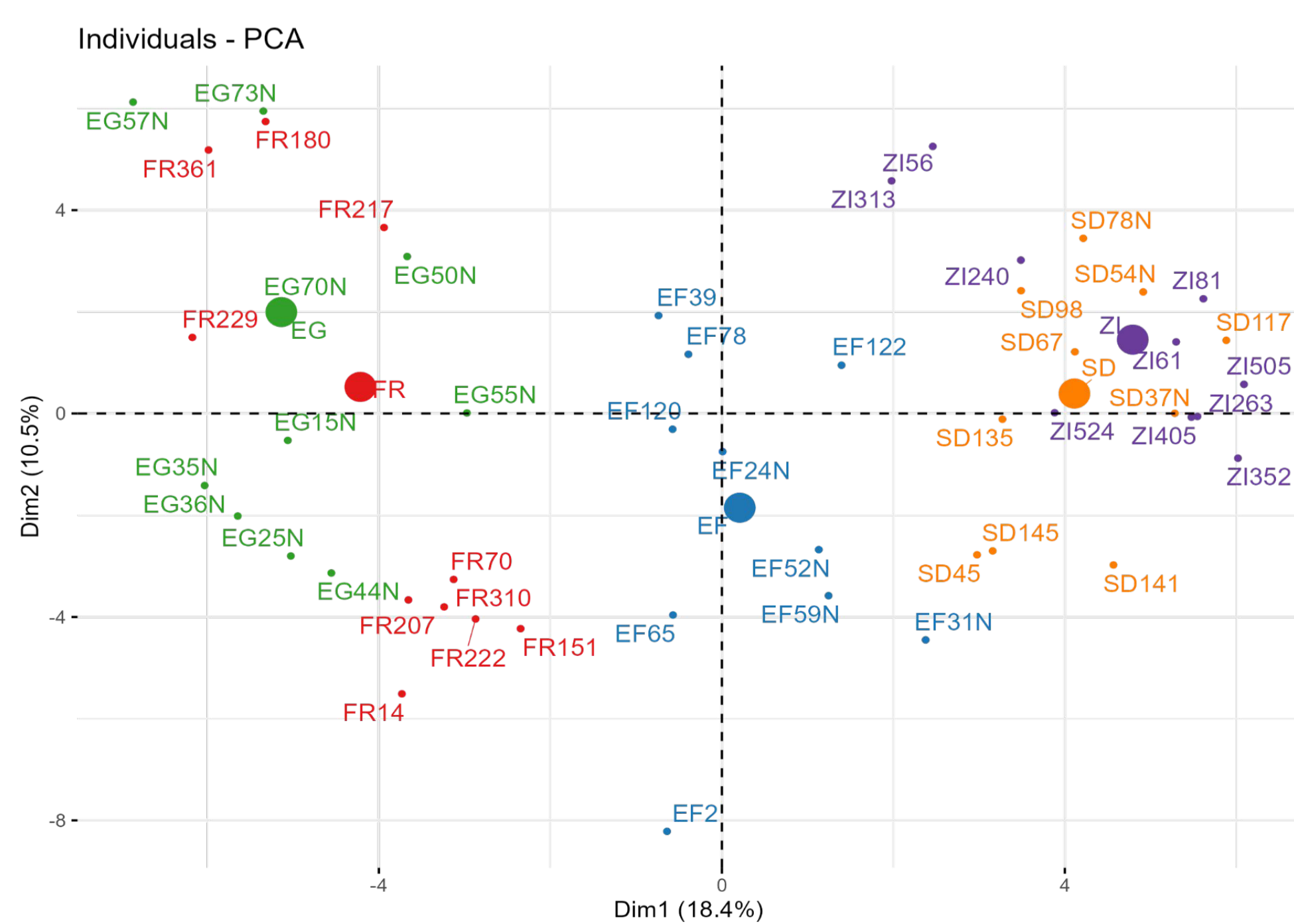


Fig 6. PCA analysis of mutational spectra

Mutational spectra of individual flies cluster predominantly geographically (Fig. 5,6).

Мутационные спектры для отдельных мух группируются преимущественно географически.

Difference in mutational spectra increases with increasing genetic distance and isolation between populations (Fig 7,8).

Разница в мутационных спектрах увеличивается с ростом генетического расстояния и изоляции между популяциями.

### Conclusions

- Individual fruit flies differ in their mutational spectra, as estimated from singleton SNPs
- Full genomic mutation spectra are not substantially affected by selection, allowing us to use them to study mutagenesis
- Individual fruit flies cluster by population in mutational spectra, with more genetically distinct populations differing more in spectra
- In particular, the SBS7a mutational signature which reflects UV exposure is responsible for ~0% of all mutations in France population, but ~4% in South African population
- Larger samples of populations and/or species will permit better understanding of factors of mutagenesis

- Индивидуальные плодовые мушки отличаются по мутационному спектру, оцененному по синглтонам
- Полные геномные мутационные спектры отражают спектры мутирования в участках с наименьшей интенсивностью естественного отбора - межгенных участках и интронах
- Мутационные спектры индивидуальных плодовых мушек кластеризуются преимущественно по популяциям: генетически далекие популяции имеют более выраженные различия в мутационных спектрах
- В частности, вклад УФ-излучения (SBS7a) в мутационные спектры популяции из Франции, по всей видимости, существенно ниже, чем в популяции из Южной Африки (~0% и ~4%)
- Анализ данных из большего числа популяций и/или видов позволит лучше изучить факторы мутагенеза