информационный

ВЕСТНИК BOTuC

Том 10

В 1997 г. **февраль 2006**

Содержание

ПРЕДИСЛОВИЕ Л.А. Животовский, Э.К. Хуснутдинова	5
ИСТОРИЧЕСКОЕ ОСВОЕНИЕ ЧЕЛОВЕКОМ НОВЫХ ТЕРРИТОРИЙ: РОЛЬ ДРЕВ- НИХ ПОПУЛЯЦИЙ АЗИИ В ЗАСЕЛЕНИИ АМЕРИКИ Т.М. Карафет, С.Л. Зегура, М.Ф. Хаммер	7
ЭТНОГЕНОМИКА И ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ НАРОДОВ ЕВРАЗИИ Э.К. Хуснутдинова, И.А. Кутуев, Р.И. Хусаинова, Б.Б. Юнусбаев, Р.М. Юсупов,	24
Р. Виллемс	
Б.А. Малярчук, М.В. Деренко	41 57
ИЗМЕНЧИВОСТЬ ПОПУЛЯЦИЙ ЧЕЛОВЕКА ПО АУТОСОМНЫМ ЛОКУСАМ Л.А. Животовский	74
ПОЛИМОРФИЗМ В ГЕНАХ ЧЕЛОВЕКА, АССОЦИИРУЮЩИХСЯ С БИОТРАНС- ФОРМАЦИЕЙ КСЕНОБИОТИКОВ В.А. Спицын, С.В. Макаров, Г.В. Пай, Л.С. Бычковская	97
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ В РОССИЙСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ Б. И. Гиштар, Р. А. Зициацию	106

ГЕНЕТИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПОПУЛЯЦИЙ КОРЕННЫХ НА- РОДОВ СИБИРИ В СВЯЗИ С ПРОБЛЕМАМИ МИКРОЭВОЛЮЦИИ Т.В. Гольцова, Л.П. Осипова	126
ВЛИЯНИЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ НА ГЕНЕТИЧЕСКУЮ СТРУКТУ- РУ ГОРОДСКИХ ПОПУЛЯЦИЙ	1.5
О.Л. Курбатова, Е.Ю. Победоносцева	15:
МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И СТРАТЕГИИ КАРТИРОВАНИЯ ГЕНОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ КОМПЛЕКСНЫЕ ПРИЗНАКИ ЧЕЛОВЕКА Ю.С. Аульченко, Т.И. Аксенович	18
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СО РАН И МЕЖДУНАРОДНЫЕ НАУЧ- НЫЕ ПРОГРАММЫ ПО ГЕНЕТИКЕ ПШЕНИЦЫ	
Т.А. Пшеничникова, О.Г. Смирнова	20
ДОКТОР РАИСА ПАВЛОВНА МАРТЫНОВА: К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ И.К. Захаров, Н.А. Попова	20
ШЕЛКОВАЯ НИТЬ ЖИЗНИ: АКАДЕМИК ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ СТРУННИКОВ	
И.К. Захаров, В.К. Шумный	21
ВЛАДИМИР ИВАНОВИЧ КОРОГОДИН И.А. Захаров-Гезехус, В.Л. Корогодина	21
II МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕНЕТИ- КИ, РАДИОБИОЛОГИИ, РАДИОЭКОЛОГИИ И ЭВОЛЮЦИИ» В.В. Бабков	22
THE 2 ND INTERNATIONAL N.V. TIMOFEEFF-RESSOVSKY CONFERENCE ON «MODERN PROBLEMS OF GENETICS, RADIOBIOLOGY, RADIOECOLOGY AND EVOLUTION».	
EVOLUTION» Ts.M. Avakian, A.A. Cigna, J.W. Drake, V.L. Korogodina, C. Mothersill	22

Vol. 10

THE HERALD OF VAVILOV SOCIETY OF GENETICISTS AND BREEDING SCIENTISTS

1

- February 2006

THE HERALD VAVILOV SOC. GENET. BREED. SCI.

Content

FOREWORD	
L.A. Zhivotovsky, E.K. Khusnutdinova	4
HISTORICAL PEOPLING OF NEW LANDS: AN ANCIENT LINK BETWEEN ASIA	
AND AMERICAS	
T.M. Karafet, S.L. Zegura, M.F. Hammer	7
ETHNOGENOMICS AND PHYLOGENETIC RELATIONS OF EURASIAN POPULATIONS E.K. Khusnutdinova, I.A. Kutuev, R.I. Khusainova, B.B. Yunusbayev, R.M. Yusupov, R. Willems	24
PHYLOGEOGRAPHIC ASPECTS OF HUMAN MITOCHONDRIAL GENOME VARI- ABILITY	
B.A. Malyarchuk, M.V. Derenko	41
EVOLUTION AND PHYLOGEOGRAPHY OF HUMAN Y-CHROMOSOMAL LINEAGES V.A. Stepanov, V.N. Khar'kov, V.P. Puzyrev	57
MICROSATELLITE VARIATION IN HUMAN POPULATIONS AND THE METHODS OF THEIR ANALYSIS	
L.A. Zhivotovsky	74
POLYMORPHISM IN HUMAN GENES ASSOCIATED WITH BIOTRANSFORMATION OF XENOBIOTICS	
V.A. Spitsyn, S.V. Makarov, G.V. Pai, L.S. Bychkovskaya	97
HEREDITARY DISEASES IN RUSSIAN POPULATIONS	
EV Cintar DA Tinchenko	104

GENETIC DEMOGRAPHY STRUCTURE OF ABORIGINE SIBERIAN POPULATIONS IN CONNECTION WITH PROBLEMS OF MICROEVOLUTION T.V. Goltsova, L.P. Osipova	126
URBAN POPULATIONS: GENETIC DEMOGRAPHY APPROACH (MIGRATION, SUB- DIVISION, OUTBREEDING)	155
O.L. Kurbatova, E.Yu. Pobedonostseva	155
METHODOLOGICAL APPROACHES AND STRATEGIES FOR MAPPING GENES CONTROLLING COMPLEX HUMAN TRAITS	
Yu.S. Aulchenko, T.I. Axenovich	189
INSTITUTE OF CYTOLOGY AND GENETICS, SB RAS AND INTERNATIONAL SCIENTIFIC PROGRAM ON WHEAT GENETICS	
T.A. Pshenichnikova, O.G. Smirnova	203
RAISA PAVLOVNA MARTYNOVA I.K. Zaharov, N.A. Popova	207
THE SILK THREAD OF LIFE: ACADEMICIAN VLADIMIR ALEXANDROVICH STRUNNIKOV	0.10
I.K. Zaharov, V.K. Shumny	213
VLADIMIR IVANOVICH KOROGODIN I.A. Zaharov-Gezehys, V.L. Korogodina	219
THE 2 ND INTERNATIONAL CONFERENCE «MODERN PROBLEMS OF GENETICS, RADIOBIOLOGY, RADIOECOLOGY AND EVOLUTION» V.V. Babkov	223
THE 2 ND INTERNATIONAL N.V. TIMOFEEFF-RESSOVSKY CONFERENCE ON «MODERN PROBLEMS OF GENETICS, RADIOBIOLOGY, RADIOECOLOGY AND EVOLUTION»	
Ts.M. Avakian, A.A. Cigna, J.W. Drake, V.L. Korogodina, C. Mothersill	226

Раздел журнала посвящен достижениям и проблемам в эволюционной и популяционной генетике человека. Приглашенные редакторы раздела: Л.А. Животовский (Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва), Э.К. Хуснутдинова (Институт биохимии и генетики Уфимского НЦ РАН).

Животовский Лев Анатольевич. Доктор биологических и кандидат физикоматематических наук, профессор, лауреат Государственной премии в области науки и техники, лауреат премии в области эволюционной биологии им. И.И. Шмальгаузена РАН, заслуженный деятель науки РФ, приглашенный профессор Стэнфордского университета (США), главный научный сотрудник Института общей генетики им. Н.И.Вавилова РАН (Москва). Профессор Московской сельскохозяйственной академии им. К.А. Тимирязева.

Автор и соавтор трех монографий, двух сборников и более 180 научных статей, научный редактор переводов на русский язык 6 книг по генетике, эволюции и статистике.

Номинант и лауреат конкурса на лучшую научно-исследовательскую статью 2003 г. среди биологических и медико-биологических журналов мира (The Lancet, 2003).

Ведет широкую педагогическую и просветительскую работу, выступая с лекциями по генетике, эволюции, статистике, ДНК-идентификации для студентов и научных сотрудников биологических, сельскохозяйственных, медицинских, юридических специальностей различных учреждений страны.

Под руководством Л.А. Животовского выполнено и защищено 16 кандидатских диссертаций.

Хуснутдинова Эльза Камилевна. Доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент АН Республики Башкортостан, заведующая отделом геномики Института биохимии и генетики Уфимского НЦ РАН.

Лауреат премии им. академика РАН А.А. Баева и премии Министерства науки и технологии РФ, заслуженный деятель науки РБ.

Автор и соавтор более 550 научных публикаций, в том числе 6 монографий.

Член редакционных советов журналов «Молекулярная биология», «Якутский медицинский журнал», «Balkan Journal of Medical Genetics».

Победитель конкурса 2002 г. на лучшие научные публикации издательства МАИК/Наука и победитель конкурса РФФИ за 2001 и 2003 гг. на лучшую научно-популярную статью.

Ведет активную общественную и педагогическую работу. Под ее научным руководством подготовлено 55 кандидатов и 2 доктора наук, создана научная школа по популяционной и медицинской генетике.

ПРЕДИСЛОВИЕ

За последние 10-15 лет генетика преобразилась - принципиально новые молекулярно-биологические, компьютерные и информационные технологии совершили переворот в подходах и методах этой науки. Эта научная революция преобразовала в том числе эволюционную и популяционную генетику человека. Огромный полиморфизм ДНК ввел в обиход новые классы маркеров, позволяющих изучать филогеографическую структуру человечества по данным о нерекомбинирующих участках генома (митохондриальной ДНК, У-хромосомы, тесно сцепленных аутосомных локусах), исследовать генетическую подразделенность популяций, датировать генетические события в истории популяций.

Вместе с тем продолжали углубленно разрабатываться традиционные направления исследований в науках о человеке — эпидемиологии, демографии, антропологии, этнографии, лингвистике и палеогео-

графии, которые позволяют совместить новые знания различных дисциплин в дальнейшем понимании наследственного разнообразия, динамики и эволюционной истории человечества.

Нам представилась возможность показать современные тенденции генетических исследований популяций человека в обзорах ведущих российских специалистов в области эволюционной и популяционной генетики человека. Статьи этого раздела затрагивают различные аспекты: заселение новых территорий и контакт этносов, филогеографию митохондриальной ДНК и Y-хромосомы, генетический полиморфизм и картирование генов, генетическую демографию.

Мы старались сделать выпуск журнала доступным для широкого круга лиц, не поступаясь при этом строгостью изложения, и надеемся, что статьи будут полезными студентам, аспирантам и специалистам разных областей знания о человеке.

Л.А. Животовский, Э.К. Хуснутдинова

ИСТОРИЧЕСКОЕ ОСВОЕНИЕ ЧЕЛОВЕКОМ НОВЫХ ТЕРРИТОРИЙ: РОЛЬ ДРЕВНИХ ПОПУЛЯЦИЙ АЗИИ В ЗАСЕЛЕНИИ АМЕРИКИ

Т.М. Карафет^{1,3}, С.Л. Зегура², М.Ф. Хаммер^{1,2}

¹ Подразделение биотехнологий Университета Аризоны, Тусон, США; ² Кафедра антропологии университета Аризоны, Тусон, США; ³ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: tkarafet@email.arizona.edu

Заселение новых территорий, как правило, связано с событиями разного характера: массовыми миграциями вследствие изменений климата и среды обитания, активного приспособления человека к новым условиям существования и трансформациям в сфере материальной культуры. В настоящее время историю освоения человеком любого региона изучают совместными усилиями историки, археологи, антропологи и генетики. Это позволяет проследить биологическую и генетическую преемственность населения как с целью реконструкции хронологии освоения новых земель, так и формирования различных этнических групп.

Настоящая работа включает результаты исследования Y-хромосомы в Америке, Сибири и Средней Азии в свете первичного заселения Америки, последующих микроэволюционных процессов в популяциях ее коренных жителей и выявления потенциального истока палеоиндейской культуры. Предложенная нами модель заселения предполагает единую предковую популяцию в Средней Азии и Сибири для трех основных линий Y-хромосомы. Постоянные процессы разделения и слияния популяций, эффекты генетического дрейфа были наиболее важными генетическими факторами во время колонизации Америки. Скорость и характер миграций популяций человека, осваивающих новые территории, оценивались с использованием демографических данных, археологических находок и генетических результатов. Наша модель, описывающая различные микроэволюционные процессы, включает пять этапов: освоение человеком территории Северо-Востока Азии, заселение Берингии, начальное продвижение на север Американского континента, колонизация Северной и Южной Америк, смешение коренных народов Америки с пришлым населением после прихода первых европейцев.

Модели миграции в генетике

Нерекомбинантная часть Ү-хромосомы (NRY) представляет одну из самых используемых генетических систем в популяционной и эволюционной генетике человека (Hammer, Zegura, 1996). Отсутствие рекомбинации, наличие многочисленных маркеров с низкой и высокой скоростью мутаций позволяют с большой точностью проследить миграционные события в истории популяций человека. Не следует, конечно, забывать, что реконструкция исторических событий, основанная на изучении современных популяций, часто приводит к неоднозначному толкованию полученных результатов. В данном контексте представляется важным определить концепцию миграции. В одной из своих работ Затмари

(Szathmary, 1993) продемонстрировала случай, когда концепция миграции как событие, а не процесс привела к явно упрощенной интерпретации данных при изучении заселения человеком Америки. Общее представление о миграции как о процессе (а не событии!) позволяет рассмотреть потенциально взаимодействующие эволюционные силы до, в ходе и после миграционных событий и, таким образом, привести к разработке более реалистичных моделей популяционной структуры человека в линамике.

Что понимается под термином «миграция»? Существуют две общие категории этого понятия: 1) поток генов или генная миграция и 2) истинное переселение популяций. Первая категория включает поток генов между подразделенными популяциями, или демами,

как правило, за счет брачного обмена. Этот процесс подробно охарактеризован в моделях популяционной генетики и эволюционной биологии. В своем большинстве эти модели предполагают относительно непрерывное заселение популяций в пространстве и фокусируются на предсказании изменения частот аллелей во времени. Допущение равновесия популяций в этих моделях не позволяет их использования в случаях переселения человека на большие расстояния. Другая категория моделей включает процессы перемещения популяций на очень большие расстояния. Особый интерес представляет широкое продвижение по незанятой территории с последовательным ее заселением - колонизацией. Очевидно, что процессы заселения играли ключевую роль в эволюции человека и являются одним из наиболее важных факторов в формировании генетической структуры популяций (Barbujani et al., 1994; Cavalli-Sforza et al., 1994; Hammer et al., 1998; Lahr, Foley 1998; Hammer et al., 2001; Jobling et al., 2004). Однако вследствие сложности количественной характеристики таких процессов они плохо поддаются математическому моделированию (Harrison, Boyce, 1972; Templeton *et al.*, 1995).

Какие модели являются наиболее известными для характеристики заселения Америки? Широко цитируемая модель «blitzkrieg» колонизации Америки (Martin, 1973) предполагает очень быстрое (менее 1000 лет) заселение Америки охотниками ранней археологической культуры «Кловис» (Clovis), начиная со свободной от ледников территории Альберты в Канаде вплоть до Огненной Земли в Южной Америке. Очень быстрое заселение Америки, по Мартину, опирается на модель «почкования популяций» («budding deme» model), предложенную в 1957 г. Бёрдселлом (Birdsell, 1957) и подробно описанную Кавалли-Сфорца (Cavalli-Sforza, 1986). Эта модель характеризуется быстрым и последовательным разделением небольших групп численностью от 100 до 500 человек. Примерно 25 % от общего числа популяции образуют новую группу, которая передвигается вглубь новых территорий со скоростью 400 км за один цикл. За 50 лет такая дочерняя популяция достигает полного размера материнской колонии. Модель «почкования популяции» предусматривает механизм быстрого расселения человека на территории Америки так называемой «волной продвижения» (wave of advance) с максимальной плотностью мигрантов вдоль фронта волны (Fix, 2002). Эта модель опирается на предположение быстрого роста численности популяции при колонизации незаселенных территорий, характеризующихся обилием животных и птиц для охоты (Birdsell, 1957; Martin, 1973).

Альтернативная, так называемая береговая, модель, предполагающая заселение Америки вдоль береговой линии, была описана в серии работ Флэдмарка (Fladmark, 1978, 1979, 1983). После открытия хорошо датированной археологической стоянки Монте Верде (the Monte Verde site) в Чили, которая оказалась на тысячу лет старше культуры Кловис (Meltzer et al., 1997), гипотеза Флэдмарка нашла новых сторонников (Koppel, 2003; Hall et al., 2004). Андерсон и Джиллам (Anderson, Gillam, 2000) предложили вариацию береговой модели («leapfrog» – чехарда), согласно которой освоение новых земель в Америке происходило «прыжками». Подобно игре в чехарду, каждая новая территория заселялась людьми, проживающими позади пограничной популяции. Антони (Anthony, 1990) подчеркивал, что «прыжковая» модель позволяет преодолеть большие расстояния за довольно короткое время. Наиболее вероятно, что небольшая группа первопроходцев разведывала природные условия и ресурсы в новых необжитых местах, и лишь затем происходила массовая миграция на новые земли. Антони также предполагал возможность обратных миграций - событий, которые имеют важные генетические последствия, поскольку замедляют процессы генетического дрейфа.

Недавно Фикс (Fix, 2002) применил компьютерное моделирование, чтобы исследовать генетические последствия этих двух гипотез. Модель очень быстрого заселения Америки (модель Мартина) ограничена небходимостью необычайно высокой скорости роста популяций. Такой рост вряд ли реалистичен для сообществ охотников-собирателей. С другой стороны, протяженное заселение Северной и Южной Америки вдоль береговой линии не требует колонизации всех территорий и поэтому могло быть достаточно быстрым. Важным позитивным моментом последней модели является возможность эффективного передвижения лодками на длительные расстояния. Такие

миграции позволяют «перепрыгивать» через уже заселенные территории и увеличивают вероятность браков между представителями разных поселений. Сеть брачных связей между популяциями является очень важной для стабилизации генетического разнообразия. Компьютерное моделирование Фикса (Fix, 2002) также подтвердило предсказания Кавалли-Сфорца (Cavalli-Sforza, 1986), что в модели очень быстрой колонизации кумулятивные эффекты генетического дрейфа приведут к значительной потере генетической вариации в популяциях и к высокой дифференциации между ними. Согласно модели Мартина (Martin, 1973), лишь 30 поколений потребовалось бы для полной утраты генетической вариабельности. С другой стороны, компьютерное моделирование береговой модели выявило, что генетическое разнообразие поддерживается как внутри, так и между локальными популяциями.

Параметры, использованные в работе Фикса (Fix, 2002), представляют две крайности в ряду многочисленных промежуточных биологических моделей, описывающих заселение Америки (Rogers et al., 1992). Неоднократные попытки использовать математические модели, компьютерное моделирование и демографические данные для оценки различных гипотез по заселению Америки порой приводили к весьма разноречивым, а иногда и абсурдным результатам (Steele et al., 1998; Anderson, Gillam, 2000; Surovell, 2000; Moore, 2001; Surovell, 2003). Например, Суровелл (Surovell, 2000), используя данные по демографии, сделал заключение, что возможность быстрого заселения высокомобильными группами охотников и собирателей не исключена, потому что высокая мобильность соизмерима с высокой фертильностью. В последующем Суровелл (Surovell, 2003), моделируя береговую и внутритерриториальную колонизации Америки, пришел к выводу, что экспансия вдоль береговой линии все же возможна, хотя береговое заселение Америки не объясняет пространственно-временные различия между археологической стоянкой Монте Верде и стоянками на территории Северной Америки. Открытие древнего поселения Монте Верде вызвало многочисленные споры среди археологов. В этой связи нам бы хотелось упомянуть работу Кузьмина и Орловой (Kuzmin, Orlova, 1998), в которой они предостерегают об опасности скоропалительных выводов, базирующихся лишь на ¹⁴С-датировках. По их мнению, значительные флуктуации в сериях дат по стоянкам палеолитических памятников севера Евразии и Северной Америки делают невозможным их разделение во времени, если радиоуглеродные даты отличаются друг от друга всего на несколько сотен лет (Kuzmin, Orlova, 1998, P. 24–25).

В следующих разделах мы представим обзор последних данных по изучению У-хромосомы в рамках заселения Америки и попытаемся определить, какая из двух моделей, исследованных Фиксом (Fix, 2002), лучше согласуется с наблюдаемой генетической дифференциацией в Америке.

Классификация маркеров **Y-хромосомы**

В 2002 г. была предложена стандартная номенклатура для NRY филогенетического дерева (ҮСС, 2002). Это дерево (рис. 1) было построено на основе полиморфизма в популяциях человека диаллельных локусов: SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) или небольших делеций и инсерций (indels). Каждая ветвь или линия дерева определяет NRY гаплогруппу. 18 основных гаплогрупп обозначены буквами от «А» до «R». Номенклатура предполагает два возможных варианта названий гаплогрупп. В этой статье мы будем использовать более простые названия с указанием основной гаплогруппы и конечного маркера, например, Q-М3 или N-P43. Мутации с префиксом «М» (от слова Mutation) были опубликованы Андерхиллом (Underhill et al., 2000; 2001). Маркеры с приставкой «Р» (Polymorphism) описаны в работах Хаммера (Hammer et al., 1998; 2001). Термин «гаплотип» используется для подразделения гаплогрупп на основе другого типа маркеров, названных микросателлитами или STR (Short Tandem Repeats). Каждый микросателлит состоит из последовательно расположенных повторов из 1-6 нуклеотидов. Высокая частота мутаций микросателлитов (Heyer et al., 1997; Kayser et al., 2001; Zhivotovsky et al., 2004) приводит к их высокой вариабельности в популяциях человека. Эти маркеры особенно информативны при

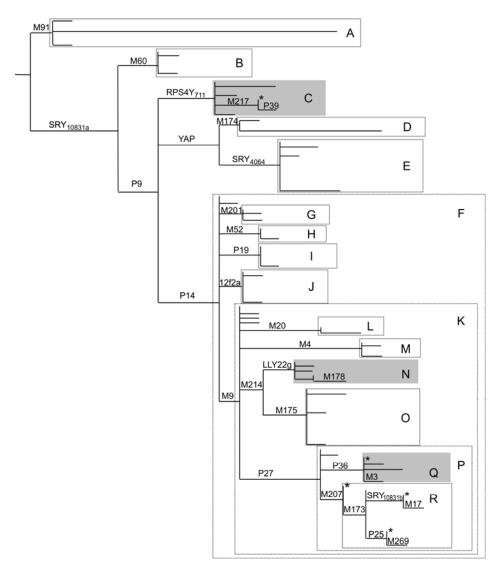


Рис. 1. Филогенетичекое дерево гаплогрупп Y-хромосомы. Отмечены предположительные предковые линии американских индейцев.

изучении близкородственных групп, тогда как SNPs, характеризующиеся низкой скоростью мутаций, широко используются для исследования различных этногенетических процессов, включая происхождение популяций, миграции в доисторический период и взаимоотношение этносов.

Изучение Y-хромосомы и раннее заселение Америки

Геногеография

Недавние исследования У-хромосомы у коренных жителей Америки обнаружили по

крайней мере три основные отцовские линии: Q-P36, Q-M3 и C-P39 (Zegura et al., 2004). Резко различающееся территориальное распределение этих Ү-гаплогрупп в Азии и Америке привело к гипотезе, что Новый Свет был заселен в результате нескольких волн миграций из различных районов Азии (Karafet et al., 1999b; Lell et al., 2002; Bortolini et al., 2003). Q-Р36- и Q-М3гаплогруппы обнаружены по всей территории Америки, от Аляски до Огненной Земли восточного побережья Гренландии (Karafet et al., 1999b; Bosch et al., 2003; Zegura et al., 2004) (рис. 2a и 2б). Интересно отметить, что Q-M3-гаплогруппа в Сибири обнаружена лишь у нескольких мужчин у эскимосов, чукчей и эвенов (Karafet et al., 1997; Lell et al., 1997), тогда как Q-Р36линия обнаружена с различной частотой практически по всей Сибири (достигая своего максимума у кетов и селькупов), а также к западу от Урала (Karafet et al., 1999b). На основании данных по географическому распространению Q-М3-гаплогруппы было высказано предположение, что М3-мутация возникла в самом начале процесса заселения Америки (Underhill et al., 1996), скорее всего, в то время, когда предки американских индейцев обитали в Берингии (Lell et al., 1997). Эта гипотеза хорошо согласуется с описанной методологией по определению географического центра происхождения новых мутаций (Edmonds et al., 2004). Честь открытия Берингии – этой огромной, ныне затопленной суши - принадлежит американскому геологу Гопкинсу, хотя сам термин впервые введен русским палеозоологом П.П. Сушкиным (Диков, 1989). Берингия представляла собой плоскую равнину, тундровостепную на севере и поросшую лесом на юге. Она была затоплена примерно 10 тысяч лет назад, но происходило это постепенно, по мере стаивания ледников последнего Великого оледенения (сартанского).

Гаплогруппа С географически имеет очень прерывистое распределение на территории Америки (рис. 26). В значительной концентрации она найдена лишь в популяциях танана Аляски, шайен Великих Равнин, апачи из Аризоны и Нью Мексико, ваю Колумбии (Alaskan Tanana, Great Plains Cheyenne, Southwest Apache, Colombian Wayu) и с низкой частотой у навахо, чипваян и инуи-Гренландии (Navajo, Chipewayan, Greenlandic Inuit males) (Bortolini et al., 2003; Bosch et al., 2003; Zegura et al., 2004). Pacпространение гаплогруппы С в Азии резко отличается от геногеографии Q-Р36-линии. Если для носителей Q-Р36 характерно распределение в направлении с востока на запад, то носители гаплогруппы С территориально распространены с юга на север, от Австралии до северных границ Сибири. Линия С отсутствует в Африке и Европе, западной границей ее распространения являются Средняя Азия и Ближний Восток (Karafet et al., 1999b). Столь резко различающееся рас-

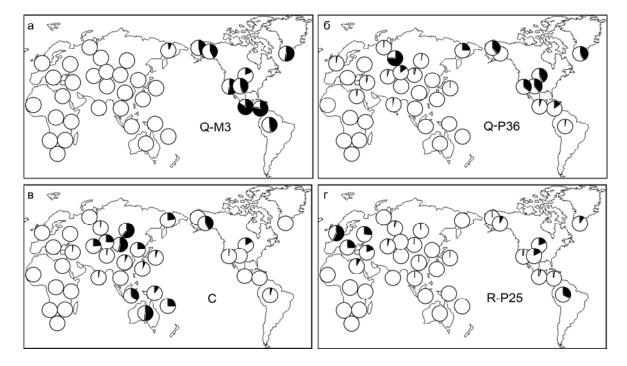


Рис. 2. Карта распределения трех предковых гаплогрупп Y-хромосомы (Q-M3, Q-P36, and C), а также линии R-P25, маркирующей смешение местного населения с европеоидами. Число популяций (N = 38) отлично от такового в таблице 1 (N = 46). Указано приблизительное географическое положение исследуемых популяций.

пределение основных линий Y-хромосомы первоначально натолкнуло нас на предположение, что существовало две волны миграции в Америку: либо из различных территорий Азии, либо из района, охватывающего Алтай, Саяны и Забайкалье (Кагаfet *et al.*, 1999b). Линия R, найденная у коренных жителей Америки с частотой примерно 13,4 %, является наиболее частой гаплогруппой у европейцев (рис. 2г). Ряд доказательств представлен в работе Зегуры с соавторами (Zegura *et al.*, 2004), показывающих, что присутствие этой линии обусловлено смешением местного населения с европеоидами после завоеваний Колумба.

Полученные новые данные заставили нас пересмотреть гипотезу о раннем заселении Америки, выдвинутую в 1999 г. (Karafet et al., 1999b). Во-первых, обе, С- и О-линии были найдены в трех основных языковых группах Америки (Bosch et al., 2003) по классификации Гринберга (Greenberg, 1987). Эта находка повышает вероятность того, что генетический дрейф явился причиной прерывистого распределения редко встречающейся гаплогруппы С в популяциях Америки. Кроме того, более низкие оценки генетического разнообразия у американских индейцев по сравнению с азиатскими популяциями также указывают на потенциально важную роль генетического дрейфа в формировании популяционной структуры в Америке (Karafet et al., 2002; Zegura et al., 2004). В отличие от первоначального мнения, что основополагающие С- и Q-линии маркируют два миграционных (Karafet et al., 1999b; Lell et al., 2002), более вероятным представляется, что они входили в состав генного пула предковой популяции с различной частотой. Во-вторых, благодаря более высокой разрешающей способности сравнительного анализа методом микросателлитных локусов мы обнаружили в популяции южных алтайцев ближайшие предковые гаплотипы, ведущие к трем основным Y-линиям американских индейцев (Q-M3, Q-P36 и C-P39) (Zegura et al., 2004). Выявление лишь одной азиатской популяции, несущей предковые гаплотипы для всех трех основных линий Ү-хромосомы, служит косвенной поддержкой гипотезы одной, основной, волны миграции в Америку. В-третьих, оценки возраста дивергенции между американскими индейцами и их азиатскими прародителями для С- и Q-линий оказались очень сходными: 17200 ± 4600 лет для Q и 13900 ± 3200 лет для C-гаплогруппы (Zegura et al., 2004). Важно подчеркнуть, что эти оценки предполагают заселение Америки в период последнего Великого оледенения, т. е. менее 20 тысяч лет назад.

Характеристика генетического разнообразия

Анализ гаплогрупп Ү-хромосомы в мировом масштабе свидетельствует о самом низком уровне генетической вариабельности популяций американского материка по сравнению с остальными континентами. В нашем раннем исследовании 43 диаллельных локусов в 50 популяциях (выборка составила 2858 мужчин) коренные американцы отличались самым низким генным разнообразием (h) по Heu (Nei, 1987) и средним числом парных различий (mean number of pairwise differences) между гаплогруппами (р) по сравнению с популяциями Европы, Ближнего Востока, Азии и Африки (Hammer et al., 2001). Сходный результат был получен при анализе 63 локусов (Zegura et al., 2004). В таблице 1а представлены данные по генному разнообразию для 46 популяций с общей численностью 2073 мужчины. Показатели генной вариации в популяциях Америки оказались сниженными на 24-45 % по сравнению со средними значениями по Европе, Сибири, Средней и Восточной Азии. В тех же самых популяциях были также протипированы 10 микросателлитных локусов. Подобно результатам по диаллельным локусам автохтонное население Америки характеризовалось общим снижением как числа гаплотипов (примерно на 17 %), так и дисперсии числа повторов. Таким образом, генетическое разнообразие американских популяций оказалось сниженным и по микросателлитным локусам. Последний результат представляется особенно важным, поскольку показатели вариции, основанные на диаллельных локусах, в большой степени зависят от выбора изучаемых маркеров. В поиске новых мутаций на Y-хромосоме изначально исследовалась панель с небольшим количеством образцов, в основном европеоидов. Значительная доля диаллельных мутаций, специфичных для американского континента, могла быть пропущена. Эта серьезная проблема в исследовании относительного генного разнообразия между популяциями (Jobling, Tyler-Smith, 1995; Seielstad *et al.*, 1998; Hammer *et al.*, 2001). Использование же микросателлитов наряду с диаллельными маркерами значительно повышает достоверность полученных результатов.

Несмотря на низкие параметры генетической вариации в отдельных популяциях и в масштабе всего континента (табл. 1а и 1б), уровень межпопуляционной дифференциации в Америке оказался относительно высоким (табл. 1в). Межгрупповые различия как для диаллельных, так и для микросателлитных локусов оказались выше, чем в Евразии (за исключением Сибири). Межгрупповая вариация в Америке примерно на 50 % выше, чем в Европе и Океании, но ниже, чем в Африке и Сибири (Hammer et al., 2001). Уровень генетической дифференциации в Сибири оказался самым высоким в мире (Karafet et al., 2002). Ряд факторов, включающий относительно позднюю по времени колонизацию, генетический дрейф за счет неоднократно повторяющегося эффекта основателя и малого размера популяций, обусловили особенность генетической структуры коренных жителей Америки по сравнению с мировыми и азиатскими популяциями (Karafet et al., 1999b; Hammer et al., 2001).

Для популяций Америки отмечается снижение генетической вариации примерно в 2 раза (по показателям вариансы числа повторов и р параметра) по сравнению с аналогичными показателями в Средней Азии (табл. 1б). Такое снижение не идет ни в какое сравнение с катастрофической потерей генного разнообразия, предсказанной в результате компьютерного моделирования гипотезы быстрого заселения Америки, по Мартину (Fix, 2002). Эта гипотеза также предсказывала необычайно высокую дифференциацию популяций Америки (F_{ST}-параметр), что не подтверждено экспериментальными данными. Наши результаты лучше согласуются с береговой моделью, предсказывающей среднюю по величине оценку F_{ST} , равную 0,06 для аутосомных локусов, и умеренное снижение генетического разнообразия (Fix, 2002). F_{ST} -параметр, подсчитанный по аутосомным локусам, эквивалентен $F_{ST}=0,21$ для Y-хромосомы после коррекции эффективного размера популяций, который при допущении равного числа мужчин и женщин в популяции в 4 раза меньше для Y-хромосомы. Оценка $F_{ST}=0,19$, полученная нами в работе 2004 г. (Zegura *et al.*, 2004), и параметр $G_{ST}=0,23$ (табл. 1в) для Америки близки по значению к оценке Фикса. Как мы уже отмечали, существует много промежуточных моделей, кроме двух полярных, использованных Фиксом в его моделировании, поэтому следует быть осторожным в интерпретации полученных нами результатов.

Еще один вопрос в течение длительного времени дискутируется в литературе: существовало ли несколько волн миграции в Америку или Америка подвергалась лишь повторным миграциям из одной и той же предковой популяции в Азии или Берингии (Forster et al., 1996; Zegura et al., 2004). Заметим, что генетические последствия повторной миграции было бы не просто отличить от одноволновой береговой модели, которая подразумевает обратный генный поток в предковую популяцию (Anthony, 1990).

Интерпретация полученных нами результатов затрудняется еще и тем, что в нашей выборке из 18 американских популяций лишь одна является южно-американской. Литературные данные указывают на более низкие параметры генетического разнообразия в Южной Америке по сравнению с Северной и Центральной Америкой. В работе Бортолини и соавторов (Bortolini *et al.*, 2003) 13 из 23 популяций Южной Америки оказались мономорфными по гаплогруппе Q-M3.

Многоэтапная модель заселения

Как согласуются генетические результаты анализа отцовской наследственности в американских и азиатских популяциях с археологическими находками? Совокупность имеющихся в настоящее время археологических, палеоантропологических и палеогеографических данных позволяет с достаточным основанием полагать, что на северовостоке Азии человек обитал уже во второй половине верхнего плейстоцена (Диков, 1979; Derev'anko, 1998; Kuzmin, Orlova,

 Таблица 1

 Показатели разнообразия для 46 популяций из 5 географических районов

Тип разнообразия	SNPs		STRs		
	h^{a}	p^{a}	h	р	$V^{\scriptscriptstyle B}$
а. Общее разнообразие по региону (N популяций)					
Америка (18)	0,648	2,640	0,991	5,126	0,613
Сибирь (12)	0,817	4,463	0,978	5,684	0,844
Средняя Азия (6)	0,891	5,438	0,991	6,162	0,983
Восточная Азия (5)	0,891	4,636	0,998	5,777	1,031
Европа (5)	0,832	4,779	0,998	5,915	0,792
б. Среднее разнообразие по популяциям					
Америка	0,500	2,003	0,929	4,217	0,490
Сибирь	0,518	2,667	0,866	3,842	0,537
Средняя Азия	0,816	4,739	0,973	5,724	0,919
Восточная Азия	0,809	4,048	0,994	5,536	0,926
Европа	0,741	4,066	0,996	5,630	0,737
в. Среднее межгрупповое разнообразие ^б	G_{ST}	G_{ST}	G_{ST}	G_{ST}	G_{ST}
Америка	0,228	0,241	0,063	0,177	0,201
Сибирь	0,366	0,402	0,115	0,324	0,364
Средняя Азия	0,084	0,129	0,018	0,071	0,065
Восточная Азия	0,092	0,127	0,004	0,042	0,102
Европа	0,109	0,149	0,002	0,048	0,069

 $^{^{}a}$ h – генное разнообразие по Неи (Nei, 1987); p – среднее число парных различий.

1998). Освоение человеком территории Горного Алтая насчитывает десятки тысяч лет, уходя вглубь четвертичного периода. Об этом свидетельствует высокая плотность археологических объектов, относящихся к разным этапам палеолита. Самые ранние датировки археологических культур верхнего палеолита на Алтае указывают на появление Homo sapiens sapiens по крайней мере 43 тыс. лет назад (43300 \pm 1600) (Goebel et al., 1993; Derev'anko, 1998; Kuzmin, Orlova, 1998). Примерно 35 тысяч лет назад человек появляется в районе реки Уса на уровне 66° с. ш. к западу от Уральских гор (Pavlov et al., 2001). Недавнее же открытие археологической стоянки на реке Яна на 70° с. ш., восточнее Верхоянского хребта, с датировками

в 27800-27300 лет назад означает, что человек заселял территории, близкие к Берингии, задолго до сартанского оледенения. Таким образом, высказанное ранее предположение о раннем заселении Америки (до последнего Великого оледенения) на основании митохондриального генома представляется вполне возможным (Torroni et al., 1994; Stone, 2004). В отличие от митохондриальной ДНК оценка времени колонизации Америки, основанная на результатах изучения Ү-хромосомы (Seielstad et al., 2003; Zegura et al., 2004), указывает на более позднее заселение Америки. В этом случае первопроходцы должны были воспользоваться береговым путем, поскольку свободный от ледников внутриматериковый коридор был непрохо-

 $^{^{6}}$ Среднее межгрупповое разнообразие представлено оценками G_{ST} . G_{ST} , F_{ST} , Φ_{ST} , и R_{ST} – сходные статистические параметры, оценивающие нормированную межгрупповую вариацию, обусловленную, в основном, генетическим дрейфом в подразделенных популяциях. Эти оценки могут быть также определены в терминах коэффициентов генетических дистанций или снижения гетерозиготности за счет подразделения популяций, генетического дрейфа и случайного инбридинга. Их различия зависят от типа исследуемых генетических данных и имеют допущения (Excoffier *et al.*, 1992; Nei, 1987; Slatkin, 1995).

^в V-варианса числа повторов.

дим, как минимум, в течение еще тысячи лет после освоения человеком Монте Верде (Meltzer et al., 1997). Археологические культуры Кловис и Монте Верде значительно разнесены во времени и пространстве. Это обстоятельство является одной из причин широкой дискуссии об их связи и взаимоотношениях. Вопросы, было ли связано древнее население этих стоянок единой прародительской популяцией и оставили ли древние поселенцы этих культур потомков по мужской линии, остаются пока открытыми. Полученные нами результаты по Y-хромосоме служат свидетельством в пользу гипотезы единого источника предковой популяции палеоиндейской культуры, а именно Саяно-Алтайского нагорья (рис. 3). Наша гипотеза предполагает, что первоначальная миграция в Америку осуществлялась вдоль побережья и привела к появлению человека в районе Монте Верде, как минимум, 14,5 тысяч лет назад. Дальнейшее заселение Америки морским и побережным путями сочеталось с непрерывными миграциями из Берингии по канадскому межледниковому коридору и по рекам, что привело к распространению археологической культуры Кловис 13–13,5 тыс. лет назад.

Таким образом, на основе изучения Y-хромосомы в Сибири и Америке мы предлагаем 5-этапную модель заселения Америки (рис. 4). Первый этап (I) – во многом предположительный, но логически необходимый –

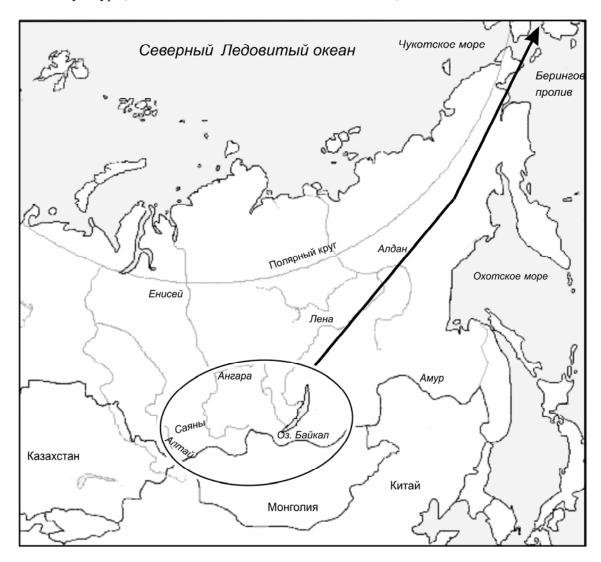


Рис. 3. Карта Средней Азии и Северной Азии с указанием потенциального источника палеоиндейской культуры. (Не предполагается, что миграция совпадает с направлением стрелки).

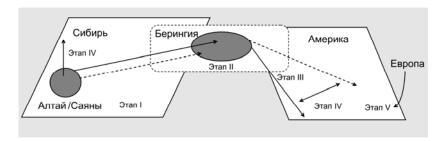


Рис. 4. Многоэтапная модель заселения Америки.

связан с первым проникновением человека на крайний северо-восток Азии, по всей видимости, из районов Алтая и Саян (Derev'anko, 1998). Этот этап, влекущий за собой постоянное разделение популяций (population fissions) и значительный дрейф генов, мог занять не менее 10 тыс. лет, в зависимости от используемой модели миграции. Действие второго этапа (II) происходило уже на территории Берингии и длилось несколько тысячелетий. На этом этапе популяции, населяющие Берингию, имели возможность генного обмена и слияния (population fusions) и, таким образом, частично восстанавливали генетическое разнообразие после эффектов бутылочного горлышка, практически несомненных во время первого этапа колонизации. Третий этап (III), как и первый, характеризовался постоянным делением популяций во время достаточно быстрого заселения Америки. Как мы уже указывали выше, процессы миграции на этом этапе могли происходить береговыми или континентальными маршрутами за счет одной или нескольких волн миграции, но сопровождались потерей генного разнообразия как на уровне отдельных популяций, так и на уровне генома в целом (Hewitt, 2000). Четвертый этап (IV) предполагает постоянное взаимодействие генного дрейфа и миграций в популяциях Америки (как, впрочем, и в Сибири) с периодическими циклами деления и слияния популяций, до сих пор характерными для многих аборигенных групп Южной Америки (Neel, 1972; Fix, 1999). Последний этап (V) берет свое начало с появления европейцев на американском континенте, после открытия его сначала скандинавскими викингами, а затем Христофором Колумбом. Этот период характеризуется резким снижением численности корен-

ного населения в связи с войнами и болезнями и быстрыми процессами метисации (Mulligan *et al.*, 2004). Численность коренных популяций за это время снизилась на 50–90 % (Mulligan *et al.*, 2004), а уровень метисации, подсчитанный по данным Y-хромосомы, достигает 17 % (Zegura *et al.*, 2004).

Слияние и разделение популяций

При каких обстоятельствах популяции подвергаются разделению и слиянию? Мы рассмотрим этот процесс в рамках нашей пятиэтапной модели колонизации (рис. 4). Во время первого этапа популяции Средней Азии и Сибири с большой вероятностью росли в численности и претерпевали постоянное дочернее деление, что в конечном результате привело к миграции ряда популяций, изначально заселяющих территории Алтая, Саян, Призабайкалья и Забайкалья, на новые земли северо-востока Сибири. Можно ожидать, что этот процесс разделения родительских групп с последующей изоляцией дочерних популяций привел к значительной дифференциации популяций, что нашло отражение в наблюдаемой разветвленности популяционно-генетических дендрограмм (Cavalli-Sforza et al., 1994). Однако нельзя утверждать, что при этом не происходил обратный процесс – слияние популяций. На более локальном уровне постоянно происходили и происходят процессы генного потока и объединения популяций. Ярким примером подобных процессов служит недавнее исследование самодийских популяций северо-западной части Сибири (Karafet et al., 1999a). Филогенетический анализ самоедоязычных популяций и соседних групп, проживающих в бассейнах рек Пур, Таз и притоков Енисея, позволил обнаружить две генетически близкие группировки. Северные самодийцы - лесные и тундровые ненцы – оказались генетически более сходными с коми, говорящими на одном из финноугорских языков, в то время как селькупы, южные самодийцы ближе к тюркоязычным алтайцам, а также к кетам, чей язык относят к языковым изолятам. Таким образом, можно предположить, что на более высоком уровне социальной организации доминируют процессы деления популяций, тогда как на уровне локальных группировок происходит постоянное взаимодействие процессов слияния и деления. Стоит также отметить, что процессы деления генетически полиморфной родительской популяции приводят к потере генетического разнообразия. Хотя последствия деления популяций очень трудно выделить в чреде последующих демографических процессов, предварительно можно заключить, что наблюдаемая генная вариабельность по Y-хромосоме в сибирских популяциях является следствием миграционного процесса групп, связанных родовыми узами, и постоянного деления популяций (Fix, 1999, 2002; Karafet et al., 2002).

На втором этапе человек достигает крайнего северо-востока Азии. Этот период, предположительно 20–14 тыс. лет до н.э. (Диков, 1989), характеризуется наибольшим распространением ледников сартанского оледенения и наибольшими размерами самой Берингии. Дальнейший путь через Берингию в Северную Америку предполагает миграцию между Канадским и Лаврентьевским ледниками или же по побережью. Любой из этих сценариев предполагает уменьшение жизненного пространства, способствуя тем самым обмену генов и слиянию популяций.

Третий этап вновь характеризуется постоянным разделением популяций и генетическим дрейфом. Основываясь на результатах компьютерного моделирования, Хьюитт (Hewitt, 2000) показал, что начальный эффект основателя приведет к потере аллелей, увеличению гомозиготности и снижению генного разнообразия. Дальнейшая дифференциация популяций Америки определяет четвертый этап заселения, во время которого постепенное развитие сельского хозяйства стимулирует рост межпопуляционных миграций (Diamond, Bellwood, 2003). Вейс

(Weiss, 1988) называет этот этап микродифференциацией племен («tribal microdifferentiation»), по-видимому, свойственной аграрным сообществам. Вейс также называет этот период временем порядка и хаоса. Под «хаосом» он подразумевает непредсказуемое разделение и слияние популяций, тогда как «порядок» означает биосоциальные связи между локальными популяциями.

Скорость и характер миграций

Общепризнанные археологические находки указывают на присутствие поселений человека по крайней мере 40 тысяч лет назад в Средней Азии, почти 30 тысяч лет назад на западной границе Берингии и 14,5 тысяч лет назад у южного побережья Южной Америки (Kuzmin, Orlova 1998; Derev'anko, 1998; Dillehay, 2000; Pitulko et al., 2004). Не исключено, что в будущем научным сообществом могут быть приняты боранние археологические датировки (Dillehay, 1999; Surovell, 2003). Слишком мало пока известно, с какой скоростью продвигались первопроходцы по Сибири или Америке. Самая ранняя палеолитическая культура на северо-востоке Азии, представленная стоянками Ушки (Диков, 1979; Goebel et al., 2003), указывает на присутствие человека близ побережья Берингова моря порядка 13 тысяч лет назад. Примерно в это же время человек достиг Индигирки (70° с. ш.) и пересек Берингию 14 тысяч лет назад, о чем свидетельствует найденное древнее стойбище (the Broken Mammoth site) на реке Танана (Goebel et al., 2003; Pitulko et al., 2004). Более ранние археологические стоянки, которые могли бы служить уточнению пути и времени первоначального заселения Америки, отсутствуют в районе Берингии. Тем не менее датировка стоянки человека на реке Яне в 30 тысяч лет не исключает возможности более раннего появления человека в Америке (Pitulko et al., 2004).

Опираясь на модель «почкования популяции», мы подсчитали, что время, необходимое для продвижения человека на большей части территории Америки (14,5 тыс. километров), приблизительно равно 2 тыс. лет. Это в два раза быстрее, чем было предположено Мартином (Martin, 1973; Mosimann, Martin, 1975).

Андерсон и Гиллиам (Anderson, Gilliam, 2000), используя в своем моделировании демографические данные и геоморфологическую информацию позднего плейстоцена, также пришли к выводу, что Америка могла быть заселена значительно быстрее, чем было первоначально оценено Мартином (Martin, 1973).

Учитывая характер генетической вариации в современных американских популяциях, можем ли мы сделать какие-либо предположения о процессе заселения Америки? Первоначальная генетическая изменчивость могла иметь клинальный градиент с фиксацией лишь одной отцовской линии в наиболее удаленных группах. Естественно, что более поздние процессы миграций наложили отпечаток на первичное генное распределение. В своих исследованиях по Сибири мы обнаружили 23 различных гаплогруппы по Y-хромосоме среди 902 мужчин из 18 популяций (Karafet et al., 2002), принадлежащих к 12 из 18 основных линий (ҮСС, 2002). Однако лишь 6 гаплогрупп были представлены с частотой выше 9 %, а 96,4 % всех У-хромосом принадлежали только к 4 гаплогруппам. Наиболее частым сибирским маркером является гаплогруппа N-M178 (22,7 %). Она найдена в 15 популяциях и достигает наибольшей частоты среди якутов Республики Саха. Иную картину мы наблюдаем в Америке (Bortolini et al., 2003; Zegura et al., 2004). Лишь одна гаплогруппа Q доминирует во все популяциях. Дочерняя линия Q-М3 представлена в 52,6 % в Северной и Центральной Америке (Zegura et al., 2004). Среди американских индейцев Южной Америки гаплогруппа Q-M3 встретилась с еще более высокой частотой (77,0 %), а 13 популяций были мономорфными по этому маркеру (Bortolini et al., 2003). Таким образом, в отличие от Сибири распределение гаплогрупп по Ү-хромосоме в Америке находится в соответствии с моделью постоянного деления популяций (fissioning process), предсказывающей усиление процесса фиксации аллелей по направлению фронта миграций.

С целью выявления потенциальной возможности клинального распределения гаплогрупп Y-хромосомы в Америке мы применили анализ пространственной автокорреляции (spatial autocorrelation analyses) и сравнили полученные результаты с аналогичными данными по Сибири и Восточной Азии (Karafet *et al.*,

2001, 2002). Анализ проводили с применением программы AIDA (Bertorelle, Barbujani, 1995), которая описывает генетическую вариацию индивидов в терминах корреляции с географическими расстояниями. Подобно любым коэффициентам корреляции, при условии случайного распределения параметры автокорреляции (II) принимают нулевые значения. Статистически значимые положительные величины II указывают на генетическое сходство индивидов, проживающих на определенном географическом расстоянии, тогда как отрицательные значения служат указанием их генетической дивергенции (Fix, 1999; Karafet et al., 2001).

Анализ 25 групп Восточной Азии (Karafet et al., 2001) продемонстрировал явную картину клинального распределения среди популяций северо-восточной Азии с указанием как на процессы изоляции при миграциях на короткие расстояния (shortrange isolation by distance (IBD)), так и на дифференциацию на уровне больших дисdistance танций (long differentiation) (Barbujani, 2000; Jobling et al., 2004). Подобные процессы не были обнаружены в популяциях юго-восточной Азии. В анализе 18 сибирских популяций (Karafet et al., 2002) распределение гаплогрупп оказалось клинальным в соответствии с IBD моделью, за исключением явной положительной корреляции популяций, проживающих на значительном расстоянии друг от друга (порядка 6000-6300 км), что характерно для процессов миграции на большие расстояния. Это увеличение корреляции, скорее всего, обусловлено генетическим сходством тунгусоязычных этнических групп, расселившихся на огромных территориях, но сохраняющих единство предкового генетического пула. Кроуфорд с соавторами (Crawford et al., 1997) использовали сходный подход при изучении классических маркеров в сибирских популяциях, у алеутов и эскимосов Америки. Они продемонстрировали пространственную автокорреляцию, обусловленную географической изоляцией и эффектами миграции на значительные расстояния.

Характер пространственной автокорреляции в популяциях Америки (рис. 5) частично соответствует клинальному распределению с элементами IBD, хотя генетическое

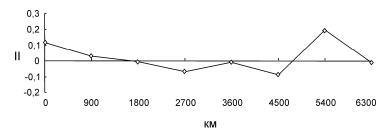


Рис. 5. Анализ пространственной автокорреляции в популяциях Северной и Центральной Америк.

сходство популяций, проживающих на расстоянии примерно 5400 км, оказалось очень высоким (Zegura et al., 2004). Подобный характер корреляции можно объяснить: 1) значительным подобием отцовских линий этнической группы танана (Тапапа), говорящей на одном из языков надене (NaDene) и проживающей в субарктической зоне Канады и Аляски, а также апачей и навахо (Apache and Navajo), чьи предки, переместившись на территорию юго-запада США несколько столетий назад, сохранили язык, принадлежащий этой же языковой семье; 2) необычайно низким коэффициентом автокорреляции (II) при нулевых дистанциях, который достигает средних значений, равных приблизительно 0.1, тогда как в Восточной Азии эта величина равна 0,2, а в Сибири – 0,4. Таким образом, характер клинального распределения в Америке прослеживается лишь первые 2700 километров, в дальнейшем же более очевидны эффекты значительной дифференциации на больших расстояниях.

Подводя итог, можно сказать, что в Америке мы наблюдаем больше свидетельств быстрой колонизации незаселенных территорий, чем в Сибири. Данные по разнообразию гаплогрупп Y-хромосомы (табл. 1) указывают на то, что генетическая структура современных коренных популяций Америки прослеживает эффект бутылочного горлышка в прошлом, тогда как анализ гаплотипов свидетельствует о частичном восстановлении генного разнообразия за счет последующего возрастания численности популяций.

Заключение

Наши данные по Y-хромосоме свидетельствуют в пользу одной волны миграции в Америку в период последнего Великого оле-

денения с последующим относительно быстрым заселением всего континента (Zegura et al., 2004). Однако не следует забывать, что в эволюционном плане нерекомбинантная часть Ү-хромосомы (подобно митохондриальной ДНК) ведет себя как единичный локус (Hammer, Zegura, 1996). Использование генетических маркеров в исследованиях исторических миграций человека предполагает нейтральную эволюцию этих маркеров (т. е. вариабельность популяций должна быть обусловлена лишь генетическим дрейфом и миграциями и не отражать потенциальное действие отбора). Отбор же, действуя на любом участке сцепленных нуклеотидных сайтов, будет иметь последствия на уровне всей системы. Более того, исследования лишь одного локуса приводят к завышенным значениям эволюционной вариансы. Реальная картина популяционных процессов станет возможной лишь при рассмотрении множественных локусов. И наконец, характер изменчивости Ү-хромосомы, обусловленный демографическими процессами в мужской части населения, может в значительной степени отличаться от изменчивости остальной части генома. Например, диаллельный полиморфизм по NRY свидетельствует о высокой степени географической специфичности по сравнению с аутосомными и митохондриальными локусами. Такая картина может быть результатом традиционной патрилокальности, брачных обычаев, малой эффективной численности популяции и локального отбора (Wilder et al., 2004). Любые выводы, сделанные на основании одного-двух локусов, должны интерпретироваться с осторожностью, особенно в исследованиях заселения человеком целого континента. Изучение множественных локусов в одних и тех же популяциях поможет в решении этих

проблем. Однако мы должны быть готовыми к разнице в выводах, основанных на локусах с различным эффективным размером популяций, характером наследования и рекомбинационных процессов.

В отношении истории заселения Америки необходимо подчеркнуть, что использование аутосомных генетических систем часто приводило к выводам, отличным от тех, что получены при изучении Ү-хромосомы, включая гипотезу нескольких волн миграции и более раннюю колонизацию Америки (Greenberg et al., 1986; Cavalli-Sforza et al., 1994). Действительно, различные археологические, морфологические, лингвистические данные и результаты изучения классических маркеров и митохондриальной ДНК были интерпретированы в свете множественных миграций, как правило (но не всегда), из Азии (см. обзорную статью Зегуры (Zegura, 2002) и недавнюю работу Рубица с соавторами (Rubicz et al., 2003) для более подробного анализа различных гипотез). Пожалуй, было бы наивно предполагать существование лишь одного события миграции. Сухопутный мост между Азией и Америкой существовал в течение тысячелетий и служил, скорее, связующим звеном, нежели преградой (Fitzhugh, 1994). После поднятия уровня воды в Мировом океане на 100-150 метров обширная равнина между Чукоткой и Аляской была затоплена (Диков, 1989), но Берингов пролив вряд ли представлял непреодолимую преграду для человека. Район Берингии, скорее всего, был свидетелем многочисленных миграций, порой из одной и той же предковой популяции (Forster et al., 1996). Какие-то предковые линии Үхромосомы могли исчезнуть вообще, другие могут быть еще найдены в будущих исследованиях. Азиатские популяции - первооснователи современного коренного населения Америки - также могли претерпеть частичное вымирание, переселение на другие территории или слияние с иными народами. Пути миграции из Берингии тоже остаются до конца не изведанными. Таким образом, целый ряд ключевых вопросов остается до сих пор не выясненным. Большие стандартные ошибки при оценках возраста гаплогрупп Ү-хромосомы и митохондриальной ДНК не позволяют с уверенностью определить, когда все же начался первый этап заселения человеком Америки: до или после последнего Великого оледенения? Мы пока не знаем, населяли ли люди Берингию во все времена ее существования (10–15 тысяч лет) или они занимали территорию ее южного побережья эпизодически, на пути в Америку (Derev'anko, 1998; Hall *et al.*, 2004). Наконец, всегда остается сомнение, разрешимы ли все эти сложные проблемы, когда анализируешь генетические данные лишь на уровне современных популяций?

Авторы выражают искреннюю благодарность Л.П. Осиповой, С.Н. Родину и Я.В. Кузьмину за критические замечания во время подготовки рукописи.

Данная работа финансировалась грантом NSF (National Science Foundation, USA) (OPP-0216732).

Литература

Диков Н.Н. Древние культуры Северо-Восточной Азии. М: Наука, 1979. 352 с.

Диков Н.Н. Ранние этапы каменного века. Роль Чукотки в заселении Америки // История Чукотки / Под ред. Н.Н. Дикова. М: Мысль, 1989. С. 12–43.

Anderson D., Gillam J.C. Paleoindian colonization of the Americas: implications from an examination of physiography, demography, and artifact distribution // Am. Antiquity. 2000. V. 65. P. 43–66.

Anthony D.W. Migration in archeology: the baby and the bathwater // Am. Anthropol. 1990. V. 92. P. 895–919.

Barbujani G., Pilastro A., de Domenico S., Renfrew C.
Genetic variation in North Africa and Eurasia:
Neolithic demic diffusion vs. Paleolithic colonization // Amer. J. Phys. Anthropol. 1994. V. 95.
P. 137–154.

Barbujani G. Geographic patterns: how to identify them and why // Hum. Biol. 2000. V. 72. P. 133–153.

Bertorelle G., Barbujani G. Analysis of DNA diversity by spatial autocorrelation // Genetics. 1995. V. 140. P. 811–819.

Birdsell J.B. Some population problems involving Pleistocene man // CSHOSB. 1957. V. 22. P. 47–69.

Bortolini M.C., Salzano F.M., Thomas M.G. *et al.* Y-chromosome evidence for differing ancient demographic histories in the Americas // Am. J. Hum. Genet. 2003. V. 73. P. 524–539.

Bosch E., Calafell F., Rosser Z.H. et al. High level of

- male-biased Scandinavian admixture in Greenlandic Inuit shown by Y-chromosomal analysis // Hum. Genet. 2003. V. 112. P. 353–363.
- Cavalli-Sforza L.L. Population structure // Evolutionary Perspectives and the New Genetics / Eds H. Gershowitz, D.L. Rucknagel, R.E. Tashian. New-York: Alan R. Liss Inc., 1986. P. 13–30.
- Cavalli-Sforza L.L., Menozzi P., Piazza A. The History and Geography of Human Genes. Princeton: Princeton Univ. Press, 1994. 518 p.
- Crawford M.H., Williams J.T., Duggirala R. Genetic structure of the indigenous populations of Siberia // Amer. J. Phys. Anthropol. 1997. V. 104. P. 177–192.
- Derev'anko A.P. Human occupation of nearby regions and the role of population movements in the Paleolithic of Siberia // The Paleolithic of Siberia / Eds A.P. Derev'anko, D.B. Shimkin, W.R. Powers. Urbana and Chicago: University of Illinois Press. 1998. P. 336–352.
- Diamond J., Bellwood P. Farmers and their languages: the first expansions // Science. 2003. V. 300. P. 597–603.
- Dillehay T.D. The Late Pleistocene cultures of South America // Evol. Anthropol. 1999. V. 8. P. 206–215.
- Dillehay T.D. The Settlement of the Americas: A New Prehistory. New-York: Basic Books, 2000. 371 p.
- Edmonds C.A., Lillie A.S., Cavalli-Sforza L.L. Mutations arising in the wave front of an expanding population // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. V. 101. P. 975–979.
- Excoffier L., Smouse P.E., Quattro J.M. Analysis of molecular variance inferred from metric distances among DNA haplotypes: application to human mitochondrial DNA restriction data // Genetics. 1992. V. 131. P. 479–491.
- Fix A.G. Migration and Colonization in Human Microevolution. Cambridge: Cambridge University Press, 1999. 236 p.
- Fix A.G. Colonization models and initial genetic diversity in the Americas // Hum. Biol. 2002. V. 74. P. 1–10.
- Fitzhugh W.W. Crossroad of continents: Review and prospects // Anthropology of the North Pacific Rim / Eds W.W. Fitzhugh, V. Chaussonnet. Washington and London: Smithsonian Institutional Press, 1994. P. 27–52.
- Fladmark K.R. The feasibility of the Northwest Coast as a migration route for early man // Early Man in America from a Circum-Pacific Perspective / Ed. A.L. Bryan. Edmonton: University of Alberta, 1978. P. 119–128.
- Fladmark K.R. Routes: alternate migration corridors for early man in North America // Antiquity. 1979. V. 44. P. 55–69.
- Fladmark K.R. Times and places: environmental

- correlates of mid-to-late Wisconsonian human population expansion in North America // Early Man in the New World / Ed. R. Shutler. Beverly Hills: Sage Publications, 1983. P. 13–42.
- Forster P., Harding R., Torroni A., Bandelt H-J. Origin and evolution of Native American mtDNA variation: a reappraisal // Am. J. Hum. Genet. 1996. V. 59. P. 935–945.
- Goebel T., Derevianko A.P., Petrin V.T. Dating the Middle-to-Upper-Paleolithic Transition at Kara-Bom // Curr. Anthropol. 1993. V. 34. P. 452–458.
- Goebel T., Waters M.R., Dikova M. The archaeology of Ushki Lake, Kamchatka, and the Pleistocene peopling of the Americas // Science. 2003. V. 301. P. 501–505.
- Greenberg J.H. Language in the Americas. Stanford: Stanford University Press, 1987. 438 p.
- Greenberg J.H., Turner C.G., Zegura S.L. The settlement of the Americas: a comparison of the linguistic, dental, and genetic evidence // Curr. Anthropol. 1986. V. 27. P. 477–497.
- Hall R., Roy D., Boling D. Pleistocene migration routes into the Americas: human biological adaptations and environmental constraints // Evol. Anthropol. 2004. V. 13. P. 132–144.
- Hammer M.F., Karafet T., Rasanayagam A. *et al.*Out of Africa and back again: nested cladistic analysis of human Y chromosome variation // Mol. Biol. Evol. 1998. V. 15. P. 427–441.
- Hammer M.F., Karafet T.M., Redd A.J. *et al.* Hierarchical patterns of global human Y chromosome diversity // Mol. Biol. Evol. 2001. V. 18. P. 1189–1203.
- Hammer M.F., Zegura S.L. The role of the Y chromosome in human evolutionary studies // Evol. Anthropol. 1996. V. 5. P. 116–134.
- Harrison G.A., Boyce A.J. Migration, exchange, and the genetic structure of populations // The Structure of Human Populations / Eds G.A. Harrison, A.J. Boyce. Oxford: Clarendon Press, 1972. P. 128–145.
- Hewitt G. The genetic legacy of the Quaternary ice ages // Nature. 2000. V. 405. P. 907–913.
- Heyer E., Puymirat J., Dieltjes P. *et al.* Estimating Y chromosome specific microsatellite mutation frequencies using deep rooting pedigrees // Hum. Mol. Genet. 1997. V. 6. P. 799–803.
- Jobling M.A., Hurles M.E., Tyler-Smith C. Human Evolutionary Genetics: Origins, Peoples & Disease. New-York: Garland Science, 2004. 523 p.
- Jobling M.A., Tyler-Smith C. Fathers and sons: the Y chromosome and human evolution // Trends in Genet. 1995. V. 11. P. 449–456.
- Karafet T.M., Osipova L.P., Gubina M.A. *et al.* High levels of Y-chromosome differentiation among native Siberian populations and the genetic signature of a boreal hunter-gatherer way of

- life // Hum. Biol. 2002. V. 74. P. 761-789.
- Karafet T.M., Osipova L.P., Posukh O.L. *et al.* Y chromosome microsatellite haplotypes and the history of Samoyed-speaking populations in northwest Siberia // Microsatellites. Evolution and Applications / Eds D.B. Goldstein, C. Schlötterer. New-York: Oxford University Press, 1999a. P. 249–265.
- Karafet T., Xu L., Du R. *et al.* Paternal population history of East Asia: sources, patterns, and microevolutionary processes // Am. J. Hum. Genet. 2001. V. 69. P. 615–628.
- Karafet T.M., Zegura S.L., Posukh O. et al. Ancestral Asian source(s) of New World Y-chromosome founder haplotypes // Am. J. Hum. Genet. 1999b. V. 64. P. 817–831.
- Karafet T., Zegura S.L., Vuturo-Brady J. *et al.* Y chromosome markers and Trans-Bering Strait dispersals // Amer. J. Phys. Anthropol. 1997. V. 102. P. 301–314.
- Kayser M., Krawczak M., Excoffier L. et al. An extensive analysis of Y-chromosomal microsatellite haplotypes in globally dispersed human populations // Am. J. Hum. Genet. 2001. V. 68. P. 990–1018.
- Koppel T. Lost World: Rewriting Prehistory How New Science is Tracing Americas Ice Age Mariners. New-York: Atria Books, 2003. 289 p.
- Kuzmin Y., Orlova L.A. Radiocarbon chronology of the Siberian Paleolithic // J. World. Prehist. 1998. V. 12. P. 1–53.
- Lahr M.M., Foley R.A. Towards a theory of modern human origins: geography, demography, and diversity in recent human evolution // Amer. J. Phys. Anthropol. 1998. V. 41. P. 137–176.
- Lell J.T., Brown M.D., Schurr T.G. *et al.* Y chromosome polymorphisms in native American and Siberian populations: identification of native American Y chromosome haplotypes // Hum. Genet. 1997. V. 100. P. 536–543.
- Lell J.T., Sukernik R.I., Starikovskaya Y.B. *et al.* The dual origin and Siberian affinities of Native American Y chromosomes // Am. J. Hum. Genet. 2002. V. 70. P. 192–206.
- Martin P.S. The discovery of America // Science 1. 1973. V. 79. P. 969–974.
- Meltzer D.J., Grayson D.K., Ardila G. *et al.* On the Pleistocene antiquity of Monte Verde, southern Chile // Am. Antiquity. 1997. V. 62. P. 659–653.
- Moore J.H. Evaluating five models of human colonization // Am. Anthropol. 2001. V. 103. P. 395–408.
- Mosimann J.F., Martin P.S. Simulating overkill by Paleoindians // Am. Scientist. 1975. V. 63. P. 304–313.
- Mulligan C.J., Hunley K., Cole S., Long J.C. Population genetics, history, and health patterns in Native Americans // Annu. Rev. Genomics Hum.

- Genet. 2004. V. 5. P. 295-315.
- Neel J.V. Lessons from a «primitive» people // Science. 1972. V. 170. P. 815–822.
- Nei M. Molecular Evolutionary Genetics. New-York: Columbia University Press, 1987. 512 p.
- Pavlov P., Svendsen J.I., Indrelid S. Human presence in the European Arctic nearly 40,000 years ago // Nature. 2001. V. 413. P. 64–67.
- Pitulko V.V., Nikolsky P.A., Girya E.Y. *et al.* The Yana RHS site: humans in the Arctic before the last glacial maximum // Science. 2004. V. 303. P. 52–56.
- Rogers R.A., Rogers L.A., Martin L.D. How the door opened: the peopling of the New World // Hum. Biol. 1992. V. 64. P. 281–302.
- Rubicz R., Schurr T.G., Babb P.L., Crawford M.H. Mitochondrial DNA variation and the origins of the Aleuts // Hum. Biol. 2003. V. 75. P. 809–835.
- Seielstad M.T., Minch E., Cavalli-Sforza L.L. Genetic evidence for a higher female migration rate in humans // Nat. Genet. 1998. V. 20. P. 278–280.
- Seielstad M.T., Yuldasheva N., Singh N. *et al.* A novel Y-chromosome variant puts an upper limit on the timing of first entry into the Americas // Am. J. Hum. Genet. 2003. V. 73. P. 700–705.
- Slatkin M. A measure of population subdivision based on microsatellite allele frequencies // Genetics. 1995. V. 139. P. 457–462.
- Steele J., Adams J., Sluckin T. Modelling Paleoindian dispersals // World Archaeology. 1998. V. 30. P. 286–305.
- Stone R. A surprising survival story in the Siberian Arctic // Science. 2004. V. 303. P. 33.
- Surovell T.A. Early Paleoindian women, children, mobility, and fertility // Am. Antiquity. 2000. V. 65. P. 493–509.
- Surovell T.A. Simulating coastal migration in New World colonization // Curr. Anthropol. 2003. V. 484. P. 580–591.
- Szathmary E.J.E. Genetics of aboriginal North Americans // Evol. Anthropol. 1993. V. 1. P. 202–220.
- Templeton A.R., Routman E., Phillips C.A. Separating population structure from population history: a cladistic analysis of the geographical distribution of mitochondrial DNA haplotypes in the tiger salamander, *Ambystoma tigrinum* // Genetics. 1995. V. 140. P. 767–782.
- Torroni A., Neel J.V., Barrentes R. *et al.* Mitochondrial DNA «clock» for the Amerinds and its implications for timing their entry into North America // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. V. 91. P. 1158–1162.
- Underhill P.A., Jin L., Zemans R. et al. A pre-Columbian Y chromosome-specific transition and its implications for human evolutionary history // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996. V. 93. P. 196–200.

- Underhill P.A., Passarino G., Lin A.A. *et al.* The phylogeography of Y chromosome binary haplotypes and the origins of modern human populations // Ann. Hum. Genet. 2001. V. 65. P. 43–62.
- Underhill P.A., Shen P., Lin A.A. *et al.* Y chromosome sequence variation and the history of human populations // Nat. Genet. 2000. V. 26. P. 358–361.
- Weiss K.M. In search of times past: gene flow and invasion in the generation of human diversity // Biological Aspects of Human Migration / Eds C.G.N. Mascie-Taylor, G.W. Lasker. Cambridge: Cambridge University Press, 1988. P. 130–165.
- Wilder J.A., Kingan S.B., Mobasher Z. et al. Global patterns of human mitochondrial DNA and Y-chromosome structure are not influenced by higher migration rates of females versus males // Nat. Genet. 2004. V. 36. P. 1122–1125.
- YCC. A nomenclature system for the tree of Y chro-

- mosomal binary haplogroups // Genome Res. 2002. V. 12. P. 339–348.
- Zegura S.L. Y chromosomes and the trinity // An Aleutian Journey: A Collection of Essays in Honor of W.S. Laughlin / Eds B. Frohlich, A.B. Harper, R. Gilberg. Denmark, Copenhagen: Publications of the National Museum of Denmark, Ethnographic Series, 2002. P. 347–359.
- Zegura S.L., Karafet T.M., Zhivotovsky L.A., Hammer M.F. High-resolution SNPs and microsatellite haplotypes point to a single, recent entry of Native American Y chromosomes into the Americas // Mol. Biol. Evol. 2004. V. 21. P. 164–175.
- Zhivotovsky L.A., Underhill P.A., Cinnioglu C. *et al.* The effective mutation rate at Y chromosome short tandem repeats, with application to human population-divergence time // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 74. P. 50–61.

HISTORICAL PEOPLING OF NEW LANDS: AN ANCIENT LINK BETWEEN ASIA AND AMERICAS

T.M. Karafet^{1, 2}, S.L. Zegura¹, M.F. Hammer¹

¹ University of Arizona, Tucson, USA; ² Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: tkarafet@email.arizona.edu

Summary

Range expansions have played a key role in human evolution, and are among the most important factors generating patterns of genetic variation in human populations.

Of particular interest is the case of colonization of new landscapes, in which groups expand from their ancestral homelands into unoccupied territory as a result of change in climate, habitat or material culture. Here we investigate the early peopling of the Americas from the perspectives of Y chromosome data from Siberian, Central Asian and Native American populations. We address the timing and number of migrations, as well as the putative Asian source population that gave rise to the paternal founders of the Americas. We also formulate a colonization model that includes both fissions and fusions and discuss the possible Central Asian/Siberian origin for the three major founding Native American Y chromosome haplogroup lineages, emphasizing the importance of genetic drift with reference to specific migration models. We examine the rate at which populations move through landscapes as inferred from demographic data, as well as from the archaeological record and our genetic data. Our colonization model incorporates five colonization stages: migration within north Asia, colonization of Beringia, early peopling of North America, range expansion within the Americas, and recent admixture due to post-European contacts.

ЭТНОГЕНОМИКА И ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЕВЗАИМООТНОШЕНИЯ НАРОДОВ ЕВРАЗИИ

Э.К. Хуснутдинова¹, И.А. Кутуев^{1, 2}, Р.И. Хусаинова^{1, 2}, Б.Б. Юнусбаев¹, Р.М. Юсупов³, Р. Виллемс²

¹ Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа, Россия;
² Эстонский биоцентр, Тарту, Эстония; ³ Институт языка и литературы Уфимского научного центра РАН, Уфа, Россия, e-mail: ekkh@anrb.ru

Проведено изучение народов Волго-Уральского региона (ВУР), Средней Азии и Северного Кавказа на основе анализа 10 полиморфных *Alu*-инсерций, SNP и микросателлитов нерекомбинирующего участка Y-хромосомы, а также гипервариабельного сегмента и кодирующего региона мтДНК. Получены принципиально новые сведения о родстве, взаимном расположении, степени сходства и различия этносов, исследованы филогенетические взаимоотношения между популяциями этих регионов.

Введение

Анализ геномного разнообразия современных популяций человека на основе полиморфных ДНК-маркеров является мощным инструментом для описания генетических особенностей народов, реконструкции их исторических взаимоотношений, а также становления человека как биологического вида в целом. На основе развития этих исследований в рамках геномики, изучающей струтуру и функции генома, возник новый раздел науки - этногеномика. Основная задача этногеномики состоит в изучении особенностей геномного полиморфизма и геномного разнообразия разных групп народонаселения – отдельных сообществ, этносов, этно-территориальных общностей, оценке направлений эволюции всего человечества. Традиционно для этого проводится анализ полиморфных ДНК-локусов ядерного и митохондриального геномов, основанный на выявлении внутри- и межпопуляционных различий в частотах аллелей и гаплогрупп, распределении мужских и женских линий в популяциях.

Особый интерес с этой точки зрения представляют Волго-Уральский регион, Северный Кавказ и Средняя Азия в силу особенностей этнической истории населяющих их народов. Здесь столкнулись две волны расселения: европеоидная и монголоидная.

Находясь на границе Европы и Азии, Волго-Уральский регион на протяжении исторически длительного времени был местом взаимодействия многих этнических слоев: в формировании народов края известна роль угров Западной Сибири, финнов севера Восточной Европы, индо-иранцев Ближнего Востока, тюрков Южной Сибири и Алтая, а позднее кочевых татаро-монгольских племен и славянских народов Центральной и Западной Европы (Алексеев, 1974; Кузеев, 1985). Северный Кавказ всегда был и остается очень сложным регионом как по уникальности географического положения (между Европой и Западной Азией, Черным и Каспийским морями) и разнообразию естественно-географических условий, так и по этническому составу его населения. Северный Кавказ, являющийся одним из значимых коридоров миграции в ходе расселения человека по территории Евразии, характеризуется чрезвычайно высокой степенью лингвистического разнообразия (Народы Кавказа, 1960; Лавров, 1978). Слабая изученность Кавказа и крайне малое количество работ, посвященных генетическому анализу народов этого региона, делают чрезвычайно актуальным настоящее исследование. Средняя Азия также представляет собой многонациональный регион, занимающий пограничное положение между Центральной Азией и Восточной Европой, Южной Азией и Южной Сибирью со сложной этнической и антропологической структурой. Согласно данным антропологических и лингвистических исследований, с периода раннего средневековья существовали тесные этнические связи Южного Урала и Приуралья со Средней Азией, особенно с Приаральем. Преобладание в этнонимических параллелях башкир, казахов, узбеков, туркмен и каракалпаков родоплеменных названий кыпчакской эпохи также показывает значительную общность позднесреднеазиатского этнического субстрата этих народов (Кузеев, 1985).

Целью наших исследований является изучение народов Волго-Уральского региона, Средней Азии и Северного Кавказа на основе анализа полиморфных *Alu*-инсерций, анализа SNP и микросателлитов нерекомбинирующего участка Y-хромосомы, а также гипервариабельного сегмента и кодирующего региона мтДНК.

Материал и методы исследований

Материал для популяционно-генетического анализа собран в экспедициях 1993—2003 гг. Данные по этнической принадлежности обследованных лиц выясняли путем опроса, включая указание на национальную принадлежность предков до третьего поколения. Забор крови производили после медицинского осмотра у неродственных индивидов коренных национальностей. В работе использованы образцы ДНК коренных жителей Волго-Уральского региона, Средней Азии и Северного Кавказа (табл. 1).

ДНК выделяли из крови методом фенольно-хлороформной экстракции по стандартной методике (Mathew, 1984).

Генотипирование *Alu*-инсерций проводилось методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК (ПЦР) с использованием праймеров, описанных ранее (Watkins *et al.*, 2001). Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в 7 % полиакриламидном геле, окрашивали бромистым этидием и идентифицировали в проходящем ультрафиолетовом свете.

Секвенирование мтДНК и У-хромосомы проводилось на автоматическом секвенаторе

Регкіп-Еlmer ABI 377 с использованием DYEnamic ET kit (Amersham Pharmacia Biotech). Для обозначения мутаций мтДНК проводили сравнение с эталонной последовательностью мтДНК (Anderson et al., 1981; Andrews et al., 1999). Для идентификации гаплогрупп использовался рестрикционный анализ 39 диагностических мутаций в кодирующем регионе мтДНК, согласно описанным ранее протоколам (Torroni et al., 1996; Richards et al., 1998, 2000; Macaulay et al., 1999).

Анализ 43 биаллельных полиморфизмов нерекомбинирующей области Y-хросомосомы проводился по следующим локусам: *M9*, *M89*, *YAP* (*M1*), *M174*, *M40*, *M35*, *M130*, *M48*, *12f2*, *M267*, *M62*, *M172*, *M12*, *M201*, *M285*, *M342*, *P20*, *P15*, *P16*, *M286*, *M406*, *M287*, *M170*, *M253*, *P37*, *M223*, *M52*, *M231*, *Tat* (*M46*), *P43*, *M128*, *M175*, *M20*, *M70*, *92R7*, *M207*, *M242*, *M173*, *SRY 1532*, *M73*, *M269* и *M124*, согласно протоколам, описанным «Y chromosome consortium» (The YCC, 2000; Jobling, Tyler-Smith, 2003). Для анализа гаплотипов использовались 6 микросателлитных локусов: *DYS19*, *DYS388*, *DYS390*, *DYS391*, *DYS392* и *DYS393*.

Статистический анализ полученных данных (частоты аллелей и их ошибки, фактическая и теоретическая гетерозиготность, соответствие распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга, коэффициент генной дифференциации, попарное сравнение популяций) проводили с помощью пакета программ Genepop v. 1.2 (Rousset, 2001). Факторный анализ провели с использованием метода главных компонент в пакете программ Statistica v. 5.5 (StatSoft, 2001).

Анализ потока генов проводился в соответствии с моделью Харпендинга и Уорда (Harpending, Ward, 1982).

Дистанция от центроида рассчитывалась как:

$$r_i = \frac{\left(p_i - P\right)^2}{P(1 - P)},$$

где p_i и P — частоты Alu-инсерции в i-й популяции и общей выборке соответственно.

Предсказанная теоретическая гетерозиготность рассчитывалась как:

$$h_i = H(1 - r_i),$$

где h_i и H — гетерозиготности в i-й популяции и общей выборке соответственно.

Таблица 1 Характеристика изученных этнических групп

Популяции	Район локального проживания	N	Лингвистическая классификация	
	Волго-Уральский регион		,	
Башкиры		318		
Северо-западная этно-географическая группа	Илишевский район Башкортостана	59	Тюркская группа алтайской языко-	
Северо-восточная этно-географическая группа	Архангельский район Башкортостана	60		
Юго-западная этногео- графическая группа	Стерлибашевский район Башкортостана	49		
Юго-восточная этногеографическая группа	Белорецкий район Башкортостана	90	вой семьи	
Гайнинские башкиры	Пермская область	60		
Татары	Альметьевский и Елабужский районы Рес- публики Татарстан	228		
Чуваши	Моргаушский район Республики Чувашия	55		
Коми-пермяки	Коми-Пермякский автономный округ	74		
Коми-зыряне	Сысольский район Республики Коми	62		
Марийцы	Звениговский район Республики Мари-Эл	136	Финно-угорская	
Мордва	Старошайгинский район Республики Мордовия	102	группа уральской языковой семьи	
Удмурты	Малопургинский район Республики Удмуртия и Татышлинский район Республики Башкортостан	101		
	Средняя Азия			
Узбеки	Самаркандская, Хорезмская, Ташкентская области Узбекистана	103	Тюркская группа алтайской языко-	
Казахи	Республика Казахстан	331	вой семьи	
Уйгуры	Республика Казахстан	121		
Северный Кавказ				
Карачаевцы	Карачаевский район Карачаево-Черкесской Республики	106		
Караногайцы	Ногайский и Тарумовский районы Республики Дагестан	102	Тюркская группа	
Кубанские ногайцы	Адыге-Хабльский район Карачаево-Чер- кесской Республики	110	алтайской языко- вой семьи	
Кумыки	Хасавюртовский и Бабаюртовский районы Республики Дагестан	107		

Полиморфизм *Alu*-инсерций в популяциях Волго-Уральского региона, Средней Азии и Северного Кавказа

Проведено исследование полиморфизма 10 *Alu*-локусов (*ACE*, *ApoA1*, *PV92*, *TPA25*, *Ya5NBC5*, *Ya5NBC27*, *Ya5NBC102*, *Ya5NBC148*,

Ya5NBC182 и *Ya5NBC361*) в 6 этнических группах (зауральские башкиры, татары-мишари, мордва-мокша, горные марийцы, удмурты и коми-пермяки) Волго-Уральского региона, в 3 популяциях (узбеки, казахи и уйгуры) Средней Азии и в 4 этносах (карачаевцы, кумыки, караногайцы и кубанские ногайцы) Северного Кавказа.

Из всех изученных *Alu*-инсерций локусы *Ya5NBC148*, *PV92*, *TPA25* и *Ya5NBC27* оказались наиболее информативными маркерами дифференцированности популяций. Наибольшая частота данных *Alu*-инсерций отмечается в регионах Азии: 0,397 (*Ya5NBC27*), 0,420 (*Ya5NBC148*) и 0,857 (*PV92*), тогда как для европейских популяций характерна относительно низкая частота: 0,063 (*Ya5NBC27*), 0,199 (*Ya5NBC148*), 0,234 (*PV92*) (Batzer *et al.*, 1996; Watkins *et al.*, 2001, 2003).

По локусу Ya5NBC148 Alu-инсерция встречается с наибольшей частотой в популяции уйгуров (0,389), с низкой – в популяции мордвы-мокши (0,135), что соответствует градиенту увеличения ее частоты с востока на запад. По данным ранее проведенных исследований гипервариабельного сегмента І мтДНК, доля монголоидного компонента также уменьшается с востока на запад, составляя 62 % у казахов, 55 % у уйгуров, 52 % у узбеков, 12 % у татар и 2 % у мордвы (Khusnutdinova et al., 2002). В популяциях Северного Кавказа частота инсерции Ya5NBC148 выше в антропологически более монголоидных популяциях караногайцев (0,293) и кубанских ногайцев (0,278) по сравнению с карачаевцами (0,204) и кумыками (0,242), что также согласуется с отмеченным выше. Полученные результаты по PV92-локусу согласуются с литературными данными о наибольшей частоте этой Aluинсерции в азиатских популяциях (Watkins et al., 2003; Хусаинова и др., 2004; Салимова и др., 2005). Для более европеоидных по антропологическому типу популяций ВУР частота данной Alu-инсерции составила в среднем 0,230, тогда как в популяциях Средней Азии она достигла 0,506. Среди популяций Северного Кавказа у караногайцев частота PV92-инсерции достигала наибольшего значения -0.527, а в целом составляла 0.344, подтверждая европеоидность автохтонного населения региона.

По локусу *ТРА25* исследованные популяции Средней Азии продемонстрировали относительную гомогенность по частоте *Аlи*инсерции (0,464–0,492). При этом среди популяций ВУР и Северного Кавказа выявлена подразделенность по данному локусу. Частота инсерции колебалась от 0,176 в популяции горных марийцев до 0,486 у удмуртов и

0,507 у татар. Среди популяций Северного Кавказа наибольшая частота инсерции по данному локусу обнаружена у караногайцев (0,480) и кубанских ногайцев (0,508). По данным Watkins et al. (2003) частота этой инсерции в популяциях мира варьирует от 0,193 в Африке, 0,397 в Азии до 0,583 в Европе и 0,596 в Индии. Наблюдается большой разброс по частоте данной инсерции среди популяций Азии: от 0,25 у малазийцев до 0,5 у японцев и камбоджийцев; она полностью отсутствует в некоторых популяциях Африки. В Европе обнаружена достаточно высокая частота TPA25-Alu-инсерции: от 0,444 у финнов до 0,75 у поляков. Полученные результаты свидетельствуют о неоднородности популяций Волго-Уральского региона и Северного Кавказа в целом и по данному полиморфному локусу в частности.

Высокая частота инсерций выявлена по локусу АроА1 во всех исследованных популяциях (в среднем 0,847). Максимальное значение зафиксировано у карачаевцев -0,963. Среди популяций Волго-Уральского региона самая высокая частота АроА1инсерции обнаружена у татар (0,914) и коми-пермяков (0,914), а среди среднеазиатских этнических групп – у узбеков (0,903). Наименьшая частота инсерции наблюдалась у уйгуров (0,548), что согласуется с литературными данными о меньшей частоте данной инсерции в популяциях Азии (0,856) по сравнению с европейскими популяциями (0,965) (Batzer et al., 1996; Watkins et al., 2001).

Проведено 130 тестов на соответствие распределения генотипов равновесию Харди—Вайнберга. В 11 случаях выявлено значимое отклонение (p < 0,01), обнаруженное по локусу ACE в популяциях караногайцев, татар, узбеков и мордвы, по локусу ApoA1 у башкир, по локусу PV92 в популяциях удмуртов и марийцев, по локусу TPA25 у башкир, по локусу TPA25 у башкир, по локусу TPA25 у башкир, по локусу TPA25 у коми, по локусу TPA25 у марийцев, что было связано как с недостатком, так и избытком гетерозигот и можно объяснить случайными стохастическими процессами в данных выборках.

Данные по распределению частот аллелей по изученным локусам указывают на существование значительного генетического разнообразия В популяциях Волго-Уральского региона, Средней Азии и Северного Кавказа (табл. 2). Среднее значение наблюдаемой гетерозиготности по десяти *Alu*-инсерциям колеблется от 0,354 у горных марийцев до 0,45 у казахов и уйгуров. При этом по некоторым локусам величина наблюдаемой гетерозиготности достигает 0,5, что является максимальным значением для диаллельного локуса. Наибольший уровень разнообразия по Alu-инсерциям выявлен по локусам Ya5NBC102, Ya5NBC182, Ya5NBC361, ACE, PV92 и TPA25. Необходимо отметить, что в популяциях Средней Азии наблюдаетбольшее генетическое разнообразие: среднее значение теоретической гетерозиготности составляет 0,448, тогда как в популяциях Волго-Уральского региона оно не превышает 0,393. В популяциях Северного Кавказа значение теоретической гетерозиготности составляет 0,418.

Популяции	Fis	Fit	F_{st}
Волго-Уральский	-0,0024	0,0447	0,0470
регион			
Средняя Азия	0,0109	0,0313	0,0206
Северный Кавказ	0,0221	0,0413	0,0197

Среди изученных регионов самое высокое значение межпопуляционного разнообразия обнаружено для Волго-Уральского региона: коэффициент генной дифференциации (F_{st}) по десяти локусам ($F_{st}=0,047$) оказался в 2,4 раза выше, чем в популяциях Средней Азии ($F_{st}=0,021$) и Северного Кавказа ($F_{st}=0,020$).

Полученные показатели свидетельствуют о том, что популяции Волго-Уральского региона являются более дифференцированными, нежели популяции Средней Азии или Северного Кавказа, что согласуется с лингвистическими и антропологическими данными о сложности этногенеза народов данного региона России, в пределах которого проходил наиболее активный процесс кон-

тактов и взаимодействия групп с различными расовыми и антропологическими характеристиками (Народы Кавказа, 1960; Алексеев, 1974; Лавров, 1978; Кузеев, 1985, 1992). Для популяций Кавказа показатель $F_{\rm st}$ на уровне 0,020 является относительно низким, притом что ногайцы, по сути, не являются автохтонным населением Северного Кавказа, а караногайцы представляют собой достаточно изолированную популяцию (по данным мтДНК и Y-хромосомы), мало подвергшуюся смешению с коренными народами Северного Кавказа.

По данным таблицы 3, региональная дифференциация выражена слабее, нежели дифференциация, согласно языковым семьям, что приводит к мысли о том, что, несмотря на общность языка анализируемых народов (многие из которых говорят на языках не только одной группы, но и на языках одной подгруппы) и известные исторические и этнографические данные об их общих исторических корнях, тем не менее, территориальная близость (даже в относительно небольших для эволюции человека временных рамках), по-видимому, привела к сглаживанию существовавших ранее этногенетических различий и большей генетической близости нынешних популяций, нежели их историческая лингвистическая и этнокультурная обшность.

Оценка генетического разнообразия популяций по лингвистическим и региональным критериям

Таблина 3

Разнообразие	Показатели, %
Межпопуляционное	4,06
Внутрипопуляционное	95,94
По лингвистическим	
семьям	
между языковыми	1,96
семьями	
внутри языковых семей	3,17
внутрипопуляционное	94,87
По регионам	
между регионами	1,33
внутри регионов	3,09
внутрипопуляционное	95,57



Рис. 1. Положение исследованных популяций в пространстве двух первых главных компонент (PC) аллельных частот Alu-инсерций.

Для оценки генетических взаимоотношений популяций Волго-Уральского региона, Средней Азии и Северного Кавказа мы применили метод главных компонент. На рис. 1 приведено расположение изученных популяций в пространстве двух первых компонент. Первые две компоненты объясняют 53 % вариабельности аллельных частот. Финноугорские народы объединились в отдельный кластер, за исключением популяции марийцев, которые оказались в одном кластере с тюркоязычными популяциями Волго-Уральского региона и Северного Кавказа. Это согласуется с нашими данными по другим ядерным полиморфным локусам, согласно которым популяция марийцев обнаружила большее генетическое сходство с соседними тюркоязычными популяциями, нежели с другими финно-угорскими народами (Хуснутдинова, 1997, 1999а, б, в; Хуснутдинова и др., 1997; Фатхлисламова и др., 1999; Лимборская и др., 2002; Кутуев и др., 2003). Отдельным кластером представлены популяции казахов и уйгуров, генетически и географически близких друг к другу и наиболее отдаленных по территориальному расположению и этногенетическим данным от других исследуемых популяций.

Остальные популяции (как населяющие Волго-Уральский регион татары, так и жители Северного Кавказа) объединились в об-

щий кластер. Это может свидетельствовать о длительных контактах и/или схожих демографических процессах, проходивших в этих популяциях. Более того, в данном случае, возможно, использованная система генетических маркеров не дает достаточного разрешения для дифференциации популяций, которые населяют относительно небольшой по площади регион.

Согласно проведенному филогенетическому анализу (рис. 2), изученные финноугорские народы выделяются в отдельный кластер. В то же время тюркоязычные популяции разных регионов также объединяются между собой, что хорошо соотносится с данными, полученными на основе метода главных компонент.

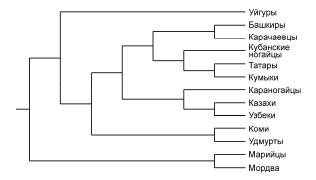


Рис. 2. Консенсусная дендрограмма, построенная по методу объединения ближайших соседей.

Значительный интерес представляет собой вопрос о выяснении возможных направлений миграций, происходивших на территории Евразии. Использование пространственной корреляции позволяет отследить распределение частот аллелей в пространстве. Нами это было проведено для 8 *Alu*инсерций (рис. 3). Для трех (PV92, NBC148 и NBC182) из восьми локусов корреляция оказалась достоверна (при p < 0.05). Два из восьми проанализированных локусов (РУ92 и NBC148) продемонстрировали существование градиента увеличения частоты Aluинсерции в направлении с востока на запад. Полученные результаты демонстрируют, что направление основных миграций произошло вдоль степного пояса Евразии. Однако, основываясь на полученных данных, сложно сказать о направленности вектора этой миграции: с востока на запад или с запада на восток.

Учитывая, что проанализированные *Alu*инсерции появились в геноме человека, повидимому, еще до первого выхода современ-

ного человека из Африки, сложно делать предположения как в случае, например, с гаплогруппами Ү-хромосомы или мтДНК, где в ряде случаев относительно достоверно можно установить географическое место и время возникновения той или иной мутации. Базируясь на данных о самой высокой частоте этих Aluинсерций в Азии (Watkins et al., 2001), можно полагать, что миграция преимущественно происходила в направлении с востока на запад. Другой проблемой остается отсутствие возможности проведения надежных временных оценок для *Alu*-инсерций. В данном случае две Alu-инсерции (PV92 и NBC148) имеют сходное распределение в пространстве, что, возможно, свидетельствует о том, что обе Aluинсерции являются индикаторами одних и тех же демографических процессов в популяциях. В то же время отсутствие подобных закономерностей, касающихся других *Alu*-инсерций, отнюдь не свидетельствует об отсутствии их информативности. Вполне возможно, что они когда-то и имели характерный паттерн распределения, однако наложившиеся после этого

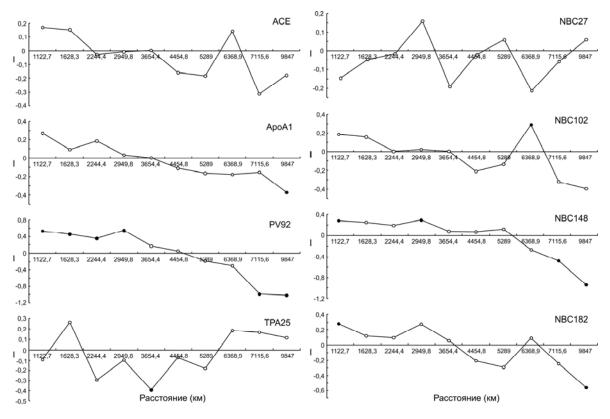
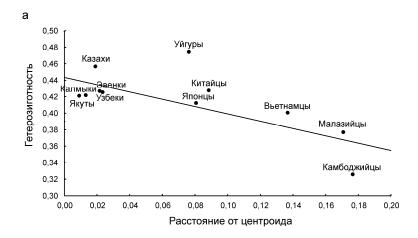


Рис. 3. Пространственная корреляция для 8 Alu-инсерций. По оси x – расстояние в километрах, по оси y – I Морана. Закрашенные круги свидетельствуют о достоверных значениях I.



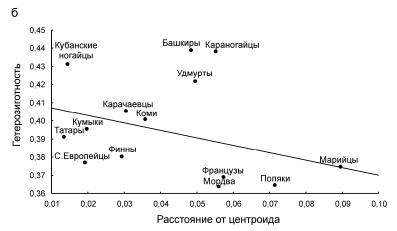


Рис. 4. Поток генов на основе данных 8 *Alu*-инсерций в популяциях Европы (а), Азии (б).

другие процессы в популяциях нивелировали эти закономерности.

Для проверки этого предположения нами проведен анализ потока генов на основе анализа частот аллелей тех же 8 Alu-инсерций (рис. 4). Поскольку необходимое при проведении анализа условие для островной модели Харпендинга-Уорда не выполняется, а европейские и азиатские популяции распределены неравномерно, то мы проанализировали поток генов отдельно для европейского и азиатского регионов. Полученные результаты позволяют заметить, что популяции Европы, географически располагающиеся восточнее – на диаграмме (рис. 4а), находятся выше ожидаемых значений и наоборот, что свидетельствует о том, что эти популяции получили более значительный приток генов, нежели другие. Анализ потока генов в популяциях Азии (рис. 46) подобной закономерности не выявляет. Однако в данном случае можно отметить, что ниже теоретически предсказанных значений на диаграмме находятся популяции, относительно изолированные от других (за исключением узбеков).

Полученные данные свидетельствуют о миграциях преимущественно вдоль степного пояса Евразии и наболее вероятном их направлении с востока на запад, что, скорее всего, связано с адаптацией и проживанием в привычной климатической зоне, и с определенным рационом питания степных кочевников, населявших долгое время степной пояс Евразии.

Исследование полиморфизма мтДНК

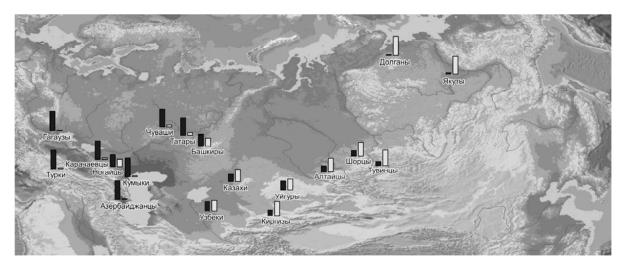
Проведено исследование полиморфизма гипервариабельного сегмента I контрольного региона митохондриальной ДНК (мтДНК) у народов Волго-Уральского региона (татар, башкир, чувашей, марийцев, мордвы, коми-зырян и коми-пермяков),

Средней Азии (казахов, узбеков и уйгуров), Северного Кавказа (карачаевцев, кумыков и ногайцев).

Результаты анализа мтДНК у народов Волго-Уральского региона показали, что большинство типов мтДНК изученных популяций принадлежит гаплогруппам, характерным для народов Западной и Восточной Европы. С другой стороны, уровень распространения линий мтДНК, специфичных для восточной Евразии, также достигает больших значений, что ранее не было показано для Западной Европы (Бермишева и др., 2002; Tambets et al., 2004). Наличие с высокой частотой гаплогрупп G, D, C, Z и F в некоторых этнических группах как тюркских (башкиры), так и финно-угорских (удмурты, коми-пермяки) указывает на значительное участие сибирского и центральноазиатского компонента в этногенезе народов Волго-Уральского региона.

Большинство типов мтДНК ногайцев принадлежит к гаплогруппам, характерным для народов Западной Европы (58 %), несмотря на то, что они являются потомками монголоидных племен Золотой Орды. Частота восточноазиатских гаплогрупп и индивидуальных линий мтДНК у ногайцев сходна с таковой у башкир (40 %) (Бермишева и др., 2004), хотя у народов Северного Кавказа (карачаевцев и кумыков) частота азиатских гаплогрупп не превышает 7 %. В популяциях казахов и узбеков частота азиатских гаплогрупп мтДНК выше, чем в европейских, достигая 58 % у казахов (Березина и др., 2005).

Сравнительный анализ типов мтДНК в 18 популяциях, относящихся к тюркской ветви алтайской языковой семьи, позволил установить западно-восточный градиент увеличения азиатских линий мтДНК на расстоянии 8 тыс. км: от 1 % у гагаузов до 99 % у якутов и долган. Распространение тюркских языков



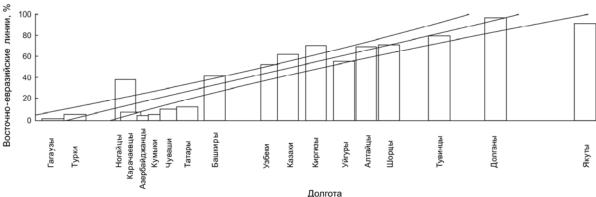
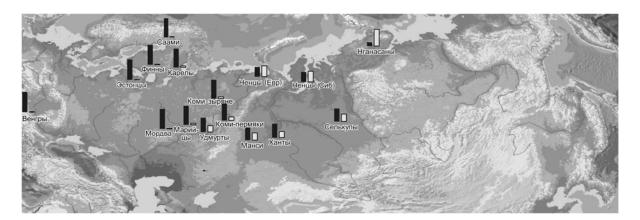


Рис. 5. Градиент увеличения частот восточно-евразийских линий мтДНК у тюркоязычных народов с запада на восток.



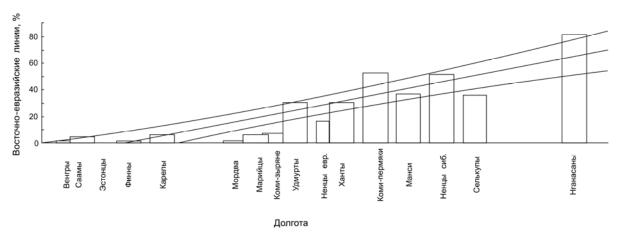


Рис. 6. Градиент увеличения частот восточно-евразийских линий мтДНК у финно-угорских народов с запада на восток.

в Евразии не следует за распространением митохондриальных гаплогрупп. Кроме того, показано, что лингвистическое родство популяций играет меньшую роль, чем географическая близость или отдаленность популяций (рис. 5) (Khusnutdinova *et al.*, 2002).

Исследование линий мтДНК в 17 популяциях, относящихся к уральской языковой семье, позволило обнаружить сходную картину распределения гаплогрупп мтДНК, характерную для тюркоязычных популяций Евразии. Частота азиатских митохондриальных линий изменяется от 0 в популяциях эстонцев до 80 % у нганасан. Исключение составляют популяции хантов, манси и селькупов: в их митохондриальном геноме наблюдается высокая частота типичных западно-европейских митохондриальных линий (60-70 %). В этих популяциях обнаружена высокая частота гаплогруппы U4 и низкая частота гаплогруппы W, что характерно для финно-угорских популяций Волго-Уральского региона. Это свидетельствует о наиболее вероятном направлении потока генов с запада на восток, чем с востока на запад (рис. 6) (Бермишева и др., 2001а, б, 2002, 2004; Tambets *et al.*, 2003; Villems *et al.*, 2002).

Одним из наиболее важных аспектов анализа митохондриального генофонда является оценка времени коалесценции линий мтДНК в пределах каждой гаплогруппы. Безусловно, на временные оценки будут влиять демографические факторы различной направленности: миграция населения, резкий рост численности, генетический дрейф. Тем не менее оценка времени дивергенции гаплогруппы возможна при обнаружении предковых гаплотипов и является наиболее чувствительным способом определения продолжительности существования той или иной линии при звездообразной филогении.

По ориентировочным оценкам время коалесценции для самой частой гаплогруппы Н в популяциях Волго-Уральского региона

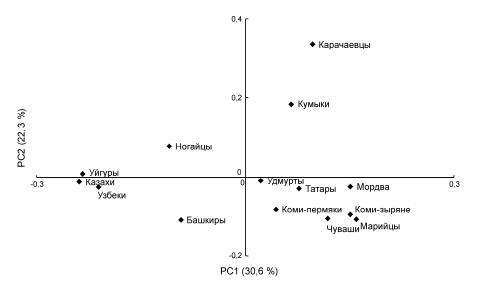


Рис. 7. Положение исследованных популяций в пространстве двух первых главных компонент по данным распределения частот гаплогрупп мтДНК.

было оценено в $20,036 \pm 4,250$, что соответствует археологическому времени повторной экспансии населения на территории Урала в постледниковый период.

Время коалесценции для гаплогрупп J1 и T1 в популяциях Кавказа было оценено в 30 тыс. и 20 тыс. лет соответственно, что значительно глубже голоцена, и можно предположить, что данные гаплогруппы либо существовали в этом регионе еще до неолита, либо экспансия и миграция с территории Месопотамии во время неолитической экспансии была настолько сильной, что принесла в популяции Кавказа значительную часть этих линий с территории Ближнего Востока.

На рис. 7 представлено положение популяций Волго-Уральского региона, Средней Азии и Северного Кавказа в пространстве двух первых главных компонент, которые в сумме объясняют 52,8 % вариабельности частот гаплогрупп мтДНК. Полученная картина вписывается в общий контекст географического градиента изменения частот отдельных линий с запада на восток.

На рис. 7 отчетливо кластеризуются популяции по региональному принципу (с незначительными вариациями). Положение ногайцев и башкир связано, прежде всего, с высоким процентом восточно-евразийских линий, что приближает их к популяциям Средней Азии. Обнаруженный факт в отношении ногайцев не является удивительным, поскольку прослеживаются значительные исторические параллели как с народами, населяющими территорию Средней Азии, так и с башкирами Волго-Уральского региона (Бермишева и др., 2002, 2004).

Дополнительный анализ с использованием трех главных компонент (объясняющий 64,9 % вариабельности частот гаплогрупп) не приводит к значительным изменениям в имеющейся картине (рис. 8). Относительно изменяется положение удмуртов, которые в проекции 3-й главной компоненты занимают отдаленное от остальных популяций положение. Анализ главных компонент гаплогрупп мтДНК (данные не приведены) объясняет положение этой популяции благодаря высокой частоте гаплогруппы Т (0,238) в этой популяции.

Таким образом, проведенный анализ линий мтДНК в популяциях Волго-Уральского региона, Средней Азии и Северного Кавказа показал, что в наиболее значительной степени географическая близость, а не лингвистическое родство имеет значение в генетической общности изучаемых народов по материнской линии.

Филогенетический анализ Y-хромосомы

Анализ полиморфизма диаллельных локусов Y-хромосомы показал, что большинство выявленных гаплогрупп у народов Вол-

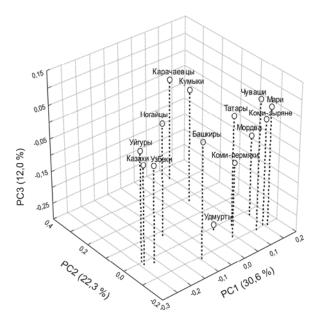


Рис. 8. Положение исследованных популяций в пространстве трех первых главных компонент по данным распределения частот гаплогрупп мтДНК.

го-Уральского региона, Средней Азии и Северного Кавказа характерны для населения Западной Евразии (Hammer *et al.*, 1997; Rosser *et al.*, 2000; Underhill *et al.*, 2000; Kayser *et al.*, 2001; Jobling, Tyler-Smith, 2003).

Разнообразие Y-хромосомы в изучаемых регионах представлено 25 гаплогруппами, среди которых с наиболее высокой частотой встречаются гаплогруппы кластера N и R, на которые суммарно приходится от 0,253 у казахов до 0,914 у башкир всех гаплогрупп.

Распределение частот гаплогрупп Y-хромосомы в изученных популяциях близко к распределению частот гаплогрупп в популяциях Восточной Европы за исключением казахов, у которых обнаружены высокие частоты гаплогрупп С (0,253) и J (0,182), что отличает указанный этнос от всех анализируемых популяций.

Наиболее значительные вариации частот приходятся на гаплогруппу N 3, отсутствующую у коренных народов Северного Кавказа (карачаевцев и кумыков) и достигающую значения 0,551 у удмуртов. Эта гаплогруппа с наибольшей частотой распространена в популяциях Северной Европы и Северо-Восточной Сибири (Zerjal *et al.*, 2001; Степанов, 2002; Tambets *et al.*, 2004).

Среди народов Волго-Уральского региона максимальная частота N3 оказалась характерной для удмуртов. N3 достаточно часто встречалась у марийцев, коми-зырян и коми-пермяков. Примечательным является факт обнаружения ее с достаточно высокой частотой у татар (0,185), что, по-видимому, отражает участие значительного финноугорского компонента в формировании этого этноса. На основании полученных результатов можно предположить, что источником происхождения У-хромосом с Таt-мутацией является финно-угорская общность народов Поволжья. Однако нельзя исключить, что высокая частота N3 у удмуртов может быть обусловлена эффектом основателя и генетическим дрейфом. Согласно данным литературы, предковой для N3 является гаплогруппа N, несущая G→A-транзицию в локусе LLY22 (Zerjal et al., 1997). В популяциях башкир, мордвы, удмуртов и коми-зырян практически все хромосомы, несущие Tatмутацию, содержали эту транзицию, что свидетельствует о едином источнике происхождения Таt-мутации в этих этносах. Высокая частота G-аллеля локуса LLY22 на хромосомах с *Таt*-мутацией у татар, марийцев и чувашей может, с одной стороны, указывать на наличие разных предковых линий N3 в этих этносах, с другой - свидетельствовать о повторно произошедшей Tat-мутации (Викторова и др., 2000).

Распределение частот гаплогрупп кластера R оказалось крайне неравномерным: от 0,101 у казахов до 0,819 у башкир. Анализ распределения гаплотипов у последних свидетельствует о существовании эффекта основателя у зауральских башкир по отцовской линии.

Изучение микросателлитных локусов Y-хромосомы у народов Волго-Уральского региона продемонстрировало высокий уровень гаплотипического разнообразия для татар (h = 0,9886), чувашей (h = 0,9892), мордвы (h = 0,9943), коми-зырян (h = 0,9874) и относительно низкие значения для зауральских башкир (h = 0,8338) и удмуртов (h = 0,9067) (Викторова и др., 2000). Установлено, что наблюдаемая дисперсия гаплотипов, выявленных у современного населения Волго-Уральского региона, сформировалась ориентировочно за 42,5 тыс. лет (с уче-

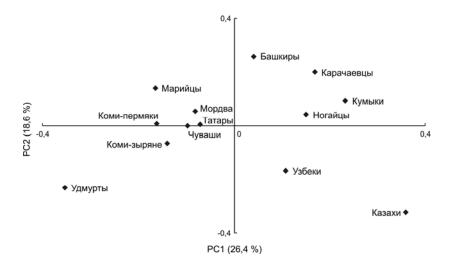


Рис. 9. Положение популяций в пространстве двух первых главных компонент по данным о частотах гаплогрупп Y-хромосомы.

том доверительного интервала ($\mathrm{CI}_{95\%}$) – 29,6–179,7 тыс. лет), что соответствует периоду заселения Европы человеком в эпоху верхнего палеолита.

Анализ гаплотипов Y-хромосомы выявил мажорные мотивы, которые, однако, обнаруживались только в популяциях удмуртов и зауральских башкир. Это, вероятно, можно рассматривать как следствие дрейфа генов. Выявлено значительное число общих линий Y-хромосомы в популяциях татар, марийцев и чувашей, а также у коми-зырян и комипермяков. Большое число общих линий обнаруживается также у казахов и узбеков, несмотря на значительные различия в распределении частот гаплогрупп Y-хромосомы в этих популяциях.

На рис. 9 приведено положение популяций в пространстве двух первых главных компонент по данным о частотах гаплогрупп Y-хромосомы, объясняющих 45 % вариабельности последних. Достаточно хорошо кластеризуются финно-угорские народы Волго-Уральского региона. В то же время в одном кластере с ними располагаются татары и чуваши, что не случайно, поскольку и те, и другие, по большому счету, обнаруживают значительное сходство распределения частот гаплогрупп Y-хромосомы. Более того, по частотам гаплогруппы N 3 (специфичной для финно-угорских народов) в этих популяциях даже превышают показатели отдельных

популяций финно-угров (0,185 и 0,175 у татар и чувашей соответственно). Неожиданно близкое положение башкир к народам Северного Кавказа и отдаленность их от народов Волго-Уральского региона и Средней Азии не вызывают удивления и объясняются описанным выше эффектом основателя, что проявляется, в частности, в крайне высокой частоте гаплогрупп кластера R и субгаплогруппы R1b4.

Если мы обратимся к рис. 10, где приводятся результаты анализа популяций Волго-Уральского региона, Средней Азии и Северного Кавказа в пространстве трех первых главных компонент, то заметно обособление башкир, в том числе от популяций Северного Кавказа. Анализ с использованием третьей главной компоненты приводит к более логичному объяснению генетического взаимоотношения популяций и свидетельствует о том, что, по-видимому, третья компонента отражает степень участия восточноевразийских линий Ү-хромосомы в этногенезе народов.

Таким образом, исследование генетических различий по данным о частотах гаплогрупп и анализу гаплотипов У-хро-мосомы между этносами Волго-Ураль-ского региона, Средней Азии и Северного Кавказа свидетельствует о существовании генетической подразделенности близкородственных этнических формирований по мужской линии в пределах отдельных регионов и позволяет

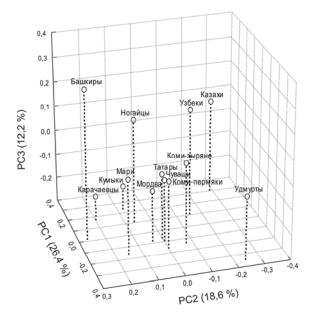


Рис. 10. Положение популяций в пространстве трех первых главных компонент по данным о частотах гаплогрупп Y-хромосомы.

выявить предковые гаплотипы, участвовавшие в этногенезе народов. По совокупности полученных данных сделано предположение о роли генетического дрейфа в демографической истории удмуртов. Не исключено влияние эффекта основателя по отцовской линии в этногенезе зауральских башкир.

Изучение географического распространения линий мтДНК и Y-хромосомы у изученных нами народов показывает, что в популяциях, расположенных ближе к границе между Европой и Азией, заметно возрастает как частота, так и уровень разнообразия типов мтДНК, характерных для популяций Сибири и Центральной Азии. Сравнительный анализ с литературными данными позволил проследить четкий восточно-западный градиент азиатских линий мтДНК и показать, что лингвистическое сходство популяций играет меньшую роль, чем географическая близость или отдаленность популяций.

Заключение

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что результаты изучения аутосомных локусов только в ряде случаев свидетельствуют о сохранении отдельными популяциями их исходных генетических черт. Данные же, полученные по мтДНК, как нельзя более свидетельствуют о несомненной генетической близости по материнской линии народов, проживающих в географической близости друг от друга, что может объясняться более значительной миграцией женщин у большинства народов. Результаты, полученные по Үхромосоме, не всегда позволяют получить четкую картину о существующей настоящей генетической общности народов или же о существовавших в прошлом этнических контактах. Возможно, это объясняется недостаточно разработанной в настоящее время классификацией У-хромосомы и ее низкой разрешающей способностью, когда детальный анализ отдельных гаплогрупп дает значительное смещение полученных результатов, в то же время отсутствие дробления на субгаплогруппы других гаплогрупп не позволяет выявить основные закономерности.

По данным разных маркеров, генетические взаимоотношения различных народов могут значительно отличаться друг от друга. Причины этого могут быть связаны с различной генетической природой изученных маркеров, а также со спецификой и своеобразием популяционно-генетических процессов в отношении женского и мужского генофондов. В целом на основе данных о системе трех маркеров (аутосомных локусов, мтДНК и У-хромосомы) формируется целостная картина генетических взаимоотношений анализируемых народов. Различные системы маркеров значительно дополняют друг друга, особенно в тех случаях, когда вследствие стохастических процессов в популяциях та или иная система маркеров не может в достаточно полной мере ответить на поставленные вопросы.

Работа частично финансировалась грантами РФФИ (грант 01-04-48487), «INTAS» (грант 01-0759), Программы фундаментальных исследований РАН «Динамика генофондов растений, животных и человека».

Литература

Антропологические и этнографичекие сведения о населении Средней Азии / Под ред. Г.В. Рыкушиной, Н.А. Дубовой. М., 2000. 306 с.

Алексеев В.П. География человеческих рас. М.: Наука, 1974. 351 с.

- Березина Г.М., Святова Г.С., Абдуллаева А.М. и др. Полиморфизм митохондриальной ДНК в казахской популяции // Мед. генетика. 2005. Т. 4. № 3. С. 108–113.
- Бермишева М., Викторова Т.В., Тамбетс К. и др. Разнообразие гаплогрупп митохондриальной ДНК у народов Волго-Уральского региона России // Молекуляр. биология. 2002. Т. 36. № 6. С. 905–906.
- Бермишева М.А., Викторова Т.В., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм гипервариабельного сегмента I мтДНК в трех популяциях Волго-Уральского региона // Генетика. 2001а. Т. 37. № 8. С. 1118–1124.
- Бермишева М.А., Викторова Т.В., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм диаллельных локусов У хромосомы у народов Волго-Уральского региона // Генетика. 2001б. Т. 37. № 7. С. 833–837.
- Бермишева М.А., Кутуев И.А., Коршунова Т.Ю. и др. Филогеографический анализ мтДНК ногайцев: высокий уровень смешения материнских линий из Восточной и Западной Евразии // Молекуляр. биология. 2004. Т. 38. № 4. С. 617–624.
- Викторова Т.В., Бермишева М.А., Шагина И.В. и др. Полиморфизм микросателлитных локусов DYS19 и DYS393 и частота Т-С транзиции локуса RBF5 Y-хромосомы у народов Волго-Уральского региона // Генетика. 2000. Т. 36. № 8, С. 936–948.
- Кузеев Р.Г. Народы Поволжья и Приуралья. М.: Наука, 1985. 308 с.
- Кузеев Р.Г. Народы Среднего Поволжья и Южного Урала. М.: Наука, 1992. 345 с.
- Кутуев И.А., Фатхлисламова Р.И., Хидиятова И.М., Хуснутдинова Э.К. Анализ полиморфных локусов гена хореи гентингтона у народов Волго-Уральского региона // Молекуляр. биология. 2003. Т. 37. № 5. С. 53–62.
- Лавров Л.И. Историко-этнографические очерки Кавказа. Л.: Наука, 1978.
- Лимборская С.А., Хуснутдинова Э.К., Балановская Е.В. Этногеномика и геногеография народов Восточной Европы. М.: Наука, 2002. 264 с.
- Народы Кавказа. Т. І. М., 1960. 612 с.
- Салимова А.З., Кутуев И.А., Хусаинова Р.И. и др. Изучение этнотерриториальных групп казахов по данным полиморфизма ДНК ядерного генома // Генетика. 2005. Т. 41. № 7. С. 1–7.
- Степанов В.А. Этногеномика населения Северной Евразии. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2002. 244 с.
- Фатхлисламова Р.И., Хидиятова И.М., Хуснутдинова Э.К. и др. Анализ полиморфизма СТG повторов в гене миотонической дистрофии в популяциях Волго-Уральского региона // Генетика. 1999. Т. 34. № 7. С. 848–853.

- Хусаинова Р.И., Ахметова В.Л., Кутуев И.А. и др. Генетическая структура народов Волго-Уральского региона и Средней Азии по данным Alu полиморфизма // Генетика. 2004. № 4. С. 443–450.
- Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетическая характеристика популяции башкир и других народов Волго-Уральского региона: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 1997. 46 с.
- Хуснутдинова Э.К. Молекулярная этногенетика народов Волго-Уральского региона. Уфа: Гилем, 1999. 238 с.
- Хуснутдинова Э.К., Викторова Т.В., Фатхлисламова Р.И., Галеева А.Р. Оценка относительного вклада европеоидного и монголоидного компонентов в формирование этнических групп Волго-Уральского региона по данным полиморфизма ДНК // Генетика. 1999а. Т. 35. № 7. С. 1–6.
- Хуснутдинова Э.К., Погода Т.В., Хидиятова И.М. и др. Анализ полиморфизма гипервариабельного локуса гена аполипопротеина В в популяциях народов Волго-Уральского региона // Генетика. 1996. Т. 32. № 12. С. 1678–1682.
- Хуснутдинова Э.К., Хидиятова И.М., Викторова Т.В. и др. Аллельный полиморфизм ДНКлокусов МЕТ и D7S23, сцепленных с геном муковисцидоза, в популяциях Волго-Уральского региона // Генетика. 1997. Т. 33. № 6. С. 889–894.
- Хуснутдинова Э.К., Хидиятова И.М., Викторова Т.В. и др. Анализ генетической дифференциации башкир и народов Волго-Уральского региона по данным о полиморфных маркерах ядерного генома // Генетика. 1999б. Т. 35. № 6. С. 707–712.
- Хуснутдинова Э.К., Хидиятова И.М., Викторова Т.В. и др. Анализ полиморфизма ДНК, выявляемого методом геномной дактилоскопии на основе фага М13, в популяциях Волго-Уральского региона // Генетика. 1999в. Т. 35. № 4. С. 509–515.
- Anderson S., Bankier A., Barrell B. *et al.* Sequence and organization of the human mitochondrial genome // Nature. 1981. V. 290. P. 457–465.
- Andrews R.M., Kubacka I., Chinnery P.F. *et al.* Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA // Nat. Genet. 1999. V. 23. P. 147.
- Richard A.M., Kubacka I., Chinnery P.F. *et al.* Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA // Nature Genetics. 1999. V. 23. October.
- Batzer M., Arcot S., Phinney J. *et al*. Genetic variation of recent *Alu* insertions in human populations // J. Mol. Evol. 1996. V. 42. P. 22–29.
- Hammer M.F., Spurdle A.B., Karafet T. et al. The

- geographic distribution of human Y chromosome variation // Genetics. 1997. V. 145. P. 785–805.
- Harpending H.C., Ward R.H. Chemical systematics and human populations // Biochemical Aspects of Evolutionary Biology / Ed. M. Nitecki. Chicago: University of Chicago Press, 1982. P. 213–256.
- Jobling M.A., Tyler-Smith C. The human Y chromosome: an evolutionary marker comes of age // Nat. Rev. Genet. 2003. V. 4. № 8. P. 598–612.
- Kayser M., Krawczak M., Excoffier L. *et al.* An extensive analysis of Y-chromosomal microsatellite haplotypes in global dispersed human populations // Am. J. Hum. Genet. 2001. V. 68. P. 990–1018.
- Khusnutdinova E., Bermisheva M., Malyarchuk M. *et al.* Towards a comprehensive undestanding of the east european mtDNA. Heritage in its pelogeographic context // Meeting «Human Origins & Disease». Cold Spring Harbor. 2002. P. 90.
- Macaulay V.A., Richards M.B., Hickey E. *et al.* The emerging tree of West Eurasian mtDNAs: a synthesis of control-region sequences and RFLPs // Am. J. Hum. Genet. 1999. V. 64. P. 232–249.
- Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eukariotic DNA // Methods in Molecular Biology / Ed. J.M. Walker. N.Y.: Haman Press, 1984. P. 31–34.
- Richards M., Macaulay V., Hickey E. *et al.* Tracing European founder lineages in the Near Eastern mtDNA pool // Am. J. Hum. Genet. 2000. V. 67. P. 1251–1276.
- Richards M.B., Macaulay V., Bandelt H.J. *et al.* Phylogeography of mitochondrial DNA in Western Europe // Ann. Hum. Genet. 1998. V. 62. P. 241–260.
- Rosser Z.H., Zerjal T., Hurles M.E. *et al.* Y-chromosomal diversity in Europe is clinal and influenced primarily by geography, rather than by language // Am. J. Hum. Genet. 2000. V. 67. P. 1526–1543.
- Rousset F. Inferences from spatial population genetics // Handbook of Statistical Genetics / Eds D. Balding, M. Bishop, C. Cannings. John Wiley & Sons, 2001. P. 239–269.
- StatSoft, Inc. STATISTICA for Windows (Computer program manual). Tulsa, OK: StatSoft, Inc., 1999. WEB: http://www.statsoft.com.
- Tambets K., Khusnutdinova E., Villems R. *et al.*The western and eastern roots of the Saami the story of genetic «outliers» told by mtDNA and Y-chromosome // Am. J. Hum. Genet. 2004. April.

- Tambets K., Rootsi S., Kivisild T. *et al.* The Western and Eastern Roots of the Saami the Story of Genetic «Outliers» Told by Mitochondrial DNA and Y Chromosomes // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 74. № 4. P. 661–682.
- Tambets K., Tolk H.V., Kivisild T. *et al.* Complex signals for population expansions in Europe and beyond // Examining the farming/language dispersal hypothesis / Ed. P. Bellwood, C. Renfrew. Cambridge: Cambridge Univer. Press, 2003. P. 449–458.
- The Y Chromosome Consortium. A Nomenclature System for the Tree of Human Y-Chromosomal Binary Haplogroups. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2002. V. 12. P. 339–348.
- Torroni A., Huoponen K., Francalacci P. *et al.* Classification of European mtDNA from an analysis of three European populations // Genetics. 1996. V. 144. P. 1835–1850.
- Underhill P.A., Shen P., Lin A.A. *et al.* Y chromosome sequence variation and the history of human populations // Nat. Genet. 2000. V. 26. P. 358–361.
- Villems R., Rootsi S., Tambets R. *et al.* Archaeogenetics of Finno-Ugric speaking populations // The roots of peoples and languages of northern Eurasia. V. 1. / Ed. K. Julku. Societas Historiae Fenno-Ugricae, Oulu, 2002. P. 271–284.
- Vincent M., Richards M., Hickey E. *et al.* The emerging tree of West Eurasian mtDNAs: A synthesis of control-region sequences and RFLPs // Am. J. Hum. Genet. 1999. V. 64. P. 232–249.
- Watkins W.S., Ricker C.E., Bamshad M.J. *et al.* Patterns of ancentral human diversity: an analysis of *Alu*-insertion and restriction-site polymorphism //Am. J. Hum. Genet. 2001. V. 68. P. 738–752.
- Watkins W.S., Rogers A.R., Ostler Ch.T. et al. Genetic Variation Among World Populations: Inferences From 100 Alu Insertion Polymorphisms. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2003. V. 13. P. 1607–1618.
- Zerjal T., Beckman L., Gunhild Beckman G. *et al.* Geographical, linguistic, and cultural influences on genetic diversity: Chromosomal distribution in Northern European populations // Mol. Biol. Evol. 2001. V. 18. № 6. P. 1077–1087.
- Zerjal T., Dashnyam B., Pandya A. *et al.* Genetic relationships of Asians and Northern Europeans, revealed by Y-chromosomal DNA analysis // Am. J. Hum. Genet. 1997. V. 60. P. 1174–1183.

ETHNOGENOMICS AND PHYLOGENETIC RELATIONS OF EURASIAN POPULATIONS

E.K. Khusnutdinova¹, I.A. Kutuev¹, R.I. Khusainova¹, B.B. Yunusbayev¹, R.M. Yusupov³, R. Willems²

¹ Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Centre of Science of RAS, Ufa, Russia, e-mail: ekkh@anrb.ru; ² Estonian Biocentre, Tartu, Estonia; ³ Institute of Language and Literature of the Ufa Centre of Science of RAS, Ufa, Russia

Summary

The study of the Volga-Ural region, Central Asia and Northern Caucasus populations is carried out on the basis of the analysis of 10 polymorphic *Alu* insertions, SNP and microsatellites of Y chromosome, and also MtDNA hypervariable segment I and coding region. Principally new data on relationship, reciprocal location, degree of similarity and distinction of populations are received. Phylogenetic relations between populations of these regions are investigated.

ФИЛОГЕОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА

Б.А. Малярчук, М.В. Деренко

Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения РАН, Магадан, Россия, e-mail: malyar@ibpn.ru, mderenko@mail.ru

На основании данных об изменчивости митохондриальной ДНК (мтДНК) в популяциях человека рассмотрено современное состояние проблемы происхождения человека и формирования его этнорасовых групп. Основное внимание уделяется развитию филогеографического направления в митохондриальной геномике человека. На основании результатов филогеографического анализа распределения групп мтДНК в современных популяциях человека приводятся примеры реконструкции древнейшей генетической истории населения Евразии и Америки.

С самого начала исследования изменчивости мтДНК у животных стали развиваться в русле направления популяционной и эволюционной генетики, которое получило навнутривидовой филогеографии (Avise et al., 1979, 1987). Это достаточно широкое направление исследует, в первую очередь, два аспекта изменчивости мтДНК: 1) степень и характер филогенетической дифференциации между вариантами (гаплотипами) мтДНК и 2) географическое филогенетических распределение (клад) мтДНК (Avise, 1989). Дж. Эвайзом и его коллегами (Avise et al., 1987) предложено несколько филогеографических категорий, в соответствии с которыми рассматривается географическое распределение митохондриальных групп и степень дивергенции мтДНК между группами и в пределах групп мтДНК. Филогеографический подход является составной частью популяционной и эволюционной биологии и служит мостом между филогенетической систематикой, исследующей макроэволюцию, и популяционной генетикой, занимающейся проблемами микроэволюции. Молекулярная филогеография направлена, таким образом, на объединение популяционного и эволюционного подходов в генетике, систематике и экологии посредством изучения филогенетической истории отдельных генов или генных продуктов. Очевидно, что каждая ветвь в

макроэволюционных филогенетических конструкциях не является чем-то единым и совершенно незыблемым, а, наоборот, существенно субструктурирована и характеризуется собственной, очень динамичной и уникальной историей. Поэтому для понимания эволюции видов крайне важно совмещать эволюционный подход с популяционным и генеалогическим подходами.

В последние годы филогеографический подход широко и успешно используется в исследованиях изменчивости высокополиморфных генетических систем человека мтДНК и У-хромосомы (рис. 1). В русле филогеографического подхода развивается и молекулярная археология - направление генетики, изучающее эволюционные взаимоотношения между организмами на основании анализа биомолекул исчезнувших видов животных и растений. Наиболее информативна в этом отношении мтДНК, небольшой размер и высокая копийность которой позволяют получать препараты мтДНК и далее успешно их анализировать (Paabo, 1989). Конечно, возможность получения пригодного для анализа препарата ДНК в значительной степени зависит от степени сохранности древних тканей и подобные исследования, как правило, не могут проводиться на популяционном уровне, тем не менее анализ ДНК даже отдельных особей позволяет получать ценнейшую информацию об эволю-

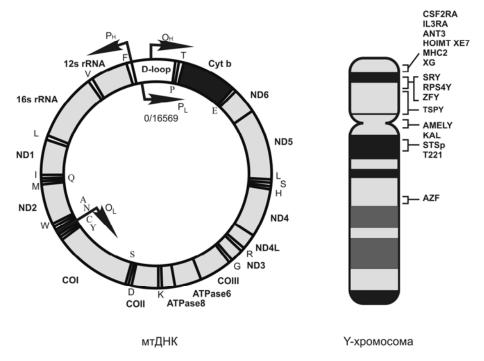


Рис. 1. Схема структурной организации митохондриального генома и Y-хромосомы человека. Показана локализация генов на мтДНК (размер генома – 16569 пар нуклеотидов) и Y-хромосоме (размер – около 60 млн. пар нуклеотидов).

ции таксонов. Наиболее интенсивно накапливаются данные об изменчивости древней мтДНК у человека и его родственников в эволюционном древе Homo, например, неандертальцев (Serre *et al.*, 2004).

Данные об изменчивости митохондриального генома в современных этнорасовых группах человека широко используются для реконструкции истории происхождения человека. Наследование мтДНК человека строго по материнской линии и без рекомбинаций обеспечивает преемственность между поколениями и позволяет проводить генеалогический анализ популяционных данных. Получаемая информация имеет непосредственное отношение к эволюции митохондриального генофонда женской половины человечества. Однако основанные на изменчивости мтДНК реконструкции глобальных процессов, случившихся в истории Homo sapiens, очевидно, носят универсальный характер.

Существующее неравновесие по сцеплению между мутациями в митохондриальном геноме позволяет рассматривать молекулу мтДНК как единый локус, представленный множеством аллелей – типов мтДНК, определенные группы которых соответствуют

группам сцепления между определенными мутациями. Эта особенность мтДНК имеет важное значение для изучения молекулярной эволюции, поскольку благодаря ассоциативности мутаций, разнообразие митохондриального генофонда хранит в себе множество их комбинаций, по которым онжом проследить изменения молекул мтДНК во времени и классифицировать молекулярные изменения в приложении к эволюции популяций.

Одной из важнейших проблем в происхождении рас человека является вопрос о центрах их возникновения. Существующие гипотезы первичных очагов возникновения расовых различий разделяются на моноцентрические и полицентрические в различных вариантах. Подобное разделение во взглядах на расообразовательные процессы, существовавшее и существующее среди антропологов, первое время имело место и среди генетиков, занимающихся анализом изменчивости мтДНК. В первых работах по исследованию изменчивости мтДНК в расовых группах человека предлагались различные варианты происхождения человека. Так, основываясь на данных о распределении таких маркеров мтДНК, как *Hpa*I-1 и *Sac*I-1, в трех расовых группах человека и у приматов, Денаро и др. (Denaro et al., 1981) и Миншу и др. (Minshu et al., 1988) предлагали вывод о восточноазиатском происхождении человека и о наибольшей древности монголоидной расы. Наиболее же обоснованными и популярными в 1980-е годы стали выводы Канн и др. (Cann et al., 1987) об африканском происхождении чело-Эта гипотеза получила название века. «африканской Евы». Использование филогенетического анализа данных о рестрикционном полиморфизме мтДНК, а позже и данных об изменчивости нуклеотидных последовательностей гипервариабельного сегмента 1 (ГВС1) мтДНК позволило предположить, что анатомически современные люди произошли в Африке 100-200 тыс. лет назад, а затем стали постепенно распространяться по планете, замещая архаические формы людей, повидимому, без смешения с ними. Следует отметить, что к настоящему времени гипотеза «африканской Евы» базируется уже на существенно более надежной основе и получила широкое распространение не только среди генетиков. Использование полногеномного анализа изменчивости мтДНК у представителей трех рас человека (Ingman et al., 2000) позволило избежать ряд проблем, связанных, в первую очередь, с нестабильностью муташий в ГВС1 и доказать на основании распределения мутаций в кодирующих участках мтДНК, что наиболее древние линии мтДНК представлены в генофонде негроидов. Возраст общего предка людей, рассчитанный исходя из значений дивергенции мтДНК, составил 171500 ± 50000 лет. Более того, в генофонде африканцев имеются митохондриальные линии, эволюционное развитие которых могло привести к наблюдаемому в настоящее время разнообразию мтДНК в неафриканских популяциях. Этот вывод полностью согласуется с полученными ранее данными, которые были основаны лишь на анализе изменчивости ГВС1 мтДНК (Watson et al., 1987), но показали, тем не менее, что линии мтДНК, характеризующие генофонды популяций Евразии и Америки, ведут свое происхождение от одной из подгрупп (L3a) африканской группы L.

Монофилетическое происхождение *H. sa*piens, показанное в работе Канн и др. (Cann et al., 1987), позволило авторам этого исследования предположить, что азиатский Ното erectus был замещен (без смешения) появившимися из Африки более прогрессивными формами Homo sapiens. Аналогичная в своем роде история, по-видимому, повторилась 50-40 тыс. лет назад в Европе. Археологические и палеоантропологические данные свидетельствуют о том, что Европа была заселена анатомически современными формами Homo sapiens sapiens примерно 40 тыс. лет назад. Согласно двум существующим моделям происхождение европейцев было связано либо с преобразованиями в *H. sapiens* sapiens локальных популяций неандертальцев H. sapiens neanderthaliensis, либо с мигрировавшими в Европу протокроманьонцами H. sapiens sapiens, которые населяли Переднюю Азию уже 100-80 тыс. лет назад. Согласно археологическим данным в Европе и Передней Азии неандертальцы исчезли примерно 40 тыс. лет назад. Тем не менее неандертальцы были современниками *H. sa*piens sapiens и поэтому вполне возможно, что процессы формирования населения Европы в период 50-40 тыс. лет назад могли сопровождаться смешением между двумя подвидами человека. Однако результаты анализа изменчивости мтДНК в европейских популяциях показали, что генофонд европейцев не включает в свой состав какиелибо «аномальные» последовательности мтДНК, которые могли бы претендовать на право считаться неандертальскими. Можно полагать, что окончательно эта проблема была разрешена после осуществления секвенирования гипервариабельных сегментов главной некодирующей области мтДНК у неандертальцев (уже более 20 индивидуумов) (Serre et al., 2004). Различия между нуклеотидными последовательностями мтДНК неандертальцев и современных людей оказались настолько существенными, что они полностью сняли вопрос о смешении по материнской линии между людьми и неандертальцами. Более того, база данных о разнообразии ГВС1 мтДНК человека уже сейчас представлена несколькими десятками тысяч последовательностей, но никто еще не сообщал о находке «неандертальского» типа мтДНК в генофонде людей. Правда, полученные результаты не отвергают предположение о том, что в предполагаемом смешении могли участвовать мужские неандертальские линии ДНК.

Использование мтДНК в качестве молекулярного маркера было предложено в конце 1970-х гг. (Avise et al., 1979; Brown et al., 1979). Первоначально для выявления изменчивости мтДНК в выборках человека использовался рестрикционный анализ с использованием всего нескольких ферментов рестрикции. Сравнительный анализ рестрикционных карт молекул мтДНК показал существование достаточно строгих корреляций между этнорасовым происхождением индивидуумов и их типами мтДНК (митохондриальными гаплотипами или митотипами). Это было отмечено уже в одной из первых работ (Denaro et al., 1981), когда использование лишь одного фермента рестрикции *Hpa*I позволило выявить маркеры трех рас человека: негроидов (НраІ-3, мутация в сайте 3592), монголоидов (*Hpa*I-1, мутация в сайте 12406) и европеоидов (*Hpa*I-2, соответствует кембриджской последовательности мтДНК (Anderson et al., 1981)). Позже исследования рестрикционного полиморфизма целых молекул мтДНК стали проводиться с использованием набора рестриктаз BamHI, AvaII, HpaI, HaeII, MspI и HincII (Johnson et al., 1983). Со временем этот подход (называемый сейчас низкоразрешающим рестрикционным картированием мтДНК) нашел применение в анализе более чем 3000 образцов мтДНК из более чем 60 популяций мира (обзор данных см. в работе: Wallace, 1995). В настоящее время низкоразрешающее картирование мтДНК как метод уже практически не используется, хотя данные, полученные за годы исследований, находят применение и в современных работах. Результаты этих исследований подтвердили существование корреляций между полиморфными вариантами мтДНК и происхождением популяций, а также позволили заключить, что примерно 35 % вариабельности мтДНК в суммарной выборке приходится на континентальную специфичность, для сравнения: аналогичная оценка для ядерной ДНК равна лишь 12 %.

Использование метода ПДРФ мтДНК позволило также получить первые представления о филогении мтДНК на глобальном (общечеловеческом) уровне. Оказалось, что структура филогенетических деревьев имеет выраженное веерообразное ветвление, характеризующееся единственным центральным типом мтДНК, объединяющим многих индивидуумов различного этнорасового происхождения, и его производными линиями, от которых также веером отходят производные линии следующего порядка. Некоторые из митохондриальных линий обладают специфичностью - расовой и популяционной. Существование единственного центрального типа мтДНК было воспринято двояко: с одной стороны, это являлось свидетельством монофилетического происхождения рас человека на основе единственного предка, с другой - могло быть интерпретировано в пользу мультирегиональной модели, поскольку могло означать лишь существование единого архаического предка, от которого независимо произошли предки, давшие начало расовым группам человека. Отчасти этот спор был решен авторами гипотезы «африканской Евы» (Cann et al., 1987), которые использовали высокоразрешающий рестрикционный анализ мтДНК и концепцию молекулярных часов, отталкиваясь от предположения, что время дивергенции между человеком и шимпанзе оценивается в 6-8 млн лет. Полученный возраст общего предка H. sapiens sapiens составил примерно 200 тыс. лет, что указывало на монофилетическое происхождение рас человека. Эта гипотеза подвергалась критике по разным причинам, и в качестве одной из них указывалось, что время дивергенции между шимпанзе и человеком могло значительно превышать значение, которое использовали Канн с соавторами. Так, по результатам сравнительного анализа нуклеотидных последовательностей полных митохондриальных геномов животных, включая приматов и человека, время дивергенции между человеком и шимпанзе было оценено в 13,5 млн лет (Arnason et al., 1996), что означает, что «Ева» могла быть почти в два раза старше, чем предполагалось ранее.

В начале 1980-х гг. сформировался еще один подход для анализа изменчивости мтДНК – определение нуклеотидных последовательностей главной некодирующей области (Aquadro, Greenberg, 1983). Позже были охарактеризованы гипервариабельные

сегменты мтДНК (ГВС1 и ГВС2) и показана высокая информативность этого подхода для исследования эволюционных и популяционных проблем. Наличие гипервариабельных позиций в ГВС1 и ГВС2 создало значительные трудности для корректной оценки филогенетических взаимоотношений между типами мтДНК. Однако это явилось стимулом для разработки различных алгоритмов филогенетического анализа мтДНК, одним из которых является ставший популярным в последние годы метод объединения многих альтернативных топологий дендрограмм в единый граф, называемый филогенетической сетью (рис. 2).

Для увеличения чувствительности рестрикционного анализа мтДНК в начале 1990-х гг. был предложен подход, основанный на амплификации в полимеразной цепной реакции всего митохондриального генома в виде нескольких участков ДНК (обычно девяти), с последующим их рестрикционным анализом 12-14 ферментами рестрикции (Wallace, 1995). Этот подход позволяет анализировать более 20 % последовательности мтДНК и детектировать сотни полиморфных сайтов. Высокоразрешающий рестрикционный анализ мтДНК позволил начать создание классификации монофилетических групп типов мтДНК, называемых митохондриальными гаплогруппами или митогруппами. Гаплогруппы мтДНК определяются по наличию одного или нескольких группоспецифических вариантов полиморфизма. Для увеличения информативности этого подхода было предложено также использовать дополнительно анализ нуклеотидных последовательностей ГВС1 и ГВС2 (рис. 3) (Torroni et al., 1993). В этих исследованиях впервые было показано, что многим группам мтДНК, определенным с помощью рестрикционного анализа, соответствуют вполне конкретные нуклеотидные мотивы ГВС1, представленные сочетаниями, как правило, нескольких вариантов полиморфизма.

Именно использование комбинированного подхода для анализа изменчивости мтДНК человека, т. е. анализа, направленного на выявление группоспецифических мутаций как в кодирующих участках мтДНК, так и в главной некодирующей области, позволило классифицировать мтДНК в виде монофилетических групп и подгрупп и реконструировать последовательность эволюционных изменений мтДНК (Richards et al., 1998). В достаточно полном виде на сегодняшний день уже классифицированы митохондриальные гаплотипы у населения Западной и Восточной Евразии, Африки, Австралии и Америки (Richards et al., 2000; Bandelt et al., 2003; Kong et al., 2003; Palanichamy et al., 2004; Macaulay et al., 2005; Thangaraj et al., 2005). Надежность классификации зависит от количества имеющейся в распоряжении информации об изменчивости мтДНК и, естественно, в идеале необходима информация о нуклеотидных последовательностях полных митохондриальных геномов, относящихся к разным филогенетическим группам. За последние годы уже секвенировано более 2000 полных митохондриальных геномов индивидуумов различного этнорасового происхождения. Результаты филогенетического анализа полученных данных свидетельствуют о хорошем соответствии филогений мтДНК, реконструированных как на основе данных о полных митохондриальных геномах, так и данных комбинированного анализа мтДНК $(\Pi Д P \Phi + \Gamma B C 1).$

Исследования в области классификации изменчивости мтДНК изначально проводились с использованием филогеографического подхода, поскольку для того, чтобы определить происхождение и пути распространения той или иной филогенетической группы мтДНК, необходим большой популяционный материал из различных регионов мира. Особенно ощутимый вклад филогеографический подход внес в исследования древних миграций, реконструированных на основе данных о полиморфизме мтДНК в современных популяциях. Располагая филогеографическим материалом, можно определить популяцию-источник, откуда происходило заселение изучаемого региона. Такой подход называется анализом «поиска основателя» (founder analysis) (Richards et al., 2000). Использование этого подхода требует анализа филогенетических сетей (медианных сетей (Bandelt et al., 1995)) типов ГВС1 мтДНК и ПДРФ-гаплотипов. Данные о группоспецифических вариантах полиморфизма кодирующих областей мтДНК позволяют

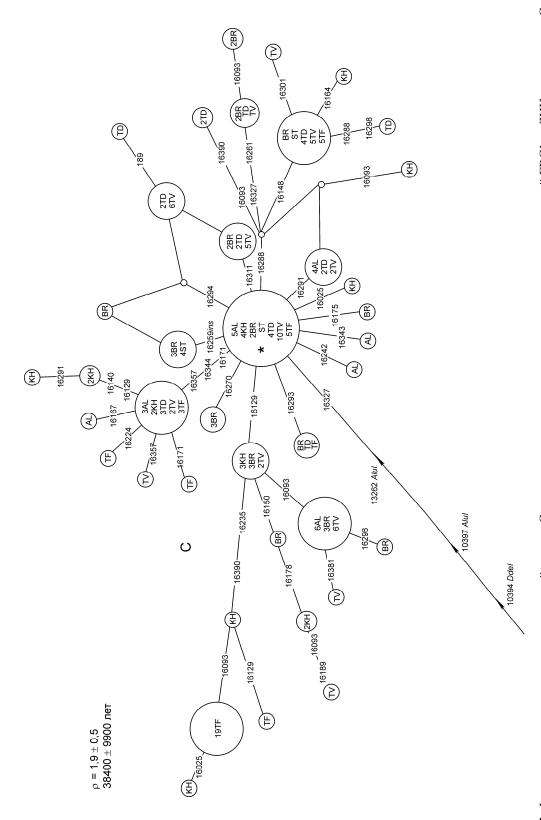
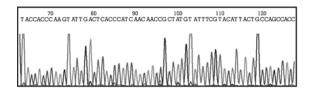


Рис. 2. Филогенетическая сеть митохондриальной группы С, основанная на анализе нуклеотидных последовательностей ГВС1 мтДНК в популяциях Си-На ветвях указаны нуклеотидные замены, в узлах показаны индивидуумы из различных сибирских популяций, характеризующиеся определенными типами мтДНК. Звездочкой отмечена предковая последовательность мгДНК. Для реконструкции использован метод медианных сетей (Bandelt et al., 1995). Для расчета эволюционного возрасбири (по данным работы: Derenko et al., 2003).

та линий мгДНК в пределах группы С использована р-статистика – генетическое расстояние между предковой и всеми производными последовательностями в преде-

лах монофилетического кластера ДНК и скорость накопления мутаций, соответствующая 20180 годам для $\rho = 1$ (Forster *et al.*, 1996).



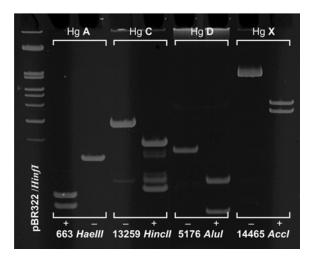


Рис. 3. Схема комбинированного анализа полиморфизма мтДНК, основанная на получении данных об изменчивости нуклеотидных последовательностей ГВС1 и/или 2 и полиморфизме длины рестрикционных фрагментов мтДНК. На рисунке представлен фрагмент электрофореграммы нуклеотидной последовательности ГВС1 мтДНК человека, полученной с применением метода автоматического секвенирования ДНК, и электрофореграмма рестрикционных фрагментов мтДНК в полиакриламидном геле. Указано появление/утрата рестрикционных сайтов, определяющих группы мтДНК (Hg) A, C, D и X, обнаруженные в генофондах коренного населения Сибири.

достаточно надежно определить филогенетическое положение последовательностей ГВС1, высокий уровень изменчивости которых позволяет оценить возраст групп и подгрупп мтДНК. Для определения степени различий между типами мтДНК используется статистика р, оценивающая среднее мутационное расстояние между предковым типом мтДНК и его производными типами, причем предковый тип мтДНК может быть и гипотетическим, т. е. не обнаруженным пока в популяционных исследованиях. Исходя из предположения о том, что формирование генофондов новых популяций связано с переносом частей генетического разнообразия из популяций-основателей, и располагая результатами филогеографического анализа мтДНК, можно определить, откуда и когда происходили миграции, которые привели к формированию генофонда анализируемой популяции. Использование анализа «поиска основателя» для исследования истории заселения Европы показало, что этот тип анализа имеет ряд ограничений, но, тем не менее, в настоящее время является наиболее эффективным средством для изучения истории формирования генофондов популяций.

Использование филогеографического подхода для исследования разнообразия мтДНК в африканских популяциях показало, что генофонд негроидов характеризуется высокой гетерогенностью и представлен типами мтДНК, относящимися преимущественно к макрогруппе L (Salas et al., 2002). Принадлежность типов мтДНК к этой макрогруппе определяется наличием основного ключевого варианта полиморфизма +3592 *Hpa*I. Установлено, что филогенетические кластеры, включающие типы мтДНК, относящиеся к группам L0a, L1b, L2, L3a и L3b, характеризуются веерообразным типом ветвления, что свидетельствует о том, что разнообразие в пределах этих кластеров формировалось во время демографических экспансий, наиболее давние из которых произошли 60-80 тыс. лет назад. Между тем 13 % африканских линий мтДНК очень древние, разнообразные и относятся к изолированной группе L1i (Watson et al., 1997). Эволюционный возраст этой группы составляет 111 тыс. лет. Кроме этого, L1і-последовательности мтДНК наиболее близки к предковой последовательности мтДНК (центральному узлу в медианной сети), на основе которой формировалось все разнообразие митохондриальных линий, наблюдаемых у Homo sapiens. Структура ГВС1 мтДНК «митохондриальной Евы» предположительно имела вид 16129, 16148, 16187, 16189, 16223, 16230, 16278, 16311 и, возможно, 16320 (показаны нуклеотидные отличия от кембриджской последовательности мтДНК), а возраст «митохондриальной Евы», по данным одного из исследований (Watson et al., 1997), составляет 111-148 тыс. лет. Исследованием Чен и др. (Chen et al., 2000) установлено, что наиболее древними в составе L-типов мтДНК являются подгруппы L1a2a и L1b2b. По степени дивергенции более древней является подгруппа L1b2b (71-102 тыс. лет), а затем L1a2a

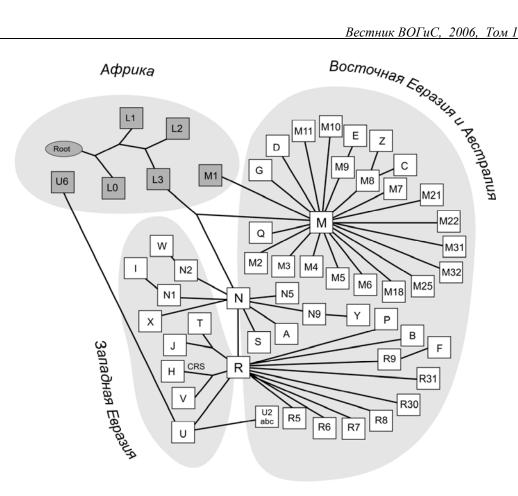


Рис. 4. Филогенетическое дерево мтДНК человека. Показан порядок появления групп и подгрупп мтДНК в процессе эволюции, а также межрегиональная дифференциация популяций человека по распределению групп мтДНК. Группы и подгруппы обозначены буквенной кодировкой согласно классификации мтДНК человека (Watson et al., 1997; Richards et al., 1998, 2000; Palanichamy et al., 2004; Macaulay et al., 2005; Thangaraj et al., 2005).

(41-54 тыс. лет), однако последовательности мтДНК из подгруппы L1a2a наиболее близки по расположению к центральному узлу филогении африканских L-последовательностей мтДНК. Исключительная важность исследования (Watson et al., 1997) состоит еще и в том, что в нем впервые было изучено происхождение евразийских групп мтДНК. Согласно современным представлениям филогения мтДНК человека выглядит следующим образом (рис. 4). В работе Уотсон и др. (Watson et al., 1997) было показано, что все евразийские группы мтДНК, входящие в состав трех макрогрупп M, N и R, происходят из единственной африканской митохондриальной группы L3a. Предковая последовательность ГВС1 мтДНК, т. е. евразийская прародительница, могла иметь вид 16223Т, отличаясь лишь одной мутацией от кембриджской последовательности мтДНК. Предполагается, что формирование разнообразия мтДНК в Евразии на основе этой предковой африканской последовательности мтДНК началось не позже 60 тыс. лет назад. Более сложное происхождение евразийских групп мтДНК следует из работы (Chen et al., 2000), в которой было высказано предположение о том, что наиболее вероятным предком азиатской макрогруппы М является африканская подгруппа L3a, а евразийских макрогрупп R и N - африканская подгруппа L3d.

Спорным является происхождение макрогруппы М, которая распространена преимущественно в восточноазиатских популяциях. Классификация мтДНК в пределах М еще не разработана окончательно, но уже известно, что в ее составе находятся группы C, D, E, G, Z, Q, M2-M11, M13a, M18, M21, М22, М25, М31, М32, М*, распространенные в различных популяциях Азии. У американских индейцев имеется только ограниченный набор М-групп, представленный группами С и D. Наиболее сложна филогения гетерогенной группы (парагруппы) М*, представленной рядом групп мтДНК, распространенных преимущественно в малоизученных популяциях Юго-Восточной Азии и Индийского субконтинента (Metspalu et al., 2004; Macaulay et al., 2005; Thangaraj et al., 2005). Например, исследования последних лет показали, что у аборигенного населения Таиланда сохранились гаплогруппы М21 и M22, дивергенция которых от M-«корневой» последовательности мтДНК произошла 57-63 тыс. лет тому назад (Macaulay et al., 2005).

Типы мтДНК, относящиеся к макрогруппе М, определяются по наличию сочетания рестрикционных вариантов +10394 DdeI, +10397 AluI. Установлено, что в некоторых популяциях Восточной Африки и Юго-Западной Азии распространены типы мтДНК, имеющие указанное выше сочетание М-маркеров, но по структуре нуклеотидных последовательностей ГВС1 мтДНК они отличаются от восточноазиатских М-типов настолько, что время дивергенции между ними составляет не менее 50-60 тыс. лет. Это обстоятельство побудило исследовать возможность независимого появления М-специфической комбинации в африканских мтДНК (Quintana-Murci et al., 1999). Исследование показало, что эта комбинация маркеров не является результатом гомоплазии в Азии и Африке, а свидетельствует скорее о региональной дивергенции предковых М-типов мтДНК. Авторы этого исследования предполагают, что наиболее вероятным представляется сценарий, согласно которому носители предковых М-типов мтДНК мигрировали в Евразию из Восточной Африки (Эфиопия) примерно 60 тыс. лет назад. Таким образом, существование азиатской и африканской разновидностей М-типов мтДНК предполагает африканское происхождение макрогруппы М. Тем не менее этот вопрос остается спорным до сих пор, поскольку исследованиями полиморфизма Ү-хромосомы было показано, что в древности могли быть миграции из Азии обратно в Африку. В таком случае можно предположить азиатское происхождение М-специфической комбинации маркеров и перенос в древности М-типов из Азии в Африку, где они эволюционировали уже независимо. Однако в любом случае, независимо от того, где произошла М-специфическая комбинация маркеров, предок группы М происходит все же из африканской группы L3.

Как видно из рисунка 4, следующий этап дивергенции L3-группы привел к появлению сначала макрогруппы N, а затем R. В распространенности групп и подгрупп типов мтДНК, относящихся к макрогруппе N, имеются некоторые филогеографические закономерности. Известно, что группа А характерна для населения Северной Азии, а максимальных частот она достигает в популяциях эскимосов и чукчей (Torroni et al., 1993). Носители этой группы были в числе первопоселенцев Америки, в популяциях которой частота группы А также достигает высоких значений. Частота группы Y также высока в популяциях коренного населения Северо-Восточной Азии, Сахалина и островов Японии (у коряков, эвенов, ительменов, айнов) (Деренко, Шилдс, 1997; Schurr *et al.*, 1999), однако эта группа не проникла в Америку. Остальные группы из макрогруппы N имеют невысокую региональную распространенность, а максимумы их частот зарегистрированы лишь в отдельных популяциях. Группа W очень редка и ее ареал ограничен Европой, Кавказом и Западной Азией. Частота группы W в региональных группах населения Европы обычно не превышает 3 % (Richards et al., 2000). Ареал и частотное распределение группы Х практически аналогичны W, однако наличие типов мтДНК из группы Х в популяциях американских индейцев Северной Америки (таких, как оджибве, нуу-чах-нулс, сиу, якима, навахо) и доказательство того обстоятельства, что Х-мтДНК появились в генофондах индейцев примерно 20-30 тыс. лет назад (Brown et al., 1998) - все это стимулировало поиск группы X в популяциях Евразии, в результате которого установлено, что эта группа мтДНК входит в состав генофондов некоторых народов Южной Сибири и Средней Азии, а максимальная частота Х-мтДНК (3,5 %) обнаружена у алтайцев (Derenko et al., 2001; Reidla et al., 2003).

В распределении остальных N-групп мтДНК, тоже редких в популяциях Евразии, наблюдаются следующие закономерности:

группы A и N9 (включая Y) распространены в Восточной Евразии - в популяциях Центральной Азии и Южной Сибири (Kivisild et al., 2002; Derenko et al., 2003); группа N1b имеет преимущественно южноевропейское распространение, в то время как для N1a характерен более широкий ареал: N1а-последовательности мтДНК присутствуют в генофондах алтайцев и хакасов (Derenko et al., 2003). Группа I обнаружена с низкими частотами (1,5–2 %) во многих популяциях Европы, Западной Азии и даже Сибири, а максимальные ее частоты (выше 5 %) отмечаются в популяциях Средиземноморья (Richards et al., 2000; Derenko et al., 2003). Исследования популяций Индийского субконтинента показали присутствие у населения этого региона автохтонных групп N1a и N5 (Palanichamy et al., 2004). У населения Океании обнаружены автохтонные группы О и S (Ingman et al., 2000), у населения Малайзии - N21 и N22 (Macaulay et al., 2005).

Происхождение следующей макрогруппы R связано с дальнейшей эволюцией N-последовательностей мтДНК (рис. 4). Отличительной особенностью всех R-последовательностей является наличие варианта 16223С в ГВС1 и варианта +12705 *Мbo*I в кодирующей области мтДНК (Macaulay et al., 1999). Разнообразие макрогруппы R чрезвычайно высоко. В ее составе находятся группы B, P, R1, R2, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R21, R30, R31, U, HV и ТЈ, каждая из которых характеризуется собственной субструктурой. Особенно актуальным является создание классификации подгрупп в составе группы Н, на долю которой приходится до 50 % разнообразия мтДНК в популяциях Европы (Finnila et al., 2001; Achilli et al., 2004; Loogvali et al., 2004).

Наиболее высокие частоты R-групп (более 10 %) характерны для населения Индийского субконтинента. В этом регионе обнаружено высокое разнообразие таких кластеров мтДНК – R5, R6, R7, R8, R30 и R31 (Metspalu *et al.*, 2004; Palanichamy *et al.*, 2004). В Восточной Азии наиболее распространенными являются группы R9, R10, R11 и R21 (Kong *et al.*, 2003; Macaulay *et al.*, 2005). В популяциях Кавказа наиболее распространена (до 4 %) группа R1 (Macaulay *et al.*, 1999). В Европе частота R-групп крайне низка (не более 2 %). Интерес к подобным типам мтДНК обусловлен, прежде всего, их

близостью к центральному узлу R, от которого, собственно, происходят основные западноевразийские группы мтДНК. Из узла R происходят также две группы мтДНК, имеющие исключительно восточноазиатское распространение, это группы B и R9.

Маркером группы В является делеция длиной 9 п.н. в участке некодирующей ДНК между генами COII и тРНК(Lys). Однако для этого участка характерна выраженная нестабильность, что проявляется в виде делеционно-инсерционного полиморфизма. Установлено, что делеция размером 9 п.н. независимо произошла в типах мтДНК, относящихся к различным группам мтДНК у негроидов и европеоидов. Азиатская группа В не характеризуется единственным нуклеотидным мотивом в ГВС1 и представлена несколькими подгруппами - В2, В4, В5 (Bandelt et al., 2003). Группа В относится к числу генетических маркеров, информативных для изучения древних миграционных процессов в Южной Пацифике, Азии и Америке. Максимальная частота группы В наблюдается в Юго-Восточной Азии и на островах Южной Пацифики, где в островных популяциях часто наблюдается фиксация этой группы (Hertzberg et al., 1989).

Группа F распространена, как и группа В в азиатских популяциях, однако картина ее распределения более сложная. В последних исследованиях (Kong et al., 2003) установлено, что группа F входит в состав кластера R9. Ранее считалось, что наиболее высокие частоты группы F (более 20 %) характерны для популяций Восточной и Юго-Восточной Азии (Torroni et al., 1994), однако исследования сибирских популяций показали существование второго максимума частот (от 20 до 40 %) в таких популяциях, как хакасы и шорцы (Derenko et al., 2003). Кроме этого, в популяциях Центральной Азии и Южной Сибири распространена сестринская по отношению к F группа R9b (Kong et al., 2003). Это свидетельствует о возможности того, что в этом регионе Азии происходил один из этапов формирования группы F – по меньшей мере, ее подгруппы F1. Между тем высокая частота группы R9b у автохтонного населения Малайзии указывает на то, что разделение «сестринских» групп – F и R9b – произошло в Юго-Восточной Азии (Маcaulay *et al.*, 2005). Отделение ветви R9b от R9-корня произошло примерно 53 тыс. лет назад (Macaulay *et al.*, 2005).

Из древних представителей макрогруппы R, имеющих евразийское распространение, наиболее интересна группа U, характеризующаяся разветвленной системой подгрупп. Частота группы U одинаково высока (20–25 %) в популяциях Западной Евразии и Индии (Richards et al., 2000; Metspalu et al., 2004; Quintana-Murci et al., 2004). С более низкой частотой (до 10 %) она распространена и в сибирских популяциях, в генофондах которых группа U является основным европеоидным компонентом (Derenko et al., 2003). Тем не менее анализ показывает, что группа U в популяциях различных регионов Евразии представлена различными подгруппами; характер их распределения достаточно сложен и поэтому для того чтобы понять, как происходила диверсификация мтДНК в пределах группы U, требуются дальнейшие филогеографические исследования. На данный момент очень важными являются данные о том, что у населения Индийского субконтинента группа U2 представлена системой подгрупп U2i (U2a, U2b, U2c), родственной по отношению к европейской системе подгрупп U2e (U2d и U2e) (Kivisild et al., 1999; Palanichamy et al., 2004). Время дивергенции между U2i и U2e составляет 50-53 тыс. лет, что свидетельствует о том, что группа U2 была в числе немногих групп мтДНК, носители которых первыми заселяли Азию (Kivisild et al., 1999; Palanichamy et al., 2004).

Филогеография других групп мтДНК представляется более простой. Ареалы групп Н, V, J и T практически совпадают и включают популяции Европы, Западной Азии и Северо-Восточной Африки (Richards et al., 2000). Из указанных групп лишь группа V имеет европейское происхождение (Torroni et al., 1998), а происхождение других групп, вероятнее всего, связано с древними популяциями Анатолии и Ближнего Востока. Группы Н и J интересны в том плане, что они наряду с группой U представляют европеоидный компонент генофондов южносибирских и среднеазиатских народов. Предшественником групп H и V является узел HV, от которого произошли несколько подгрупп группы HV* (Масаиlay et al., 1999). Исследования показали, что максимальные частоты HV* наблюдаются в популяциях Анатолии, Ближнего Востока и Кавказа (Tambets et al., 2000). В свою очередь, предшественником групп HV является узел pre-HV, от которого произошла одна из групп (pre-HV)1, наблюдаемая с наиболее высокими частотами (более 5 %) в популяциях Ближнего Востока и Египта (Macaulay et al., 1999; Richards et al., 2000).

Результаты филогеографического анализа распределения групп мтДНК в популяциях мира показывают, что наиболее вероятным сценарием заселения Евразии из Африки является классическая «двухволновая» модель, основанная первоначально на данных иммунобиохимического полиморфизма (Cavalli-Sforza, Feldman, 2003). Согласно этой модели предполагается, что обе волны миграций произошли в эпоху позднего плейстоцена (50-65 тыс. лет назад) и были направлены из Восточной Африки в Евразию. В соответствии с этим сценарием «южная» волна из Африки по побережью Индийского океана привнесла на Индийский субконтинент и далее в Азию группы М и N (включая R). Об этом свидетельствуют следующие факты: 1) в популяциях Индии и Австралайзии наблюдается высокое разнообразие регионально-специфических групп мтДНК в пределах макрогрупп М, N и R, 2) в восточноазиатских популяциях широко распространены группы мтДНК, относящиеся ко всем трем макрогруппам – M, N и R. Сценарий «южной» волны был подтвержден недавно исследованиями разнообразия мтДНК в популяциях аборигенного населения Юго-Восточной Азии («реликтовых» популяций Малайзии), которые показали, что заселение Азии произошло вследствие одной волны миграций из Африки вдоль южного побережья Азии, через Индию в направлении Австралайзии примерно 65 тыс. лет тому назад (Macaulay et al., 2005).

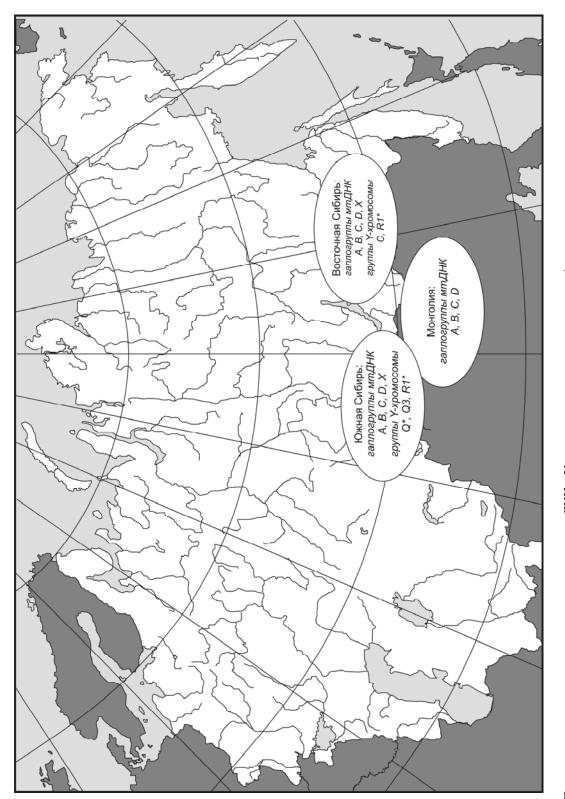
Предполагается, что «северная» волна (которая, возможно, была одним из ранних ответвлений «южной» волны (Palanichamy *et al.*, 2004; Macaulay *et al.*, 2005)) была направлена из Восточной Африки в Анатолию и привнесла туда предковые варианты макрогрупп N и R. Среди R-типов мтДНК пер-

вой выделилась группа U, которая распространилась далее из Анатолии в Европу и Индию. Результаты филогеографического анализа позволяют предположить, что вместе с «северной» волной продвигались и предковые типы мтДНК из макрогруппы N, давшие начало в Анатолии и на Ближнем Востоке группам N1, N2 (включая W) и X. Эволюция групп HV и TJ, по-видимому, тоже связана с популяциями Анатолии и Ближнего Востока (Kivisild et al., 2000; Palanichamy et al., 2004). Современные данные о географическом распределении групп мтДНК в популяциях мира позволяют считать, что первоначальное заселение Центральной Азии и прилегающих территорий Сибири сопровождалось взаимодействием популяций, представляющих обе волны - и «южную» и «северную». Высокое разнообразие некоторых групп мтДНК (например, С, D и G) в популяциях юга Сибири позволяет считать, что на этих территориях располагался один из вторичных очагов диверсификации мтДНК. Оценки возраста этих групп мтДНК в Южной Сибири дали следующие значения: 38400 ± 9900 лет для группы C, 37500 ± 6700 лет для группы D, 27600 ± 12400 лет для группы G2 (Derenko et al., 2003). Более того, присутствие у населения Южной Сибири пяти групп мтДНК (А, В, С, D и X), описывающих все разнообразие митохондриального генофонда аборигенов Америки, позволяет считать, что территории Южной Сибири были эпицентром, откуда различные группы мтДНК начали свое распространение в Америку (рис. 5) (Derenko et al., 2001; 2003).

Недавние исследования распределения вариантов высокополиморфной системы гена дистрофина (участок, длиной 8 т.п.н., фланкирующий экзон 44 гена *Dys44* на Xp21) в популяциях человека подтвердили гипотезу о заселении Евразии из Африки двумя волнами, а также свидетельствуют о том, что заселение Америки стало естественным продолжением «северного» трансазиатского миграционного пути (Labuda *et al.*, 2001). Оказалось, что сразу несколько маркеров «северной» волны – семейства гаплотипов B001, B003 и B006 – объединяют популяции Европы, Северной Азии и Америки, в то время как популяции Юго-

Восточной Азии в большей степени сходны с популяциями Африки, Индонезии и Новой Гвинеи. Эти данные в совокупности с результатами филогеографического анализа распределения маркеров мтДНК позволяют предположить, что Северная Азия и Америка заселялись популяциями смешанного происхождения, сформировавшимися в результате слияния двух миграционных волн — «южной» и «северной», произошедшего на юге Сибири.

Результаты филогеографического анализа мтДНК в популяциях человека интересны и в отношении исследования проблемы расогенеза. Антропологическая концепция расы была поставлена под сомнение еще в 1970-е гг., когда исследованиями изменчивости групп крови и белковых локусов было показано, что 85 % генетического разнообразия у человека наблюдается в пределах популяций, а на различия между популяциями в пределах расы и на межрасовые различия приходится всего по 7,5 % (Левонтин, 1978). В недавних исследованиях установлено, что на различия между тремя континентальными группами (негроидами, монголоидами и европеоидами) приходится 10,4 % изменчивости в случае полиморфизма STR-локусов яДНК, 13,2 % – при исследовании рестрикционного полиморфизма локусов яДНК, 17.4 % – при исследовании изменчивости Alu-повторов яДНК и 23,5 % – при исследовании изменчивости главной некодирующей области мтДНК (Jorde et al., 2000). Таким образом, данные об изменчивости мтДНК указывают на довольно существенные межрасовые различия. Между тем, если рассмотреть результаты филогеографического распределения групп мтДНК, то ситуация окажется довольно интересной (таблица). Как видно, у европеоидов и монголоидов наблюдаются различные комбинации групп мтДНК, однако все они принадлежат к трем макрогруппам – R, N и М. Америнды характеризуются редуцированным набором групп мтДНК по отношению к монголоидам. Негроиды в генетическом отношении обособлены, поскольку их генофонд представлен преимущественно (до 100 %) группами мтДНК из макрогруппы L, которая дала начало евразийским макрогруппам. Учитывая порядок расположения макрогрупп и групп



Отмечены области Сибири и Центральной Азии, генофонды населения которых характеризуются наиболее высокими частотами вариантов ДНК, предковых по отношению **Рис. 5.** Предполагаемые азиатские источники для групп мтДНК и У-хромосомы коренного населения Америки. к американским.

Таблица
Распределение групп мтДНК в расовых
группах человека

Paca	Группы мтДНК	Макрогруп- пы мтДНК
Европеоидная	HV, JT, U, R*	R
	N1, N2, N5, X,	N
	M1, M*	M
Монголоидная	B, R9, R**	R
	A, N9	N
	C, D, E, G, Z, M**	M
Американоидная	В	R
	A, X	N
	C, D	M
Австралоидная	P	R
	O, S	N
	Q	M
	U	R
Негроидная	M1	M
•	L0-L6	L

Примечание. * Группы мтДНК различаются на уровне подгрупп.

мтДНК в филогенетической сети (рис. 4), можно убедиться в том, что в генофондах европеоидов и монголоидов присутствуют группы мтДНК, произошедшие от макрогрупп различной древности — более молодые R-производные, более древние N- и М-производные. Это свидетельствует о том, что антропологические различия между европеоидами и монголоидами (т. е. расоспецифические комбинации групп мтДНК) начали формироваться уже после завершения этапа дифференциации мтДНК на макрогруппы, т. е. 60–80 тыс. лет назад. Таким образом, следует заключить, что в расогенезе евразийцев участвовали, как минимум, три общих предка.

Исследования изменчивости мтДНК уже к настоящему времени позволили существенно прояснить многие эпизоды происхождения человека и распространения его популяций на протяжении последних 100 тысячелетий. Тем не менее многое остается неясным и поэтому следует надеяться, что потенциал, заложенный в разнообразии митохондриального генома человека, будет раскрыт полностью в скором времени.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаменталь-

ных исследований (гранты 03-04-48162 и 04-04-48746) и программы фундаментальных исследований Российской академии наук «Динамика генофондов растений, животных и человека».

Литература

Деренко М.В., Шилдс Дж.Ф. Разнообразие нуклеотидных последовательностей митохондриальной ДНК в трех группах коренного населения Северной Азии // Молекуляр. биология. 1997. Т. 31. № 5. С. 784–789.

Левонтин Р. Генетические основы эволюции. М.: Мир, 1978. 351 с.

Achilli A., Rengo C., Magri C. *et al.* The molecular dissection of mtDNA haplogroup H confirms that the Franco-Cantabrian glacial refuge was a major source for the European gene pool // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 75. № 5. P. 910–918.

Anderson S., Bankier A.T., Barrel B.G. *et al.* Sequence and organization of the human mitochondrial genome // Nature. 1981. V. 290. № 5806. P. 457–465.

Aquadro C.F., Greenberg B.D. Human mitochondrial DNA variation and evolution: analysis of nucleotide sequences from seven individuals // Genetics. 1983. V. 103. № 2. P. 287–312.

Arnason U., Gullberg A., Janke A., Xu X. Pattern and timing of evolutionary divergences among hominoids based on analyses of complete mtDNAs // J. Mol. Evol. 1996. V. 43. № 12. P. 650–661.

Avise J.C. Gene tree and organismal histories: a phylogenetic approach to population biology // Evolution. 1989. V. 43. P. 1192–1208.

Avise J.C., Arnold J., Ball R.M. *et al.* Intraspecific phylogeography: the mitochondrial DNA bridge between population genetics and systematics // Ann. Rev. Ecol. Syst. 1987. V. 18. P. 489–522.

Avise J.C., Giblin-Davidson G., Laerm J. *et al.* Mitochondrial DNA clones and matriarchal phylogeny within and among geographic populations of the pocket gopher, *Geomys pinetis* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1979. V. 76. № 12. P. 6694–6698.

Bandelt H.-J., Forster P., Sykes B.C., Richards M.B. Mitochondrial portraits of human populations using median networks // Genetics. 1995. V. 141. № 2. P. 743–753.

Bandelt H.-J., Herrnstadt C., Yao Y.-G. *et al.* Identification of Native American founder mtDNAs through the analysis of complete mtDNA sequences: some caveats // Ann. Hum. Genet. 2003. V. 67. Pt. 3. P. 512–524.

Brown W.M., George M. Jr., Wilson A.C. Rapid evolution of animal mitochondrial DNA // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1979. V. 76. № 4. P. 1967–1971.

- Cann R.L., Stoneking M., Wilson A.C. Mitochondrial DNA and human evolution // Nature. 1987. V. 325. № 1. P. 31–36.
- Cavalli-Sforza L.L., Feldman M.W. The application of molecular genetic approaches to the study of human evolution // Nat. Genet. 2003. V. 33 (Suppl.). P. 266–275.
- Chen Y.-C., Olckers A., Schurr T.G. *et al.* mtDNA variation in the South African Kung and Khwe and their genetic relationships to other African populations // Am. J. Hum. Genet. 2000. V. 66. № 4. P. 1362–1383.
- Denaro M., Blanc H., Johnson M.J. *et al.* Ethnic variation in HpaI endonuclease cleavage patterns of human mitochondrial DNA // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1981. V. 78. № 9. P. 5768–5772.
- Derenko M.V., Grzybowski T., Malyarchuk B.A. *et al.* The presence of mitochondrial haplogroup X in Altaians from South Siberia // Am. J. Hum. Genet. 2001. V. 69. № 1. P. 237–241.
- Derenko M.V., Grzybowski T., Malyarchuk B.A. *et al.*Diversity of mitochondrial DNA lineages in South Siberia // Ann. Hum. Genet. 2003. V. 67. Pt. 5. P. 391–411.
- Finnila S., Lehtonen M.S., Majamaa K. Phylogenetic network for European mtDNA // Am. J. Hum. Genet. 2001. V. 68. № 6. P. 1475–1484.
- Forster P., Harding R., Torroni A., Bandelt H.J. Origin and evolution of Native American mtDNA variation: a reappraisal // Am. J. Hum. Genet. 1996. V. 59. № 4. P. 935–945.
- Hertzberg M., Mickleson K.N.P., Serjeantson S.W. *et al.*An Asian-specific 9-bp deletion of mitochondrial DNA is frequently found in Polynesians // Am. J. Hum. Genet. 1989. V. 44. № 3. P. 504–510.
- Ingman M., Kaessmann H., Paabo S., Gyllensten U. Mitochondrial genome variation and the origin of modern humans // Nature. 2000. V. 408. № 6813. P. 708–713.
- Johnson M.J., Wallace D.C., Ferris S.D. *et al.* Radiation of human mitochondrial DNA types analyzed by restriction endonuclease cleavage patterns // J. Mol. Evol. 1983. V. 19. № 3/4. P. 255–271.
- Jorde L.B., Watkins W.S., Bamshad M.J. *et al.* The distribution of human genetic diversity: a comparison of mitochondrial, autosomal, and Y-chromosome data // Am. J. Hum. Genet. 2000. V. 66. № 3. P. 979–988.
- Kivisild T., Bamshad M.J., Kaldma K. *et al.* Deep common ancestry of Indian and western-Eurasian mtDNA lineages // Curr. Biol. 1999. V. 9. № 11. P. 1331–1334.
- Kivisild T., Papiha S.S., Rootsi S. *et al.* An Indian ancestry: a key for understanding human diversity in Europe and beyond // Archaeogenetics: DNA and the Population Prehistory of Europe / Eds C. Renfrew, K. Boyle. Cambridge: McDon-

- ald Institute for Archaeological Research, 2000. P. 267–275.
- Kivisild T., Tolk H.-V., Parik J. *et al.* The emerging limbs and twigs of the East Asian mtDNA tree // Mol. Biol. Evol. 2002. V. 19. № 10. P. 1737–1751.
- Kong Q.-P., Yao Y.-G., Sun C. *et al.* Phylogeny of East Asian mitochondrial DNA lineages inferred from complete sequences // Am. J. Hum. Genet. 2003. V. 73. № 4. P. 671–676.
- Labuda D., Zietkiewicz E., Yotova V. *et al.* Out of Africa expansion does not represent a random sampling of Sub-Saharan lineages // Am. J. Hum. Genet. 2001. V. 69 (Suppl.). № 4. P. 180.
- Loogväli E.-L., Roostalu U., Malyarchuk B.A. *et al.* Disuniting uniformity: a pied cladistic canvas of mtDNA haplogroup H in Eurasia // Mol. Biol. Evol. 2004. V. 21. № 11. P. 2012–2021.
- Macaulay V., Hill C., Achilli A. *et al.* Single, rapid coastal settlement of Asia revealed by analysis of complete mitochondrial genomes // Science. 2005. V. 308. № 5. P. 1034–1036.
- Macaulay V., Richards M., Hickey E. *et al.* The emerging tree of West Eurasian mtDNAs: a synthesis of control-region sequences and RFLPs // Am. J. Hum. Genet. 1999. V. 64. № 2. P. 232–249.
- Metspalu M., Kivisild T., Metspalu E. *et al.* Most of the extant mtDNA boundaries in south and southwest Asia were likely shaped during the initial settlement of Eurasia by anatomically modern humans // BMC Genet. 2004. V. 31. P. 26.
- Minshu Y., Xinfang Q., Jinglum X. *et al.* Mitochondrial DNA polymorphism in Chinese // Sci. Sinica (Ser. B). 1988. V. 31. № 7. P. 860–872.
- Paabo S. Ancient DNA: Extraction, characterization, molecular cloning, and enzymatic amplification // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1989. V. 86. № 6. P. 1939–1943.
- Palanichamy M.G., Sun C., Agrawal S. *et al.* Phylogeny of mitochondrial DNA macrohaplogroup N in India, based on complete sequencing: Implications for the peopling of South Asia // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 75. № 5. P. 966–978.
- Quintana-Murci L., Chaix R., Wells R.S. *et al.* Where West meets East: the complex mtDNA landscape of the southwest and central Asian corridor // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 74. № 4. P. 827–845.
- Quintana-Murci L., Semino O., Bandelt H.-J. *et al.* Genetic evidence for an early exit of Homo sapiens sapiens from Africa through eastern Africa // Nat. Genet. 1999. V. 23. № 4. P. 437–441.
- Reidla M., Kivisild T., Metspalu E. *et al.* Origin and diffusion of mtDNA haplogroup X // Am. J. Hum. Genet. 2003. V. 73. № 5. P. 1178–1190.
- Richards M.B., Macaulay V.A., Bandelt H.-J., Sykes B.C. Phylogeography of mitochondrial DNA in western Europe // Ann. Hum. Genet.

- 1998. V. 62. Pt. 3. P. 241-260.
- Richards M., Macaulay V., Hickey E. *et al.* Tracing European founder lineages in the Near Eastern mtDNA pool // Am. J. Hum. Genet. 2000. V. 67. № 11. P. 1251–1276.
- Salas A., Richards M., De la Fe T. *et al.* The making of the African mtDNA landscape // Am. J. Hum. Genet. 2002. V. 71. № . P. 1082–1111.
- Schurr T.G., Sukernik R.I., Starikovskaya E.B., Wallace D.C. Mitochondrial DNA variation in Koryaks and Itel'men: Population replacement in the Okhotsk Sea Bering Sea region during the Neolithic // Amer. J. Phys. Anthropol. 1999. V. 108. № 1. P. 1–39.
- Serre D., Langaney A., Chech M. *et al.* No evidence of Neandertal mtDNA contribution to early modern humans // PLoS Biol. 2004. V. 2. № 3. P. 313–317.
- Tambets K., Kivisild T., Metspalu E. *et al.* The topology of the maternal lineages of the Anatolian and Trans-Caucasus populations and the peopling of Europe: some preliminary considerations // Archaeogenetics: DNA and the Population Prehistory of Europe / Eds C. Renfrew, K. Boyle. Cambridge: McDonald Institute for Archaeological

- Research, 2000. P. 219-235.
- Thangaraj K., Chaubey G., Kivisild T. *et al.* Reconstructing the origin of Andaman Islanders // Science. 2005. V. 308. P. 996.
- Torroni A., Bandelt H-J., D'Urbano L. *et al.* MtDNA analysis reveals a major Late Paleolithic population expansion from Southwestern to Northeastern Europe // Am. J. Hum. Genet. 1998. V. 62. № 5. P. 1137–1152.
- Torroni A., Miller J.A., Moore L.G. *et al.* Mitochondrial DNA analysis in Tibet. Implication for the origin of the Tibetian population and its adaptation to high altitude // Amer. J. Phys. Anthropol. 1994. V. 55. № 4. P. 760–776.
- Torroni A., Sukernik R.I., Schurr T.G. *et al.* Asian affinities and continental radiation of the four founding native American mtDNAs // Am. J. Hum. Genet. 1993. V. 53. № 3. P. 563–590.
- Wallace D.C. Mitochondrial DNA variation in human evolution, degenerative disease and aging // Am. J. Hum. Genet. 1995. V. 57. № 2. P. 201–223.
- Watson E., Forster P., Richards M., Bandelt H-J. Mitochondrial footprints of human expansions in Africa // Am. J. Hum. Genet. 1997. V. 61. № 4. P. 691–704.

PHYLOGEOGRAPHIC ASPECTS OF HUMAN MITOCHONDRIAL GENOME VARIABILITY

B.A. Malyarchuk, M.V. Derenko

Institute of Biological Problems of the North, Far-East Division, Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia, e-mail: malyar@ibpn.ru, mderenko@mail.ru

Summary

Based on mitochondrial DNA (mtDNA) variability data in human populations, the modern trends in the problem of human origin and ethnoracial groups formation are considered. A major attention is paid to the development of the phylogeographic approach in human mitochondrial genomics. Based on results of the phylogeographic analysis of the mtDNA haplogroups distribution in modern human populations, the examples of reconstruction of the ancient genetic history episodes in populations of Eurasia and America are quoted.

ЭВОЛЮЦИЯ И ФИЛОГЕОГРАФИЯ ЛИНИЙ Y-XPOMOCOMЫ ЧЕЛОВЕКА

В.А. Степанов, В.Н. Харьков, В.П. Пузырев

ГУ НИИ медицинской генетики Томского научного центра Сибирского отделения РАМН, Томск, Россия, e-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru

В статье дан обзор современных представлений о структуре, эволюции и генетическом разнообразии Y-хромосомы человека. Обсуждаются гипотезы происхождения современного человека в свете данных по эволюции линий Y-хромосомы. Подробно анализируется филогеография гаплогрупп Y-хромосомы в современных популяциях в контексте реконструкции процессов расселения человека. Приведен обзор данных по генетическому разнообразию Y-хромосомы в Северной Евразии.

Введение

Ү-хромосома – самая загадочная и парадоксальная в нашем геноме. В отличие от других хромосом она не рекомбинирует в ходе мейоза, может очень сильно различаться по размерам у нормальных мужчин, содержит меньше всего генов и без нее успешно обходится половина человечества. Секвенирование генома человека приоткрыло завесу над многими загадками У-хромосомы, однако до сих пор мы далеки от исчерпывающих представлений о ее эволюции, структуре и генетическом разнообразии. В то же время сама У-хромосома человека стала в последнее время одним из наиболее продуктивных инструментов в руках популяционных генетиков, эволюционных биологов и антропологов. Изучение вариабельности Ү-хромосомы в современных популяциях, эволюции ее линий и их географического распределения позволило прояснить проблемы происхождения и расселения анатомически современного человека, реконструировать некоторые пути древних миграций, описать структуру и происхождение генетического разнообразия в различных регионах мира. Обзору этих данных и посвящена настоящая статья.

Структура и генетические свойства **Y-хромосомы**

Y-хромосома – самая маленькая в геноме человека (она занимает лишь около 1,6 % га-

плоидного генома) - имеет размер около 51 Мb, 23 из которых приходятся на эухроматиновые домены, а остальное - на гетерохроматиновый блок в дистальном участке длинного плеча, который может сильно варьировать по размеру у разных индивидов (International Human Genome Sequensing Consortium, 2001; Tilford et al., 2001) (рис. 1). Основная биологическая функция У-хромосомы - определение пола, которую она выполняет посредством действия лишь одного гена – SRY (sexdetermining region Y) (Sinclair et al., 1990), функцией которого является регуляция транскрипции генов, отвечающих за развитие семенников. Долгое время господствовало представление о «бедности» Y-хромосомы генами и генетическими маркерами, кроме SRY на Ү-хромосоме было локализовано лишь несколько генов, участвующих в сперматогенезе (Tiepolo, Zuffardi, 1976). Однако в последние годы было открыто большое число сцепленных с Ү-хромосомой генов, многие из которых участвуют в фундаментальных клеточных процессах. Сейчас на У-хромосоме известна локализация 156 транскрипционно активных единиц. 78 из них являются белок-кодирующими генами, большая часть которых (60) множественные копии 9 семейств. Остальные 18 генов представлены только одной копией (Skaletsky et al., 2003). Таким образом, 18 уникальных и 9 многокопийных генов составляют 27 функциональных активных единиц (рис. 1),

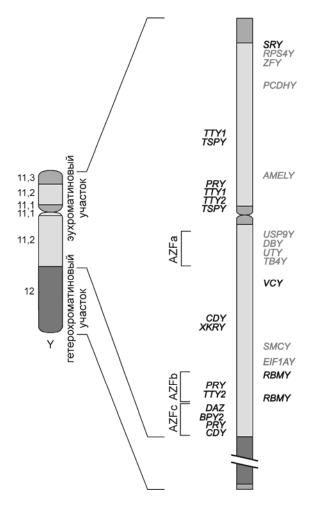


Рис. 1. Структура и гены Y-хромосомы (по Lahn *et al.*, 2001).

Эухроматиновые участки показаны светло-серым, гетерохроматиновые блоки — темно-серым. Показана локализация 27 функционально активных единиц, включая уникальные гены и блоки многокопийных генов. Гены, показанные слева, не имеют Х-хромосомных гомологов. Для генов, показанных справа, обнаружены гомологи на Х-хромосоме. Гены, названия которых даны черным, экспрессируются исключительно в семенниках. Гены, показанные серым, экспрессируются либо в других специфических тканях (АМЕLY и РСDНУ), либо во всех типах тканей (все остальные гены). Показаны также три региона факторов азооспермии (АZFa, b и с, часто делетированные у бесплодных мужчин).

включая гены транскрипционных и трансляционных факторов, РНК-связывающих белков, белковых компонентов хроматина, ферментов (Arnemann *et al.*, 1987; Fisher *et al.*, 1990; Ma *et al.*, 1993; Lahn, Page, 1997, 1999, 2000; Jobling, Tyler-Smith, 2000, 2003; Lahn *et al.*, 2001). Многие гены Y-хромосомы имеют гомологи на X-хромосоме.

По спектру экспрессии гены Ү-хромосом делятся на три группы. Значительная часть, включая SRY, экспрессируются только в семенниках. Большая часть этих генов многокопийны и специфичны для У-хромосомы. Восемь однокопийных генов: ZFY (белок цинковых пальцев Y), RPS4Y (рибосомальный белок S4 Y), *EIF1AY* (фактор инициации трансляции 1A Y), *USP9Y* (убиквитин-специфичная протеаза 9 Y) и др. - характеризуются очень широким спектром экспрессии. Все они имеют Х-хромосомные гомологи и являются, вероятно, универсальными транскрипционными и трансляционными факторами. Третья группа включает лишь два гена – АМЕLУ (амелогенин Ү) и РСОНУ (протокадхерин Ү), которые имеют специфический спектр экспрессии и транслируются только в тканях зубов и головного мозга соответственно (Lahn, Page, 1999; Lahn et al., 2001).

Функцией по детерминации пола определяются и основные генетические особенности У-хромосомы – гаплоидность и наследование по отцовской линии. У-хромосома за исключением двух небольших псевдоаутосомных районов (PAR) на дистальных концах обоих плеч не вступает в кроссинговер во время мейоза и не участвует в рекомбинации. Генетическая вариабельность нерекомбинантной Y-хромосомы (NRY) определяется только мутационным процессом. Это значит, что отцовские линии представляют собой последовательную «запись» мутационных событий в продолжительном ряду поколений, что позволяет точно реконструировать молекулярную эволюцию мужского генного пула человечества. В этом смысле У-хромосомные линии являются аналогом линий мтДНК, прослеживаемых по материнской линии. Но в отличие от мтДНК, размер которой лишь чуть больше 16 т.п.н. и где преобладают точечные мутации, Ү-хромосома является хранилищем самого разнообразного полиморфизма, что делает ее потенциально гораздо более информативной.

Указанные выше особенности Y-хромосомы, полезные с точки зрения эволюционных исследований, имеют и обратную сторону. Y-хромосома, являясь по сути одним локусом, подвергается отбору как единое целое. Тем самым даже нейтральные сами по себе генетические маркеры, применяемые для филогенетических реконструкций, находятся под прессом селекции, если он действует на другой функционально значимый маркер или локус в NRY. В случае позитивной селекции (преимущества в приспособленности новой мутации) нельзя исключить ее полной фиксации, которая сотрет все предыдущие «записи», поскольку иные гаплотипы будут элиминированы из популяции отбором. Большая часть мутаций снижает приспособленность и подвергается негативной селекции, крайний случай которой – полная элиминация мутантного варианта - можно проиллюстрировать примером азооспермии. По оценкам Skakkabaek et al. (1994) из общей частоты мужского бесплодия в популяции (7,5 %) около четверти случаев приходится на долю мутаций в У-сцепленных генах факторов азооспермии (AZF).

Поскольку эффективная численность пула Ү-хромосом в 4 раза меньше, чем для аутосом и в 3 раза меньше, чем для Х-хромосомы (при соотношении полов в популяции 1:1 на каждую передающуюся в следующее поколение Ү-хромосому приходится 3 Х-хромосомы и 4 копии каждой из аутосом), У-хромосома в гораздо большей степени, чем другие генетические маркеры подвержена эффектам дрейфа и, как следствие, характеризуется большей степенью географической кластеризации ее вариантов. Географическая структурированность мужского генного пула еще в большей степени усиливается за счет социальных особенностей человека: для большинства традиционных и современных обществ (более 70 % по данным атласа Мердока (Murdock, 1967)) характерна патрилокальность - большая миграционная активность женщин по сравнению с мужчинами. В случае, если брак заключается между мужчиной и женщиной из разных селений, как правило, женщина переезжает на место жительства мужа, а не наоборот. Вследствие этого уровень генетической дифференциации популяций человека по линиям Үхромосомы значительно выше, чем по другим системам генетических маркеров. Так, например, коэффициент генетической дифференциации населения Северной Евразии по гаплогруппам У-хромосомы (24 %) существенно превышает таковой для аутосомных Alu-повторов (8,5 %), аутосомных микросателлитов (2,5 %) и мтДНК (2 %) (Степанов, 2002, 2003).

Эволюция У-хромосомы

Считается, что Y- и X-хромосомы млекопитающих произошли от общей предковой гомологичной пары аутосом, существовавшей около 300 млн лет назад (Lahn, Page, 1999). Современная Y-хромосома не имеет пары, поэтому до недавнего времени предполагалось, что она постепенно деградирует за счет потери генетического материала. Однако анализ последовательности Y-хромосомы, выявленной в ходе секвенирования генома человека, показал, что 25% всего эухроматина Y-хромосомы представлено восемью палиндромными участками, за счет которых Y-хромосома может противостоять деградации и потере генов (Skaletsky, 2003).

Формирование мужской половой хромосомы было длинным и поэтапным процессом, включавшим постепенную элиминацию генов, имевшихся на предковой аутосоме, накопление новых генов, привнесенных из аутосом и X-хромосомы, а также увеличение копийности некоторых генов путем их амплификации (Раде, 2004). Некоторые части генетического материала Y-хромосомы имеют недавнее происхождение за счет крупных вставок новой ДНК и делеций старого материала. Так, длиные диспергированные элементы (LINE) Y-хромосомы эволюционно гораздо моложе своих аутосомных копий (International Human Genome, 2001).

При сравнении различий, накопившихся в NRY, были выделены пять участков с резко различающимся количеством изменений. Участок, ближайший к гену SRY, утратил способность к рекомбинации раньше всего, примерно 290-350 млн лет назад, вскоре после того, как появились первые млекопитающие. Далее этот процесс происходил в несколько этапов: около 230–300, 130–170, 80–130 и 30–50 млн лет назад новые блоки ДНК Ү-хромосомы были исключены из процесса рекомбинации. Кроме того, примерно 80-130 млн лет назад произошло увеличение размеров псевдоаутосомного участка РАРр на обеих половых хромосомах, а 3-4 млн лет назад (уже после разделения эволюционных линий человека и шимпанзе) состоялась транслокация с Х-хромосомы участка, содержащего гены TGIF2LY и PCDHY.

Генетические маркеры и классификация гаплогрупп Y-хромосомы

Как и в случае с функциональными генами, представления о бедности Y-хромосомы генетическим полиморфизмом сменились на противоположные. Сейчас в распоряжении исследователей генетического разнообразия находится огромное число маркеров различной природы, большая часть из которых генотипируется с помощью ПЦР и которые позволяют проводить анализ мужских линий на самых разных уровнях разрешения — от «грубого» определения крупных кластеров (гаплогрупп) до персональной идентификации каждой конкретной хромосомы в популяции (Jobling, Tyler-Smith, 1995, 2000, 2003; Jobling, Gill, 2004).

Генетические маркеры в нерекомбинантной части Ү-хромосомы можно разделить на две основные категории – бинарные, или диаллельные, и полиаллельные. К первой категории относятся SNP (точечные мутации, замены оснований) и более редкие инсерции и делеции, включая инсерцию Alu-элемента в локусе DYS287 (YAP). Темп мутирования таких локусов низок — около 2×10^{-8} на сайт на поколение (Натте, 1995). При численности У-хромосом современного человечества, примерно равной 2×10^9 , очевидно, что одни и те же мутации могут возникать в каждом современном поколении независимо у разных индивидов. Однако значительная их часть элиминируется, остальные же присутствуют с крайне малой частотой, если они не возникли достаточно давно. Кроме того, на протяжении большей части истории человечества его численность была на несколько порядков величин ниже современной, поэтому все «древние» бинарные маркеры являются уникальными мутациями (UEP, unique event polymorphism), а все их носители - потомками одного общего предка. Именно UEP используются для выделения гаплогрупп. Вторая категория маркеров мультиаллельные полиморфизмы – включает микро- и минисателлиты. Темп их мутирования гораздо выше: для Y-сцепленных STR он составляет примерно 7×10^{-4} (Zhivotovsky et al., 2004) на локус на поколение, а для единственного известного для У-хромосомы минисателлита MSY1 – 6–10 \times 10⁻² (Jobling et al., 1999). Мультиаллельные маркеры удобно использовать для анализа разнообразия гаплотипов внутри гаплогрупп, определяемых по UEP, и для более детальной реконструкции филогении и происхождения линий. Сейчас на Y-хромосоме описано более 400 подтвержденных SNP (Cinnioglu *et al.*, 2004) и 475 микросателлитов (Mathias *et al.*, 1994; Jobling *et al.*, 1996; Kayser *et al.*, 1997, 2004; Schneider *et al.*, 1998).

Ранние работы по изучению разнообразия У-хромосомы, кроме ограниченного числа маркеров, сталкивались и с проблемой отсутствия единой филогенетически обоснованной классификации линий (гаплогрупп). В 2002 г. консорциум по У-хромосоме, УСС, предложил классификацию и номенклатуру линий У-хромосомы, основанную на последовательности происхождения маркеров (The Y Chromosome Consortium, 2002). На филогенетическом древе У-хромосомы современного человека выделено 18 основных клад, обозначаемых буквами латинского алфавита от A до R, и эта классификация включает примерно 250 маркеров, по которым можно выделить примерно 160 конечных кластеров, характеризующихся определенным аллельным состоянием группы последовательных по происхождению бинарных маркеров. Упрощенный вариант филогенетического древа, охватывающий основные линии, представленные у населения Евразии, показан на рис. 2. По мере продвижения от корня древа к ветвям в обозначениях линии используются арабские цифры и латинские буквы. Например, мутация в локусе 92R7 дает начало кладе P, включая Q и R. Следующая мутация M207 определяет гаплогруппу R, которая далее дробится на кластеры R1 и R2, определяемые маркерами M173 и M124. R1 в свою очередь разделяется на R1a (мутация в локусе *SRY1532*) и R1b (мутация в локусе *P25*) и т. д. Такая система обозначений гибка и удобна и позволяет последовательно расширять номенклатуру по мере обнаружения новых маркеров, не меняя топологию других ветвей древа.

Микросателлитные гаплотипы, филогенетические деревья и оценки возраста линий

Вторая система генетических маркеров на Y-хромосоме – микросателлиты, или короткие тандемные повторы (STR), – позволяет более

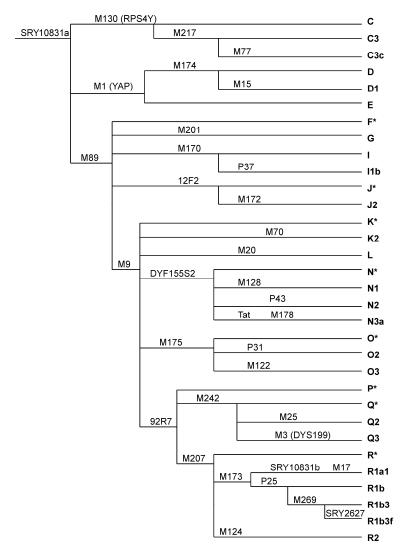


Рис. 2. Филогенетическое древо основных линий Y-хромосомы у населения Евразии, основанное на номенклатуре консорциума по изучению Y-хромосомы (YCC). Наиболее близкие к корню африканские клады A и B не показаны.

детально реконструировать взаимоотношения между отдельными Ү-хромосомами (гаплотипами), принадлежащими к одной бинарной линии, и давать оценку возраста генерации разнообразия в этой линии, т. е. возраста появления наименее древнего общего предка (TMRCA, time of most recent common ancestor), к которому сходятся все наблюдаемые гаплотипы. Исходно каждая новая мутация, дающая начало той или иной линии, возникает на единственной хромосоме и ассоциирована (сцеплена) с определенными аллелями микросателлитных локусов в нерекомбинантной области Ү-хромосомы. Разнообразие микросателлитных гаплотипов в этот исходный момент равно нулю: есть только один гаплотип, на фоне которого и возникла новая мутация бинарного локуса — гаплотип-основатель. Если эта мутация распространяется в популяции, то постепенно ее частота увеличивается вместе с частотой гаплотипа-основателя. Затем появляются новые мутации микросателитных локусов и чем больше времени проходит, тем большее разнообразие микросателлитных гаплотипов накапливается внутри бинарной линии.

На практике применяют построение филогенетических деревьев для хромосом, принадлежащих к определенной бинарной линии, и рассчитывают время возникновения MRCA этой линии на основании количества мутаций от исходного гаплотипа. Пример филогенетического древа микроса-

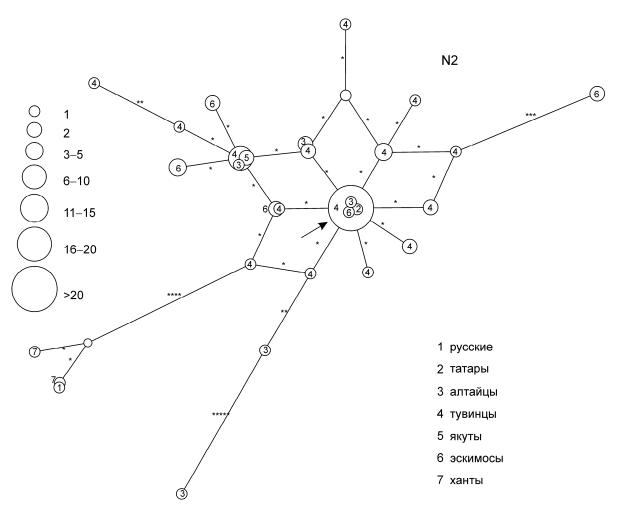


Рис. 3. Филогенетическое древо микросателлитных гаплотипов гаплогруппы N 2 у населения Сибири. Размер кругов соответствует частоте встречаемости гаплотипа, а расстояние между гаплотипами – количеству мутаций суммарно по всем STR-локусам. Число звездочек показывает количество мутаций, отличающих «соселние гаплотипы».

теллитных гаплотипов приведен на рис. 3. Показано древо гаплотипов, состоящих из 7 YSTR, для гаплогруппы N2 у населения Сибири, построенное по методу медианных сетей (Bandelt et al., 1995, 1999). Размер кругов соответствует частоте встречаемости гаплотипа, а расстояние между гаплотипами количеству мутаций суммарно по всем STRлокусам. Стрелкой указан предполагаемый гаплотип-основатель. Время генерации разнообразия в пределах показанного древа составляет примерно 5-10 тыс. лет. Получить более точные оценки возраста линий мешают несколько факторов: во-первых, правильное выявление гаплотипа-основателя. В этом примере структура древа носит ярко выраженный звездообразный характер - наиболее частый основной гаплотип, от которого в виде лучей расходятся более редкие производные варианты. В большинстве случаев исходный вариант не столь очевиден; во-вторых, оценка темпа мутирования. Прямые оценки, полученные при наблюдениях в родословных, дают очень большие ошибки, поскольку мутации даже в быстро изменяющихся микросаттеллитных локусах - события достаточно редкие. Кроме того, темп мутирования различных YSTR может довольно существенно различаться; в-третьих, для пересчета времени, измеряемого в числе поколений во время в годах, требуется знать время существования поколения (средний репродуктивный возраст мужчин), оценки которого сильно варьируют – от 20 до 35 лет; в-четвертых, генетическое разнообразие изменяется во времени отнюдь не равномерно – различные популяционные и демографические факторы (экспансия численности, «горлышко бутылки», естественный отбор, миграции, дрейф) практически невозможно точно реконструировать ретроспективно.

Одна из основных сфер практического применения YSTR – идентификация личности в криминалистике. Судебно-медицинским стандартом до последнего времени являлся «минимальный гаплотип» из 7 YSTR, который сейчас вытесняется рекомендованным «расширенным гаплотипом» из 9 локусов (Jobling, Gill, 2004). В международной базе данных по YSTR для судебной медицины накоплен огромный массив данных (более 25 тыс. гаплотипов из более чем 200 популяций), к сожалению, без привязки к бинарным гаплогруппам. Этот массив, в особенности при неизбежном расширении спектра YSTR, может быть полезным объектом эволюционных исследований в дальнейшем.

Разнообразие линий Y-хромосомы и происхождение *Homo sapiens*

Описанные выше особенности Y-хромосомы делают ее удобным орудием для изучения генетического разнообразия человека, его происхождения и расселения. Практически все генетические данные свидетельствуют в пользу гипотезы недавнего африканского происхождения современного человека (Relethford, 1998; Степанов, 2002). И Y-хромосома не является исключением. Данные по коалесценции линий Y-хромосомы и оценке возраста наименее древнего общего предка (TMRCA) также свидетельствуют о схождении представленных у современного человека мужских линий к общему африканскому предку в эволюционно недавнее время (менее 200 тыс. лет назад).

Первые работы давали довольно противоречивые оценки возраста «Y-хромосомного Адама». Пионерской работой по оценке времени происхождения наименее древнего общего предка по мужской линии была статья Dorit et al. (1995), где авторы просеквенировали один из экзонов Y-сцепленного гена белка цинковых пальцев (ZFY) и не нашли никаких различий последовательности в выборке 38 мужчин из различных регионов мира. Исходя из вероятности не найти мутаций в такой выборке и из темпа мутирования, оцененного по различиям последовательности у человеко-

образных обезьян, авторы определили время коалесценции в 270 тыс. лет с 95 %-м доверительным интервалом от 0 до 800 тыс. лет. Работа Dorit et al. подверглась критике по методологическим основам и по поводу селективной значимости гена (Fu, Li, 1996; Burrows, Ryder, 1997). Однако почти одновременно с работой Роберта Дорита и соавторов вышла статья М. Хаммера (Hammer, 1995), в которой он приводит практически те же оценки (TMRCA = 188 тыс. лет; 95 % CI = 51-411 тыс.лет) по результатам секвенирования локуса *YAP*. Позднее на другом наборе данных (анализ гаплотипов по 9 диаллельным локусам Ү-хромосомы у более чем 1500 индивидов) М. Хаммер и др. (Hammer et al., 1998) получили оценку TMRCA, равную приблизительно 150 тыс. лет. При этом предковый гаплотип был обнаружен только в африканских популяциях. Наконец, Underhill et al. (1997) в пилотном исследовании по поиску SNP на Y-хромосоме методом денатурирующей жидкостной хроматографии при высоком давлении (DHPLC) выявили 22 новые замены и оценили время коалесценции на двух разных наборах данных в 162 тыс. лет (95 % СІ = 69–316) или в 186 тыс. лет (95 % CI = 77-372).

Исследования последнего времени значительно снизили возраст «мужского» MRCA («Y-хромосомного Адама»). Еще в 1995 г. Уитфилд с соавторами получили возраст MRCA по Y-хромосоме в районе 40 тыс. лет на основе секвенирования протяженного участка (18.3 т.п.н.) в районе гена SRY (Whitfield et al., 1995). Затем аналогичные оценки были получены в более представительном исследовании по секвенированию участка Y-хромосомы (TMRCA = 59 тыс. лет; 95 % CI = 40-140) (Thomson *et al.*, 2000) и на основе распределения восьми Усцепленных микросателлитов (TMRCA = 46 (95 % CI 16–126 тыс. лет)) (Pritchard et al., 1999). При расчетах в обоих последних исследованиях использовали модель экспоненциального роста численности предковой популяции человека. Что же касается корня генеалогического древа гаплотипов Ү-хромосомы, то все исследования указывают на африканское происхожение «Адама».

Последние оценки возраста MRCA по Y-хромосоме значительно ниже, чем TMRCA для мтДНК (177 тыс. лет) (Ingman *et al.*, 2000),

аутосомного локуса (ген β-глобина, 850 тыс. лет) (Harding et al., 1997) или X-хромосомы (535 тыс. лет и 1860 тыс. лет для двух разных участков) (Kaessman et al., 1999; Harris, Hey, 1999). При допущениях, на которых основываются популяционные модели для расчета TMRCA - селективной нейтральности, постоянной численности популяции и случайном скрещивании - возраст общего предка должен быть прямо пропорционален эффективной численности популяции, т. е. ТМRCA для Ү-хромосомы должен быть в 4 раза ниже, чем для аутосом и в 3 раза меньше, чем для Х-хромосомы. Для последних и наиболее достоверных оценок TMRCA Y-хромосомы это соотношение не соблюдается – возраст общего предка современных мужских линий меньше, чем можно было бы ожидать. Означает ли это неадекватность гипотезы селективной нейтральности? Возможно, хотя сами оценки страдают значительной степенью неопределенности и характеризуются огромными доверительными интервалами. Одним из наиболее существенных источников ошибок могут быть неверные оценки возраста поколения. В эволюционных реконструкциях он обычно принимается равным 20 годам. Однако для современных популяций он значительно выше – 30 и более лет, более того, репродуктивный интервал для мужчин (время смены мужских поколений), по крайней мере, на несколько лет превышает женский (Tremblay, Vezina, 2000; Helgason et al., 2003). Если принять время поколения за 30 лет, то оценки У-хромосомного MRCA возрастут в полтора раза. Кроме того, методы оценки возраста общего предка современных линий не позволяют отделить влияние на TMRCA селективной значимости от эффекта экспансии численности популяции: изменения эффективной численности популяции, в частности ее экспоненциальный рост, через который проходила предковая популяция, также приводят к снижению TMRCA по сравнению с ожиданием при константной N_e .

Филогеография линий Y-хромосомы в современных популяциях и расселение человека

Африканские предковые линии. Корень филогенетического древа гаплогрупп Y-хро-мосомы современного человека находится в Африке: две первые ветви этого дре-

ва (кластеры гаплогрупп А и В) представлены исключительно на африканском континенте и характеризуются наибольшим молекулярным разнообразием. Предковый характер гаплогруппы А подтверждает и анализ «внешнего корня»: Y-хромосомы трех видов обезьян человекообразных (карликовой шимпанзе, гориллы и орангутанга) имеют те же аллельные состояния, что и A (Hammer et al., 1998). Тем самым африканский корень древа У-хромосом современного человека соответствует гипотезам африканского происхождения, выдвинутым на основе данных по аутосомным генам (Mountain, Cavalli-Sforza, 1994; Harding et al., 1997) и митохондриальной ДНК (Vigilant et al., 1991; Penny et al., 1995; Krings et al., 1997).

Гаплогруппа А охватывает около 16 % Ү-хромосом в Африке. Наибольшая ее частота наблюдается у народов койсанской семьи на юге континента (45 % в племени кунг) и у афразийских народов на северовостоке Африки – 45 % у арабов Судана, 14-25 % у амхара и оромо в Эфиопии. У бантуязычного населения экваториальной Африки частота А находится в пределах нескольких процентов (Underhill et al., 2000; Cruciani et al., 2002). Частота гаплогруппы В достигает максимума у пигмеев биака и мбути (до 35 %), с небольшой частотой эта линия встречается также у народов экваториальной Африки (фали и бамилеке), в Эфиопии, Судане и у койсанских племен юга континента (Underhill et al., 2000; Cruciani *et al.*, 2002).

Распространение гаплогрупп А и В, вероятно, отражает ранние стадии роста численности предковой популяции и расселения современного Homo sapiens по африканскому континенту. Правда, палеоантропологические данные дают более раннюю, чем TMRCA Y-хромосомы, датировку распространения современного человека по Африке - в последний межледниковый период 130-90 тыс. лет назад (Lahr, Foley, 1994). Ряд популяционно-демографических сценариев (несколько периодов экспансии/резкого сокращения численности и исчезновение предыдущего разнообразия В «горлышка бутылки»; селективное замещение линий У-хромосомы) и статистических свойств TMRCA могут лежать в основе несоответствия палеоантропологических и генетических данных, однако их подробный анализ выходит за рамки настоящей статьи.

Встречаемость же предковых линий Y-хромосомы преимущественно в изолированных племенах охотников и собирателей Южной и Экваториальной Африки свидетельствует, вероятно, о замещении исходных вариантов в африканской популяции производными вследствие последующих за первичной экспансией предковой популяции демографических событий.

Расселение из Африки. Генетической меткой миграции из Африки является мутация M168, дающая начало всем последующим кладам Ү-хромосомы, начиная с С, которые делятся на 3 крупных кластера – собственно С, D/Е и F, включающий все остальные гаплогруппы (G-R). Вероятно, возникновение М168, как и последующее разделение на кластеры, происходило в Африке в период наступления последнего оледенения (начиная с 70 тыс. лет назад). Климатические изменения этого периода были связаны с фрагментацией природных зон в Африке и изоляцией северо-востока и северо-запада африканского континента друг от друга и от юга Африки. По-видимому, эта изоляция способствовала и фрагментации, и диверсификации У-хромосомного пула потомков экспансии предковой африканской популяции, независимому накоплению генетического разнообразия в изолятах, которое и было затем «экспортировано» из Африки путем множественных миграций различных групп африканских предков современного человечества в период не позднее 50 тыс. лет назад (Lahr, Foley, 1994; Underhill et al., 2001).

Возраст общего предка линий, несущих *M168*, был оценен Р. Томсоном с соавторами (Thomson *et al.*, 2000) в 40 тыс. лет с 95 %-м доверительным интервалом от 31 до 79 тыс. лет, в который попадают археологические и палеоантропологические датировки появления современного человека вне Африки. Последние доказывают, что популяции, использовавшие технологии среднего палеолита, жили в Австралии около 50 тыс. лет назад (Bowler *et al.*, 2003), а наиболее древние следы культур верхнего палеолита датируются чуть более поздним периодом на

Ближнем Востоке (около 47 тыс. лет назад), Западной Европе (43 тыс. лет назад) и на Алтае (42 тыс. лет назад) (Goebel, 1999; Mellars et al., 2002). Оценка возраста древнейших неафриканских линий в среднем ниже археологических датировок, что может быть связано с множественными периодами расширения и резкого сокращения численности или полного вымирания мигрантов, сопровождавшимися потерями генетического разнообразия.

Несмотря на неоднозначность датировок, генетические данные прямо свидетельствуют об относительно недавней миграции африканских предков и полном замещении африканскими по происхождению линиями архаичных вариантов Ү-хромосомы в Евразии. Предполагаемые пути продвижения первых мигрантов включают маршруты через Ливан на Ближний Восток и через африканский рог в Индию (Cavalli-Sforza et al., 1994; Lahr, Foley, 1994) и дальнейшее расселение современного человека по аустрическому миграционному пути вдоль северного побережья Индийского океана, начавшееся до 50 тыс. лет назад, и чуть более поздние миграции по бореальному пути в северную часть Евразии.

Возможно, современный ареал гаплогрупп С, D, М и О, распространенных, в основном, в Южной Азии, является отражением миграций по аустрическому пути, а распространение линий I, J, R и N, представленных, главным образом, в Северной Евразии, представляет собой следы бореальных миграций древнего человека (Jobling, Tyler-Smith, 2003). Однако сложившиеся зоны распространения той или иной линии отнюдь не обязательно могут быть связаны с древнейшими миграциями. Вопервых, по причине того, что большая часть гаплогрупп Ү-хромосомы моложе, чем палеоантропологические датировки первого появления человека современного типа на той или иной территории. Во-вторых, «древние» гаплогруппы могли быть привнесены на территории их современного распространения и в ходе более поздних миграций. Последнее можно проиллюстрировать примером распространения гаплогруппы С у аборигенов Австралии и островов Тихого океана.

Ближайшая к корню древа неафриканская линия С, определяемая мутацией в локусе

RPS4Y или ее филогенетическим аналогом М216, распространена преимущественно в Юго-Восточной Азии (Китай, Индонезия, Филиппины), Австралазии (аборигены Австралии, жители Новой Гвинеи), островах Тихого океана (маори, французская Полинезия, Самоа), Японии. В Центральной и Восточной Азии гаплогруппа С охватывает от 25 до 75 % мужских линий в большинстве этнических групп этого региона. Далее ее ареал простирается через Берингию в Новый Свет, где она составляет около 5 % У-хромосомного пула америндов (Lell et al., 1997, 2002; Underhill et al., 2000; Karafet et al., 2001; CTeпанов, 2002; Zerjal et al., 2003; Zegura et al., 2004). В Австралии и Океании гаплогруппа С составляет более 50 % мужского генного пула, однако анализ микросателлитных гаплотипов показал, что их разнообразие в Австралазии ограничено и возраст его генерации не превышает 11 тыс. лет (Redd et al., 2002), т. е. С появилась на южной оконечности аустрического маршрута только в эпоху голоцена, а первые представители анатомически современного человека в Австралии несли другие варианты Ү-хромосомы.

Обратно в Африку? Второй встречающийся за пределами Африки кластер гаплогрупп Ү-хромосомы включает гаплогруппы D и E, общей предковой мутацией для которых явилась вставка *Alu*-элемента в локусе YAP (YAP+). Линия D встречается только на территории Азии. Максимума ее частота достигает в Тибете (40-50 %) и на Японских островах (43 %). В Центральной Азии, кроме Тибета, гаплогруппа D охватывает 2-9 % Ү-хромосом у монголов, китайцев, южных алтайцев, киргизов и узбеков. В Северной Азии D обнаружена только у восточных эвенков (7 %). На территории Юго-Восточной Азии D встречается с частотой в пределах 10 % (Hammer et al., 1997, 1998; Altheide, Hammer, 1997; Karafet et al., 2002; Степанов, 2002).

Линия Е является основной у негроидного населения Африки (60–100 %) и у афроазиатских народов Северной Африки (40–80 %). Частота Е на Ближнем Востоке составляет 15–30 %. В большинстве европейских популяций на долю этой гаплогруппы приходится менее 10 % Y-хромосом, однако в Южной Европе (Греция, Балканы, Сицилия, Сарди-

ния, Кипр) ее частота достигает почти 30 %. В Пакистане и Индии гаплогруппа Е встречается с частотой 3 %.

Первоначальные результаты анализа филогении и географического распределения кластера D/E на небольшом числе маркеров были проинтерпретированы в пользу азиатского происхождения инсерции в локусе YAP, в результате чего появилась гипотеза обратной миграции из Азии в Африку, постулированная впервые М. Хаммером с соавторами (Altheide, Hammer, 1997; Hammer et al., 1998). Согласно гипотезе «обратно в Африку» значительная часть генетического разнообразия отцовских линий в Африке имеет азиатские корни. Примечательно, что свидетельства в пользу азиатского происхождения части генетического разнообразия современного человека были получены и при анализе последовательности аутосомного гена β-гло-бина (Harding *et al.*, 1997): часть африканских линий последовательности гена β-гло-бина является производной от более древних азиатских линий. Однако последующее накопление новых данных и более высокоразрешающий филогенетический и филогеографический анализ (Underhill, 2001; Hammer et al., 2001; Scozzari et al., 2001; Semino et al., 2004; Cinnioglu et al., 2004; Cruciani et al., 2004) не дал подтверждения гипотезе африканского происхождения ҮАР+. Общий предшественник линий D/Е имеет, вероятно, африканское происхождение. Частично носители этой предковой линии остались в Африке, а часть вошла в пул Ү-хромосом первых переселенцев в Азию. В дальнейшем географически разделенные потомки общей предковой линии эволюционировали независимо и сформировали современные клады - D, которая распространена в Азии и Е – наиболее частую линию у современного населения Африки.

Широкое распространение гаплогруппы Е в Африке, по-видимому, связано с очень недавними по масштабам эволюции современного человека событиями — экспансией бантуязычного населения из Восточной Африки в период, начавшийся около 3 тыс. лет назад (Phillipson, 1993), которая стерла значительную часть следов палеолитических и ранненеолитических событий как на уровне генетического разнообразия линий (гаплогруппы А и В),

так и антропологических характеристик населения. Детальный анализ субклад линии Е (Semino et al., 2004; Cruciani et al., 2004) свидетельствует также о нескольких потоках генов внутри Африки и из Африки на протяжении последних 25 тыс. лет. О следах же обратной миграции из Евразии в Африку свидетельствует наличие в Восточной Африке линий гаплогруппы R (Cruciani et al., 2002), появившихся там до широкого распространения наиболее частых ее вариантов (R1a и R1b) в Евразии (см. далее).

Неафриканские линии: от F до R и от Ближнего Востока до Америки. Третий крупный неафриканский кластер – клада F, в состав которой входят все остальные кластеры линий Y-хромосомы – от G до R. Клада F определяется мутацией М89 и двумя ее филогенетическими аналогами и возникла она, вероятно, уже вне Африки на ранней стадии диверсификации и миграций современного человека (Underhill, 2003; Kivisild et al., 2003). Носители предковой линии F – раннепалеолитические потомки первых переселенцев из Африки, вследствие географической дифференциации и накопления новых мутаций дали начало всем остальным гаплогруппам У-хромосомы, которые в ходе расселения их носителей по территории Евразии в период 40-30 тыс. лет назад частично вытеснили более древние линии гаплогрупп С и D.

На территории Ближнего Востока, Средиземноморья и Передней Азии основными вариантами Ү-хромосомы являются линии G, J и R. В Индии также представлены гаплогруппы H и L. Дальнейшее продвижение человека в эпоху верхнего палеолита на филогенетичеком древе Ү-хромосомы отмечено мутацией М9, давшей начало следующей крупной ветви гаплогрупп - К, включающей линии L-R. Эти гаплогруппы составляют основу пула У-хромосом на всей остальной территории Евразии и Нового Света. Распространение гаплогруппы К в узком смысле (не включая L-R) и гаплогруппы M ограничено территорией Юго-Восточной Азии и Океании. Линия L представлена в Юго-Западной Азии. Гаплогруппа О является основной на территории Юго-Восточной и Восточной Азии.

Мутация, определяющая гаплогруппу P, возникла во время заселения территории

севера евразийского континента и линии этой гаплогруппы распространены, в основном, на севере Евразии. Дальнейшая диверсификация линий Ү-хромосомы внутри этой клады (гаплогруппы Q и R) отражает продвижение современного человека в эпоху палеолита на восток Северной (гаплогруппа Q) и на запад Евразии (гаплогруппа R). Линии Q сейчас практически вытеснены другими вариантами Ү-хромосомы, принесенными в Северную Азию более поздними миграциями, R же остается одной из основных гаплогрупп у современного населения Европы.

Сложившаяся в эпоху верхнего палеолита картина распространения линий Ү-хромосомы в Евразии претерпела существенные изменения в период максимума последнего оледенения (18-16 тыс. лет назад), когда резкое сокращение численности популяций человека привело к изменению частот линий и к уменьшению их разнообразия. Постледниковую экспансию численности популяций, сохранившихся в ледниковых рефугиумах, и новые миграции с юга также можно проследить на современной карте Ү-хромосомных линий. Распространение двух основных субклад R в Европе, R1b и R1a, связано с постледниковым расселением на западе и востоке континента соответственно (Semino et al., 2000). Линии J и Е отражают, вероятно, продвижение неолитических земледельцев с территории Ближнего Востока на северо-запад в Европу и на восток через Среднюю Азию в период около 10 тыс. лет назад (Semino et al., 2000, 2004; Scozzari et al., 2001; Rootsi et al., 2004). В Северной Азии в постледниковый период доминирующее положение в пуле Y-хромосом заняли линии гаплогруппы N (Степанов, 2002; Karafet et al., 2002).

Одной из основных европейских гаплогрупп и единственной большой кладой, которая широко распространена в Европе, но почти не встречается за ее пределами, является гаплогруппа I (Rootsi et al., 2004). Основные субклады гаплогруппы I распространились по территории Европы, вероятно, в период постледниковой экспансии. Линии IIа наиболее часты в Скандинавии, однако анализ генетического разнообразия микросателлитов указывает на территорию совре-

менной Франции как на место происхождения предкового гаплотипа I1a, равно как и менее распространенной линии I1c. Субклада I1b* является основной линией Y-хромосомы на Балканах на юге Восточной Европы (Rootsi *et al.*, 2004).

Заселение американского континента — один из последних маршрутов расселения современного человека — связано с несколькими миграционными волнами, принесшими в Новый Свет гаплогруппы Q и С (Karafet *et al.*, 2002; Zegura *et al.*, 2004).

Генетическое разнообразие линий Y-хромосомы в Северной Евразии

Современное население России и сопредельных государств характеризуется значительным разнообразием линий Ү-хромосомы (рис. 4; Степанов, 2002), отражающим высокую степень генетической, антропологической, этнической и лингвистической дифференциации населения этой обширной территории. На западе региона - у восточных славян (русские, украинцы и белорусы) – доминирует линия R1a1, частота которой в славянских этносах превышает 40 %. Дополняют мужской генофонд восточных европейцев другие линии западноевразийского («европеоидного») происхождения – E, J, G, I и R1b. Довольно высокая доля линии N3 (до 10 % у русских, чуть меньше на Украине и в Беларуси) характеризует, вероятно, генетическое наследство финно-угорских племен, ассимилированных восточными славянами при их продвижении с запада. Восточноевразийский («монголоидный») след в генофонде восточных славян представлен гаплогруппой С (частота менее 3 %). Западный шлейф ареала С тянется через степи Южной Сибири и Казахстана до Восточно-Европейской равнины, отражая, вероятно, следы перемещений монголоидных кочевников с востока на запад с бронзового века до эпохи Чингиз-хана (Степанов, 2002; Степанов, Харьков, 2004).

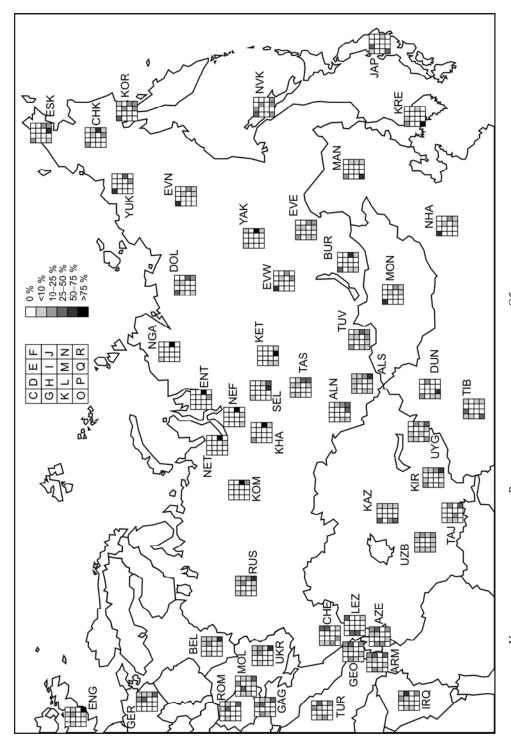
Генофонд балтов и финно-угров Восточной Европы характеризуется наиболее высокой частотой линий гаплогруппы N (в основном N3), которая занимает 30–60 % пула Y-хромосом в этих этносах (Степанов, Харьков, 2004; Tambets *et al.*, 2004). Распростра-

нение N3, по-видимому, связано с расселением носителей протоуралоидных языков с востока на запад. Линия N3 является также одной из основных в большинстве этносов Сибири, однако наибольшее разнообразие микросателлитных гаплотипов внутри N3 наблюдается у волжских угров.

В популяциях Кавказа преобладают линии ближневосточного происхождения. Наряду с Ј и Е с высокой частотой представлены также гаплогруппы F и G. Второй по частоте пласт вариантов Y-хромосомы составляют распространенные западно-евразийские гаплогруппы I и R (Nasidze *et al.*, 2003).

Население Средней Азии обладает наибольшим на территории бывшего Советского Союза разнообразием линий У-хромосомы. Как правило, в популяциях этносов этого региона не прослеживается доминирование отдельных гаплогрупп - наблюдается практически весь спектр евразийских линий как западного, так и восточного происхождения, что отражает многочисленные популяционнодемографические события, сформировавшие генофонд населения Средней Азии. Специфической чертой мужского генного пула таджиков и узбеков является наличие гаплогруппы L (с частотой около 15%), характеризующей индо-иранский компонент генофонда этих этносов (Степанов, 2002). В генофонде казахов и киргизов с большей частотой представлены восточно-евразийские линии С и О, хотя у последних основным компонентом мужского генного пула является линия R1a1. По спектру микросателлитных гаплотипов R1a1 киргизы близки к южносибирским народам (алтайцам и тувинцам), что свидетельствует в пользу гипотезы их алтае-саянского происхождения (Степанов, 2002; Karafet et al., 2002).

Южная Сибирь (территория Алтае-Саянского нагорья) – очень своеобразный с точки зрения распространения линий Y-хромосомы регион. Больше половины пула Y-хромосом коренного населения этого региона – линии западно-евразийского происхождения в отличие от линий мтДНК, среди которых преобладают восточно-евразийские. Алтай и Саяны являются крайней восточной областью распространения ближневосточных линий J и E. Однако большую часть в спектре вариантов Y-хромосомы в Южной Сибири занимает R1a1 (от 12 % у тувинцев до 55 % у



ганы; DUN – дунгане; ENG – англичане; ENT – энцы; ESK – эскимосы; EVE – эвенки восточные; EVN – эвены; EVW – эвенки западные; GAG – гагаузы; GEO – грузи-ALN – северные алтайцы; ALS – южные алтайцы; ARM – армяне; AZE – азербайджанцы; BEL – белорусы; BUR – буряты; CHE – чеченцы; CHK – чукчи; DOL – доллезгины; МАN – мань чжуры; МОL – молдаване; МОN – монголы; NEF – лесные ненцы; NET – тундровые ненцы; NGA – нганасане; NHA – северные хань (китайцы); NVК – нивхи; ROМ – румыны; RUS – русские; SEL – селькупы; SYR – сирийцы; ТАЈ – таджики; TAS – сибирские татары; TIB – тибетцы; TUR – турки; TUV – тувинны; GER – немцы; IRQ – арабы Ирака; JAP – японцы; KAZ – казахи; КЕТ – кеты; КНА – ханты; КІR – киргизы; КОМ – коми; КОR – коряки; КRE – корейцы; LEZ Рис. 4. Распределение гаплогрупп У-хромосомы на территории России и сопредельных государств. Обозначения этнических групп: цы; UKR – украинцы; UYG – уйгуры; UZB – узбеки; YAK – якуты; YUK – юкагиры.

южных алтайцев), носители которой – вероятно, древнеевропеоидное население этого региона – проникли сюда с миграциями по степной зоне Северной Евразии в эпоху от раннего неолита до бронзового века (Степанов, 2002).

Восточная Сибирь и Северо-Восточная Азия являлись периферией миграционных маршрутов расселения современного человека и характеризуются низким разнообразием гаплогрупп Ү-хромосомы. Наиболее распространенными линиями на этой территории являются N3 и C (Степанов, 2002; Karafet et al., 2002; Zegura et al., 2004). Ofe они появились на северо-востоке Азии, вероятно, уже после отступления ледников, покрывавших большую часть этой территории в эпоху максимума последнего оледенения (LGM) вплоть до 20 тыс. лет назад. Первая из них - генетическое наследство предков уралоязычных народов, вторая проникла в Сибирь из Юго-Восточной Азии. Следы более древнего палеолитического населения региона в пуле Ү-хромосом Северной Азии представлены, по-видимому, гаплогруппой Q. Линия Q, маркирующая, вероятно, продвижение человека по бореальному маршруту в палеолитический период, является самой древней на территории Сибири. По нашим данным, микросателлитные гаплотипы Q* в Сибири коалесцируют к общему предку в районе 14-27 тыс. лет назад с верхней границей дивергенции сибирских популяций около 21 тыс. лет назад. В целом доля Q в пуле Ү-хромосом коренного населения Сибири невелика (не более 10 %), хотя эта гаплогруппа выявляется практически во всех сибирских этносах. Максимальна доля Q в мужском генофонде кетов (86 %), что связано, по-видимому, с утратой большей части генетического разнообразия этим реликтовым этносом.

Заключение

У-хромосома является одним из наиболее продуктивных инструментов популяционной и эволюционной генетики человека. Исследования генетического разнообразия этой части генома начались позже, чем для других типов маркеров, однако в контексте информации, накопленной по мтДНК, аутосомным белковым и ДНК-маркерам, существенно расшири-

ли наши представления о происхождении и расселении современного человека. Значительный прогресс в исследовании разнообразия У-хромосомы в последние несколько лет связан, прежде всего, с появлением благодаря усилиям международного консорциума по Y-хромосоме (YCC) филогенетически обоснованной классификации и номенклатуры линий У-хромосомы. Существующий сейчас уровень разрешения филогенетического древа позволяет описать разнообразие вариантов Ү-хромосомы и их эволюцию лишь в общих чертах. Несомненно, в ближайшие годы разрешающая способность филогенетического анализа мужских линий будет значительно увеличена. Нас ждет полная каталогизация SNP и STR Y-хромосомы и их филогенетическая привязка. Вероятно, в ближайшем будущем для популяционных и эволюционных работ станут доступными подходы, связанные с секвенированием протяженных участков или всей Ү-хромосомы. Можно ждать существенного прогресса и в статистических методах оценки возраста линий Ү-хромосомы, уточнения темпа мутирования YSTR, новых методов филогеографического анализа. Секвенирование генома шимпанзе и вполне вероятная лавина проектов по сиквенсу геномов других видов млекопитающих позволяет лучше понять эволюцию У-хромосомы и ее роль в эволюции геномов. Несомненно, эта «самая ненужная» и самая нестандартная хромосома в геноме человека еще сослужит большую службу как виду Homo sapiens в целом, так и тем его представителям, кто занят реконструкцией его происхождения и эволюции.

Благодарности

Работа авторов частично финансируется грантам РФФИ (№ 03-04-4902, В.С.), грантом Президента РФ (№ МД-88.2003.04, В.С.), грантом для ведущих научных школ (№ НШ-840.2003.4, В.П.) и грантами Роснауки (2005-РИ-112-001-128, В.П. и 2005-РИ-19.0/001/045, В.С.).

Литература

Степанов В.А. Этногеномика населения Северной Евразии. Томск: Печатная Мануфактура, 2002. 244 с.

Степанов В.А. Этногеномика и наследственные основы широко распространенных болезней // Вестник РАМН. 2003. № 12. С. 85–88.

- Altheide T.K., Hammer M.F. Evidence for a possible Asian origin of YAP+ Y chromosomes // Am. J. Hum. Genet. 1997. V. 61. P. 462–466.
- Arnemann J. *et al.* A human Y-chromosomal DNA sequence expressed in testicular tissue // Nucleic Acids Res. 1987. V. 15. P. 8713–8724.
- Bandelt H.-J., Forster P., Rohl A. Median-joining networks for inferring intraspecific phylogenies // Mol. Biol. Evol. 1999. V. 16. P. 37–48.
- Bandelt H.-J., Forster P., Sykes B.C., Richards M.B. Mitochondrial portraits of human populations using median networks // Genetics. 1995. V. 141. P. 743–753.
- Bowler J.M. *et al.* New ages for human occupation and climatic change at Lake Mungo, Australia // Nature. 2003. V. 421. P. 837–840.
- Burrows W., Ryder O.A. Y-chromosome variation in great apes // Nature. 1997. V. 385. P. 125–126.
- Cavalli-Sforza L.L., Menozzi P., Piazza A. The History and Geography of Human Genes. Princeton: Princeton Univ. Press, 1994.
- Cinnioglu C., King R., Kivisild T. *et al.* Excavating Y-chromosome haplotype strata in Anatolia // Hum. Genet. 2004. V. 114. P. 127–148.
- Cruciani F., La Fratta R., Santolamazza P. *et al.* Phylogeographic analysis of haplogroup E3b (E-M215) Y-chromosomes reveals multiple migratory events within and out of Africa // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 74. P. 1014–1022.
- Cruciani F., Santolamazza P., Shen P. *et al.* A back migration from Asia to Sub-Saharan Africa is supported by high–resolution analysis of human Y-chromosome haplotypes // Am. J. Hum. Genet. 2002. V. 70. P. 1197–1214.
- Dorit R.L., Akashi H., Gilbert W. Absence of polymorphism at the ZFY locus on the human Y chromosome // Science. 1995. V. 268. P. 1183–1185.
- Fisher E.M.C., Beer-Romero P., Brown L.G. *et al.* Homologous ribosomal protein genes on the human X and Y chromosomes: escape from inactivation and possible implications for Turner syndrome // Cell. 1990. V. 63. № 6. P. 1205–1218.
- Fu Y.X., Li W.H. The age of the common ancestor of human male estimated from ZFY intron sequence data // Science. 1996. V. 272. P. 1356–1357.
- Goebel T. Pleistocene human colonization of Siberia and peopling of the Americas: an ecological approach // Evol. Anthropol. 1999. V. 8. P. 208–227.
- Hammer M.F. A recent common ancestry for human Y chromosomes // Nature. 1995. V. 378. P. 376–378.
- Hammer M.F., Karafet T., Rasanayagam A. *et al.*Out of Africa and back again: nested cladistic analysis of human Y chromosome variation // Mol. Biol. Evol. 1998. V. 15. P. 427–441.
- Hammer M.F., Karafet T.M., Redd A.J. et al. Hierarchical patterns of global human Y-chromo-

- some diversity // Mol. Biol. Evol. 2001. V. 18. P. 1189–1203.
- Hammer M.F., Sprudle A.B., Karafet T. et al. The geographic distribution of human Y chromosome variation // Genetics. 1997. V. 145. P. 787–805.
- Harding R.M., Fullerton S.M., Griffiths R.C. *et al.* Archaic African and Asian lineages in the genetic ancestry of modern humans // Am. J. Hum. Genet. 1997. V. 60. P. 772–789.
- Harris E.E., Hey J. X chromosome evidence for ancient human histories // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. V. 96. P. 3320–3324.
- Helgason A., Hrafnkelsson B., Gulcher J. R. *et al.*A populationwide coalescent analysis of Icelandic matrilineal and patrilineal genealogies: evidence for a faster evolutionary rate of mtDNA lineages than Y chromosomes // Am. J. Hum. Genet. 2003. V. 72. P. 1370–1389.
- Ingman M., Kaessmann H., Paabo S., Gyllensten U. Mitochondrial genome variation and the origin of modern humans // Nature. 2000. V. 408. P. 708–713.
- International Human Genome Sequensing Consortium. Initial sequensing and analysis of the human genome // Nature. 2001. V. 409. P. 860–921.
- Jobling M.A. *et al.* Recurrent duplication and deletion polymorphisms on the long arm of the human Y chromosome in normal males // Hum. Mol. Genet. 1996. V. 5. P. 1767–1775.
- Jobling M.A., Gill P. Encoded evidence: DNA in forensic analysis // Nature Reviews. 2004. V. 5. № 10. P. 739–751.
- Jobling M.A., Heyer E., Dieltjes P., de Knijff P. Y-chromosome-specific microsatellite mutation rates re-examined using a minisatellite, MSY1 // Hum. Mol. Genet. 1999. V. 8. P. 2117–2120.
- Jobling M.A., Tyler-Smith C. Fathers and sons: the Y chromosome and human evolution // TIG. 1995. V. 11. P. 449–456.
- Jobling M.A., Tyler-Smith C. New uses for new haplotypes the human Y chromosome, disease and selection // Trends in Genet. 2000. V. 16. P. 356–362.
- Jobling M.A., Tyler-Smith C. The human Y chromosome: an evolutionary marker comes of age // Nat. Rev. Genet. 2003. V. 4. P. 598–612.
- Kaessmann H., Heissig F., von Haeseler A., Paabo S. DNA sequence variation in non-coding region of low recombination on the human X-chromosome // Nat. Genet. 1999. V. 22. P. 78–81.
- Karafet T.M., Osipova L.P., Gubina M.A. *et al.* High levels of Y-chromosome differentiation among native Siberian populations and the genetic signature of a boreal hunter gatherer way of life // Human Biology. 2002. V. 74. № 6. P. 761–789.
- Karafet T.M., Xu L., Du R. et al. Paternal population

- history of East Asia: Sourses, patterns, and microevolutionary processes // Am. J. Hum. Genet. 2001. V. 69. P. 615–628.
- Kayser M., Caglia A., Corach D. *et al*. Evaluation of Y-chromosome STRs: a multicenter study // Int. J. Legal Med. 1997. V. 110. P. 125–133.
- Kayser M., Kittler R., Erler A. et al. A comprehensive survey of human Y-chromosomal microsatellites // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 74. P. 1183–1197.
- Kivisild T., Rootsi S., Metspalu M. *et al.* The genetic heritage of the earliest settlers persists both in Indian tribal and caste populations // Am. J. Hum. Genet. 2003. V. 72. P. 313–332.
- Krings M., Stone A., Schmitz R.W. *et al.* Neanderthal DNA sequences and the origin of modern humans // Cell. 1997. V. 90. P. 19–30.
- Lahn B.T., Page D.C. Functional coherence of the human Y chromosome // Science. 1997. V. 278. P. 675–680.
- Lahn B.T., Page D.C. Retroposition of autosomal mRNA yielded testis-specific gene family on human Y chromosome // Nature Genet. 1999. V. 21. P. 429–433.
- Lahn B.T., Page D.C. A human sex-chromosomal gene family expressed in male germ cells and encoding variably charged proteins // Hum. Mol. Genet. 2000. V. 9. P. 311–319.
- Lahn B.T., Pearson N.M., Jegalian K. The human Y-chromosome in the light of evolution // Nature Reviews. Genetics. 2001. V. 2. № 3. P. 207–216.
- Lahr M.M., Foley R.A. Multiple dispersals and modern human origins // Evol. Anthropol. 1994. V. 3. P. 48–60.
- Lell J.T., Brown M.D., Schurr T.G. *et al.* Y chromosome polymorphism in Native American and Siberian populations: identification of Native American Y chromosome haplotypes // Hum. Genet. 1997. V. 100. P. 536–543.
- Lell J.T., Sukernik R.I., Starikovskaya Y.B. *et al.* The dual origin and Siberian affinities of Native American Y chromosomes // Am. J. Hum. Genet. 2002. V. 70. P. 192–206.
- Ma K., Inglis J.D., Sharkey A. *et al.* A Y chromosome gene family with RNA-binding protein homology candidates for azoospermia factor AZF controlling human spermatogenesis // Cell. 1993. V. 75. № 7. P. 1287–1295.
- Mathias N., Bayes M., Tyler-Smith C. Highly informative compound haplotypes for the human Y chromosome // Hum. Mol. Genet. 1994. V. 3. P. 115–123.
- Mellars P. // The Speciation of Modern *Homo* sapiens / Ed. T.J. Crow. Oxford: Oxford Univ. Press, 2002. P. 31–47.
- Mountain J.L., Cavalli-Sforza L.L. Inference of human evolution through cladistic analysis of nuclear

- DNA restriction polymorphisms // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. V. 91. P. 6515–6519.
- Murdock G.P. Ethnographic Atlas. Pittsburgh: University of Pittsburgh Press, 1967.
- Nasidze I., Sarkisian T., Kerimov A., Stoneking M. Testing hypotheses of language replacement in the Caucasus: evidence from the Y-chromosome // Hum. Genet. 2003. V. 112. P. 255–261.
- Page D.C. On low expectations exceeded; or, the genomic salvation of the Y chromosome // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 74. P. 399–402.
- Penny D., Steel M., Waddell P.J., Hendy M.D. Improved analyses of human mitochondrial DNA sequences support a recent African origin of *Homo sapiens* // Mol. Biol. Evol. 1995. V. 12. P. 863–882.
- Phillipson D.W. African Archaeology. 2nd ed. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1993.
- Pritchard J.K., Seielstad M.T., Perez-Lezaun A., Feldman M.W. Population growth of human Y chromosomes: study of Y chromosome microsatellites // Mol. Biol. Evol. 1999. V. 16. P. 1791–1798.
- Redd A.J. *et al.* Gene flow from the Indian subcontinent to Australia: evidence from the Y chromosome // Curr. Biol. 2002. V. 12. P. 673–677.
- Relethford J.H. Genetics of modern human origin and diversity // Ann. Rev. Anthropol. 1998. V. 27. P. 1–23.
- Rootsi S., Magri C., Kivisild T. *et al.* Phylogeography of Y-chromosome haplogroup I reveals distinct domains of prehistoric gene flow in Europe // J. Hum. Genet. 2004. V. 74. P. 128–137.
- Schneider P.M., Meuser S., Waiyawuth W. *et al.*Tandem repeat structure of the duplicated Y-chromosomal STR locus DYS385and frequency studies in the German and three Asian populations // Forensic Sci. Int. 1998. V. 97. P. 61–70.
- Scozzari R., Cruciani F., Pangrazio A. *et al.* Human Y-chromosome variation in the western Mediterranean area: implications for the peopling of the region // Human Immunol. 2001. V. 62. P. 871–884.
- Semino O., Magri M., Benuzzi G. *et al.* Origin, diffusion, and differentiation of Y-chromosome haplogroups E and J: Inferences on the neolithization of Europe and later migratory events in the Mediterranean area // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 74. P. 1023–1034.
- Semino O., Passarino G., Oefner P.J. *et al.* The genetic legacy of Paleolithic *Homo sapiens* in extant Europeans: a Y chromosome perspective // Science. 2000. V. 290. P. 1155–1159.
- Sinclair A.H., Berta P., Palmer M.S. *et al.* A gene from the human sex-determinig region encodes a protein with homology to conserved DNA-binding motif // Nature. 1990. V. 346. P. 240–244.
- Skakkabaek N.E. et al. Pathogenesis and manage-

- ment of male infertility // Lancet. 1994. V. 343. P. 1473–1479.
- Skaletsky H., Kuroda-Kawaguchi T., Minx P.J. *et al.* The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes // Nature. 2003. V. 423. № 6. P. 825–837.
- Tambets K., Rootsi S., Kivisild T. *et al.* The western and eastern roots of the Saami the story of genetic «outliers» told by mitochondrial DNA and Y chromosomes // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 74. P. 661–682.
- The Y-Chromosome Consortium. A nomenclature system for the tree of human Y-chromosomal binary haplogroups // Genome Research. 2002. V. 12. P. 339–348.
- Thomson R., Prietchard J.K., Shen P. *et al.* Recent common ancestry of human Y chromosomes: evidence from DNA sequence data // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. V. 97. P. 7360–7365.
- Tiepolo L., Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm // Hum. Genet. 1976. V. 34. P. 119–124.
- Tilford C.A., Kuroda-Kawaguchi T., Skaletsky H. *et al.* A phisical map of human Y chromosome // Nature. 2001. V. 409. P. 943–945.
- Tremblay, M., Vezina, H. New estimates of intergenerational time intervals for the calculation of age and origins of mutations // Am. J. Hum. Genet. 2000. V. 66. P. 651–658.
- Underhill P. Inferring human history: clues from Y-chromosome haplotypes // Cold Spring Harbour Symposia on Quantitative Biology. 2003. P. 487–493.

- Underhill P.A., Li Jin, Lin A. *et al.* Detection of numerous Y chromosome biallelic polymorphisms by denaturing high-performance liquid chromatography // Genome Res. 1997. V. 7. P. 996–1005.
- Underhill P.A., Passarino G., Lin A.A. *et al.* The phylogeography of Y chromosome binary haplotypes and the origins of modern human populations // Ann. Hum. Genet. 2001. V. 65. P. 43–62.
- Underhill P.A., Shen P., Lin A.A. *et al.* Y chromosome sequence variation and the history of human populations // Nat. Genet. 2000. V. 26. P. 358–361.
- Vigilant L., Stoneking M., Harpending H. *et al.* African populations and the evolution of human mitochondrial DNA // Science. 1991. V. 253. P. 1503–1507.
- Whitfield L.S., Sulston J.E., Goodfellow P.N. Sequence variation of the human Y chromosome // Nature. 1995. V. 378. P. 379–380.
- Zegura S.L., Karafet T.M., Zhivotovsky L.A., Hammer M.F. High resolution SNPs and microsatellite haplotypes point to a single, recent entry of Native American Y chromosomes into the Americas // Mol. Biol. Evol. 2004. V. 21. P. 164–175.
- Zerjal T., Xue Y., Bertorelle G. *et al.* The genetic legacy of the Mongols // Am. J. Hum. Genet. 2003. V. 72. P. 717–721.
- Zhivotovsky L.A., Underhill P.A., Cinnioglu C. *et al.*On the effective mutation rate at Y-chromosome STRs with application to human population divergence time // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 74. P. 50–61.

EVOLUTION AND PHYLOGEOGRAPHY OF HUMAN Y-CHROMOSOMAL LINEAGES

V.A. Stepanov*, V.N. Khar'kov, V.P. Puzyrev

Institute for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Tomsk, Russia, e-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru

Summary

The article reviews current data on structure, evolution and genetic diversity of human Y chromosome. Hypotheses of the origin of modern humans are discussed in the light of data on evolution of Y-chromosomal lineages. Detailed analysis of Y-chromosomal haplogroup phylogeography in the context of human dispersal reconstruction is given. Data on genetic diversity of Y chromosome in North Eurasia are discussed.

МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ В ПОПУЛЯЦИЯХ ЧЕЛОВЕКА И МЕТОДЫ ЕЕ ИЗУЧЕНИЯ

Л.А. Животовский

Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия, e-mail: levazh@gmail.com

Статья представляет собой обзор по микросателлитной изменчивости в популяциях челоека. Рассмотрены принципы выявления микросателлитных аллелей и их номенклатуры, особенности мутационного процесса по микросателлитным локусам. Даны общие сведения об эволюции микросателлитной изменчивости. Приведены некоторые статистические методы, основанные на данных о микросателлитном разнообразии, в том числе, при оценке возраста гаплогрупп Y-хромосомы и времени дивергенции популяций.

Микросателлиты - особый класс ДНКмаркеров. Они представляют собой фрагменты ДНК с большим количеством - до сотни и даже выше - тандемно повторяющихся идентичных «мотивов», обычно называемых «повторами»: короткими последовательностями из нескольких (как обычно принято считать - от одной до шести) пар нуклеотидов (Tautz, 1993). Микросателлиты высокополиморфны, с десятками аллелей в каждом локусе и высокими темпами мутирования (Levinson, Gutman, 1987; Jeffreys et al., 1988; Kelley et al., 1991; Henderson, Petes, 1992). Аллели микросателлитного локуса отличаются друг от друга длиной, в основном числом повторов. Небольшие размеры микросателлитных локусов позволяют применить метод полимеразной цепной реакции в целях генотипирования и обеспечить высокую воспроизводимость результатов в различных лабораториях (Weber, May, 1989; Weber, Wong, 1993). Для типирования микросателлитов требуется небольшое количество ДНК, которую можно экстрагировать даже из сильно деградированного биологического материала. Микросателлиты встречаются в большом количестве у всех эукариотических организмов (Kashi et al., 1990) и сейчас используются для изучения как природных популяций, так и популяций сельскохозяйственных животных и растений. У человека они распределены по всему геному, что позволяет использовать их, как и мононуклеотидные полиморфизмы (SNP), для анализа ассоциаций, сцепления и картирования генов (Holmans, 2001; Ott, 1999; Kong et al., 2002), в качестве маркеров наследственных заболеваний (Ashley, Warren, 1995). Значительный полиморфизм микросателлитов обеспечивает возможность с высокой вероятностью идентифицировать личность и выявить биологическое родство (Evett, Weir, 1998). Высокие темпы мутирования в этих локусах приводят к накоплению популяционно-специфических мутаций, что позволяет проводить детальный анализ популяционной структуры (Bowcock et al., 1994; Jorde et al., 2000; Rosenberg et al., 2002; Zhivotovsky et al., 2003). Данная статья – это обзор основных известных на сегодня особенностей микросателлитной изменчивости в популяциях человека и некоторых методов ее анализа.

Микросателлитные аллели и их определение

Микросателлиты буквально рассыпаны по геному человека: число их достигает нескольких десятков тысяч. В качестве примера на рис. 1 представлено распределение охарактеризованных микросателлитных локусов по хромосоме 15 человека; из него видно, что микросателлиты встречаются во всех сегментах хромосомы. К настоящему времени у человека исследовано около десятка тысяч мик-

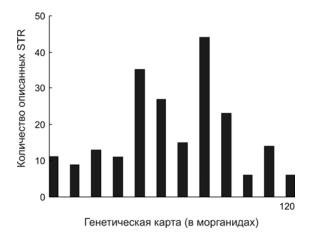


Рис. 1. Распределение описанных микросателлитных локусов в хромосоме 15 (по данным Marshfield La).

Генетическая карта построена по средней частоте рекомбинации у обоих полов.

росателлитных локусов (Dib *et al.*, 1996; Weber, Broman, 2001; The Mammalian Genotyping Service: http://research.marshfieldclinic.org/genetics/sets/combo.html).

В зависимости от длины повтора микросателлиты классифицируют на локусы с моно-, ди-, три-, тетра-, пента-, и гексануклеотидными повторами. Например, с-протоонкоген вируса саркомы кошки fes/fps, локализованный в хромосоме 15 человека, содержит тетрануклеотидные повторы ATTT в одном из интронов этого гена. Они и определяют микросателлитный локус, обозначаемый как FES/FPS (рис. 2). Микросателлитные локусы высокополиморфны — т. е. для каждого из них имеется много аллелей. Например, в популяциях обнаружено до десятка аллелей локуса FES/FPS (с числом повторов от 7 до 15) и нередки локусы с гораздо бо́льшим числом аллелей (рис. 3).

Микросателлитные фрагменты выявляют методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), обеспечивающим многократное увеличение числа копий (амплификацию) данного фрагмента ДНК. Амплификация достигается в ходе циклического (30-40 циклов) комплементарного достраивания ДНК-матрицы с помощью термостабильной *Тад*-полимеразы. Цикличность обеспечивается программируемыми термостатами (амплификаторами) с автоматической сменой температур режимов плавления ДНК и ее репликации. Синтез данного фрагмента ДНК инициируется ДНК-затравками в виде пары праймеров - синтетических олигонуклеотидов, комплементарных нуклеотидным последовательностям на границах исследуемого фрагмента. Поскольку микросателлитные аллели короткие и вместе с праймерами обычно не превышают 200-300 п.н., то даже сильно деградированный биологический материал может содержать полноразмерные интактные копии исследуемого фрагмента ДНК, обеспечивая высокую вероятность их успешной амплификации. Именно по этой причине ПЦР небольших участков ДНК, в том числе микросателлитов, оказался особенно важным для судебно-медицинских исследований и для анализа древних костных остатков (правда, более успешным в этих случаях пока является анализ митохондриальной ДНК (мтДНК) из-за высокой копийности молекул

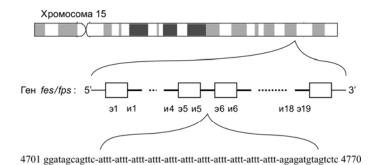
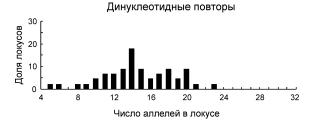


Рис. 2. Микросателлитный локус *FES/FPS*.

Локус *FES/FPS*, состоящий из серии тетрануклеотидных повторов АТТТ, содержится в интроне с-протоонкогена *fes/fps*. На рисунке дана нуклеотидная последовательность между позициями 4701 и 4770, где располагаются повторы АТТТ (полная длина гена *fes/fps* превышает 12 тыс. пар нуклеотидов). Данный *FES/FPS*-аллель имеет 11 повторов.



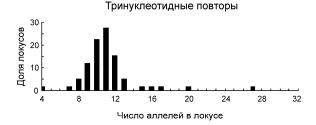




Рис. 3. Число аллелей в аутосомных микросателлитных локусах с ди-, три- и тетрануклеотидными повторами, обнаруженных в выборке более чем 1 тыс. индивидов из 52 этнических групп основных регионов мира (Zhivotovsky *et al.*, 2003).

Видно, что подавляющее число локусов имеют 8 и более аллелей. Локусы с динуклеотидными повторами в среднем более вариабельны, чем локусы с более длинными мотивами.

мтДНК в митохондриях). Для исследуемого микросателлитного локуса подбирают такую пару праймеров, чтобы комплементарные им концевые (фланкирующие) участки ДНК были высокоспецифичны — отсутствовали в других участках генома человека или других организмов, способных «засорить» исследуемую ДНК, — и обеспечивали надежность ампли-

фикации. Для этого они должны быть достаточной длины (20–30 п.н.), их 3'-концы не должны быть комплементарными друг другу и не должны содержать C/G-трактов. Кроме того, они должны быть сбалансированными по содержанию нуклеотидов для равенства температур плавления ДНК. В качестве примера на рис. 4 показана одна из используемых пар праймеров для локуса *FES/FPS*. Были разработаны эффективные методы анализа микросателлитов с использованием праймеров, меченных флуоресцентными красителями, с последующей детекцией продуктов реакции с помощью автоматических секвенаторов ДНК (Ziegle *et al.*, 1992).

Уточним определение понятий микросателлитного локуса и микросателлитных аллелей. Участок ДНК с определенной геномной локализацией, содержащий короткие тандемные повторы, называют микросателлитным локусом (или микросателлитом), часто STRлокусом (или просто STR - от английского Short Tandem Repeats), или же SSR – Simple Sequence Repeats. Аллель STR-локуса – это окаймленный данной парой праймеров фрагмент ДНК, содержащий определенное число исследуемых повторов. Поскольку выбор праймеров во многом произволен, то термины «локус» и «аллель» здесь имеют чисто символический характер, указывая лишь на то, что этот локус содержит участок ДНК с исследуемыми повторами. Можно выбрать иную пару праймеров, окаймляющую этот же фрагмент ДНК с повторами, – и это будет тот же STRлокус, если целью исследования является выявление числа или нуклеотидного содержания тех же самых повторов в данном участке ДНК. При этом соответствующие аллели, выявляемые разными парами праймеров, отличаются друг от друга на одно и то же число нуклеотидов, определяемое только различием в положении концевых участков амплифицируемых фрагментов ДНК. Независимо от того, определяют ли разные пары праймеров большие или

[4621] 5'... TTGGCCTGGAGCAGCT<u>GGAAGATGGAGTGGCTGTTA</u>ATTCATGTAGGGAAGGCTGTGGGA AGAAGAGGTTTAGGAGACAAGGATAGCAGTTC**ATTTATTTATTTATTTATTTATTT ATTTATTTATTTA**GAGATGTAGTCTC <u>ATTCTTTCGCCAGGCTGGAG</u>TGCAGTGGCG ...3' [4800]

Рис. 4. Фрагмент ДНК, содержащий АТТТ-повторы локуса *FES/FPS* и фланкирующие участки. На рисунке показан фрагмент между позициями 4621 и 4800 с-протоонкогена *fes/fps* (см. рис. 1). 11 тетрануклеотидных повторов АТТТ выделены жирным шрифтом. Участки для одной из используемых пар праймеров подчеркнуты.

меньшие амплифицированные фрагменты ДНК, важно, чтобы эти фрагменты содержали весь участок с исследуемыми повторами, которые и являются основной характеристикой микросателлитного локуса. Поэтому формула локуса обычно указывает на структуру повторов и их число. Так, формула STR-локуса FES/FPS записывается как $[ATTT]_n$, где n — число повторов; аллель в этом локусе (приведенный на рис. 2), обозначается как $[ATTT]_{11}$ — в нем содержится 11 повторов ATTT.

В особо важных случаях – например, в судебно-медицинской экспертизе - генотипирование (т. е. выявление аллелей STR-локуса у исследуемых индивидов) проводят по двум или даже трем парам праймеров. Делают это потому, что не исключена мутация в районе праймера (либо новая, возникшая у данного индивида, либо возникшая раньше и достигшая определенной частоты в популяции), ассоциированная с определенным аллелем, при этом амплификация этого аллеля невозможна - он ведет себя как необнаруживаемый «нуль-аллель». Указанием на присутствие такой мутации у индивида является его гомозиготность по данному аутосомному микросателлитному локусу, которая оказывается в таком случае ложной, поскольку «нуль-аллель» не амплифицируется. Как правило, микросателлиты высокополиморфны и потому подавляющее большинство людей гетерозиготны по ним; лишь небольшой процент индивидов реальные гомозиготы, имеющие идентичные по нуклеотидному составу аллели в обоих гомологичных микросателлитных локусах. Использование другой пары праймеров, не включающей эту мутацию, позволяет провести ПЦР и определить реальный генотип индивида по данному микросателлитному локусу. Конечно, микросателлитные локусы гаплоидных тканей и органов или гемизиготной части генома (например, Ү-хромосомы) не показывают гетерозиготного генотипа, хотя нульаллели могут встречаться и по ним; в этом случае они легко обнаруживаются по отсутствию продукта амплификации. Разработаны так называемые мультиплексные реакции, позволяющие проводить одновременную амплификацию и фрагментный анализ по нескольким локусам; они различимы на фореграмме окраской и положением, обеспечиваемыми флуоресцентными праймерами и неперекрывающейся вариацией размеров аллелей разных локусов.

Номенклатура микросателлитных локусов не имеет единого стандарта. Название STRлокуса может быть связано с тем геном, в котором он находится (например, FES/FPS), a может отражать хромосомную локализацию и определенный номер (например, D11S1986 в хромосоме 11 и DYS392 в Y-хромосоме). Даже обозначение повтора может быть разным: иметь различные варианты перестановок или указывать на разные комплементарные цепи ДНК. Например, на рис. 3 видно, что, поскольку участок с тетрануклеотидными повторами окаймлён нуклеотидами А, повторы в локусе FES/FPS могут быть обозначены не только как АТТТ, но и как ТТТА, а исходя из нуклеотидной последовательности комплементарной цепи – еще и как АААТ или ТААА.

Структура микросателлитных аллелей может быть разной сложности и иметь вариации как по участку с повторами, так и во фланкирующих последовательностях (см. классификацию: Urguhart et al., 1994; Gill et al., 1995). Например, все аллели локуса FES/FPS имеют только так называемые совершенные, или простые повторы: их регулярность ничем не прерывается. В то же время в этом конкретном локусе встречаются вариации, которые отличаются от стандартных аллелей заменой нуклеотида А на нуклеотид С в одной из позиций 5'-фланкирующего района и выявляются прямым секвенированием или рестрикционным анализом. Локус НИМТН01 (первый интрон гена тирозингидроксилазы) имеет большинство аллелей с простыми повторами [ААТG]_n, но некоторые его аллели имеют более сложную структуру, как, например, [ААТG]5АТG [AATG]₃ или [AATG]₆ATG[AATG]₄. Эти аллели содержат между основными тетрануклеотидными повторами тринуклеотид АТG, видимо, путем делеции возникший из основного повтора. Вариации в структуре повторов в этом локусе могут образоваться и за счёт замены, встраивания или выпадения отдельного нуклеотида, например, в аллеле [ААТG] [AACT][AATG]₈ATG[AATG]₃ yuactok ATG образовался из повтора AATG вследствие потери нуклеотида А. Наконец, встречаются сложные аллели, составленные из двух и более **Рис. 5.** Структура локуса *DYS389I/II*.

Для анализа двух частей этого локуса, в каждом из которых наблюдается вариабельное число повторов, используют как внешние, так и внутренний праймеры.

типов повторов. Например, один из аллелей локуса vWF, используемого в судебногенетических исследованиях, имеет подобную сложную структуру: $[TCTA]_2[TCTG]_4$ $[TCTA]_3TCCA[TCTA]_3$. Такие сложные локусы нередко разбивают на части, соответствующие своим группам повторов, которые затем анализируют раздельно с использованием как окаймляющих, так и внутренних праймеров (рис. 5).

Обычно длина аллеля, выраженная в числе нуклеотидных пар (без определения числа повторов), достаточна для сравнительного анализа. Однако для эволюционных оценок и датировок нередко необходима информация о размере аллеля, выраженная именно в числе повторов. В таком случае необходимо знать полную нуклеотидную последовательность аллеля определенного эталонного образца или использовать в каждой серии генотипирования образцов так называемые лэддеры — фрагменты ДНК аллелей с известным числом повторов. Это позволяет рассчитать размер аллеля в терминах числа повторов.

Мутационный процесс по микросателлитным локусам

Подавляющая доля мутаций в микросателлитных локусах возникает за счет специфической ошибки репликации ДНК в районе микросателлита – проскальзывания (англ. slippage) ДНК-полимеразы вдоль гомополимерной последовательности на число нуклеотидов, кратное длине повтора. Темпы возникновения микросателлитных мутаций (μ) гораздо выше, чем частота точковых мутаций у эукариот: если скорость возникновения последних — порядка величин 10^{-9} — 10^{-8} на нуклеотид и порядка 10^{-6} на ген, то для изменения числа повторов она гораздо выше: от 10^{-6} до 10^{-2}

(Schlötterer, 2000). Именно по этой причине вариабельность STR-локусов характеризуется числом повторов, а основным методом генотипирования является фрагментный анализ, позволяющий различать размеры аллеля. На рис. 6 приведена родословная, в которой выявлена вновь возникшая мутация по одному из микросателлитных локусов Y-хромосомы.

Если микросателлит находится в кодирующем участке генома, то его мутации либо летальны, если они прерывают синтез важного белка, либо кодируют дефектные полипептидные цепи. Последнее обычно связано с тринуклеотидными повторами, поскольку они не сдвигают рамку считывания, а лишь уменьшают, а чаще увеличивают длину кодируемой этим геном полипептидной цепи. Например, хорея Гентингтона, вызывающая поражение центральной нервной системы, обусловлена дисфункцией белка гентингтина вследствие увеличения в нем полиглютаминовой зоны. Это связано с ростом копийности триплетных повторов САG до 40 ÷ 100 в гене, который в норме имеет менее 30 повторов. Другое заболевание - фрагильный Х-синдром - обусловлено возрастанием числа CGG-повторов: от нормы, менее 50, до многих сотен копий у больных (Ashley, Warren, 1995).

Анализ более 5 тысяч аутосомных микросателлитов с диаллельными повторами показал, что средняя частота их возникновения $\mu = 6.2 \times 10^{-4}$ на локус на поколение (Dib *et al.*, 1996). Темпы мутирования в локусах с три- и тетрануклеотидными повторами ниже (Chakraborty *et al.*, 1997). Основная часть микросателлитных мутаций изменяет количество повторов как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения ровно на единицу. Однако часть мутантных аллелей может терять или приобретать по два и даже более

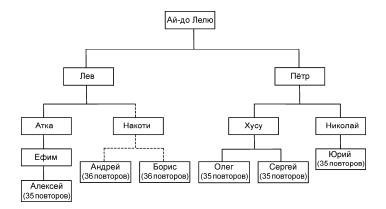


Рис. 6. Пример вновь возникшей мутации в STR-локусе Y-хромосомы. (По данным, предоставленным автору Л.П. Осиповой, Т.М. Карафет и М. Хаммером).

Родословная мужчин в семье лесных ненцев, имеющих гаплогруппу N-P63. У типированных индивидов указано число повторов по локусу CDY-1. По остальным исследованным локусам все типированные индивиды в этой семье имели идентичные аллели. Поскольку возникновение двух мутаций маловероятно, то данные можно интерпретировать так, что родоначальник семьи Ай-до Лелю и его сыновья Лев и Петр имели одинаковые Y-гаплотипы с аллелем из 35 повторов по локусу CDY-1. Этот аллель мутировал к 36 повторам у сына Льва — Накоти, который передал его своим сыновьям Андрею и Борису; пунктиром показан путь этого аллеля.

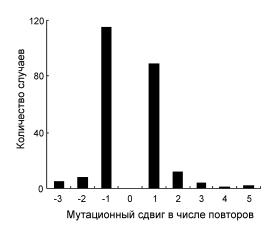


Рис. 7. Пример спектра мутаций в микросателлитных локусах (по данным Xu *et al.*, 2000).

Изучено 287786 локус-трансмиссий «родитель/ потомок» в полных семьях по 273 микросателлитам с тетрануклеотидными повторами. Среди них было обнаружено 508 менделевских несоответствий, из которых повторным генотипированием были надежно установлены 236 мутаций в половых клетках. Как видно на представленном рисунке, в большинстве этих мутаций количество повторов изменяется ровно на единицу, однако нередки мутационные изменения на два и более повторов (таких мутаций было 16,4 %).

Мутационная дисперсия
$$\sigma_m^2 = \sum_{i=-3}^5 n_i i^2 / n$$
 равна 1,83,

где n — число исследованных мутаций (в нашем случае — 236), i — мутационный сдвиг в числе повторов (в нашем случае — от —3 до +5), а n_i — число мутаций с изменением числа повторов на величину i.

повторов (рис. 7). Как следует из рисунка 7, дополнительным параметром мутационного процесса по микросателлитным локусам, помимо темпов мутирования — μ , является разброс мутационных изменений в числе повторов (мутационная дисперсия) — σ_m^2 ,

который определяется как
$$\sigma_m^2 = \frac{1}{n} \sum_i n_i i^2$$
,

где n — число исследованных мутационных событий, i — мутационный сдвиг в числе повторов, а n_i — число мутаций с изменением

числа повторов на величину i. При симметричных мутациях, когда средние значения мутационных сдвигов в минус- и плюс-сторо-

ны одинаковы (т. е.
$$\frac{1}{n} \sum_{i=-3}^{5} n_i i = 0$$
, σ_m^2) — это

обычная дисперсия. Если мутации изменяют размер аллеля ровно на единицу, тогда $\sigma_m^2=1$; при бо́льших мутационных изменениях (как, например, на рис. 7) $\sigma_m^2>1$.

В эволюционных исследованиях базовым является произведение этих двух параметров (μ и σ_m^2): $w = \mu \sigma_m^2$ (Slatkin, 1995; Zhivotovsky, Feldman, 1995; Di Rienzo *et al.*, 1998), которое было названо эффективным темпом мутирования (effective mutation rate: Zhivotovsky, 1999; Zhivotovsky *et al.*, 2000). Связано это с тем, что чем больше возникает мутантных аллелей, отстоящих от родительского аллеля на несколько повторов (т. е. чем

больше величина σ_m^2), тем быстрее нарас-

тает общая изменчивость популяций и тем выше темпы дифференциации популяций по числу повторов. Анализ данных о более чем пяти тысячах аутосомных микросателлитных локусов с динуклеотидными повторами (Dib et al., 1996) позволил оценить мутацион-

ную дисперсию σ_m^2 : для этих данных она

оказалась равной порядка 2,5 (Feldman et al., 1999), что отвечает эффективному темпу мутирования в среднем на динуклеотидный локус $w = 1.52 \times 10^{-3}$ (Zhivotovsky et al., 2000). Сопоставление популяционной изменчивости по аутосомным динуклеотидным микросателлитным локусам с изменчивостью по аутосомным локусам с три- и тетрануклеотидными повторами у тех же индивидов позволило оценить средние эффективные темпы мутирования для три- и тетрануклеотидных маркеров. Для двух различных наборов локусов и различных популяционных выборок оценки эффективных темпов мутирования в аутосомных микросателлитных локусах с три- и тетрануклеотидными повторами оказались несколько различающимися: 0.85×10^{-3} и 0.93×10^{-3} (Zhivotovsky et al., 2000) и 0.71×10^{-3} и 0.70×10^{-3} (Zhivotovsky *et al.*, 2003).

Темпы мутирования могут значительно варьировать от локуса к локусу (Di Rienzo et al., 1998; Cooper et al., 1999; Zhivotovsky et al., 2001). Более того, аллели разной длины в одном и том же локусе также могут отличаться по темпам мутирования. Например, более длиные аллели могут чаще мутировать, подчас предпочтительно к аллелям с меньшим числом повторов (Zhang et al., 1994; Xu et al., 2000; Huang et al., 2002; Du-

puy et al., 2004), что может приводить к росту дисперсии по числу повторов с увеличением среднего размера локуса (Kayser et al., 2004). Возможность того, что аллели большей длины могут предпочтительно мутировать в короткие аллели, и наоборот, короткие аллели - в длинные, может являться эволюционным механизмом, удерживающим изменчивость по микросателлитным локусам в определенных пределах (Garza et al., 1995; Nauta, Weissing, 1996; Feldman et al., 1997; Zhivotovsky et al., 1997; Xu et al., 2000). Отбор против индивидов-носителей аллелей с большим числом повторов, например, ассоциированных с тяжелыми заболеваниями, также может ограничивать микросателлитную изменчивость.

Особо следует сказать о мутационном процессе по микросателлитным локусам У-хромосомы. По локусам с три- и тетрануклеотидными повторами, наиболее часто используемым для филогеографического и популяционного анализа, средние скорости возникновения новых мутаций – $(2,0 \div 3,0) \times 10^{-3}$ на локус на поколение (Hever et al., 1997; Kayser et al., 2000; Weale et al., 2001). Эти «трансмиссионные», или «семейные» оценки получены по парам «отец-сын» и генеалогическим данным. Они значительно превышают «эволюционные» оценки темпов мутирования по данным о микросателлитных вариациях в медианной сети -0.26×10^{-3} на 20 лет или 0.33×10^{-3} на 25 лет (Forster *et al.*, 2000) и по сводным данным (о микросателлитной изменчивости в популяциях с документированной историей и сравнительной изменчивости микросателлитных локусов Y-хромосомы и аутосом) -0.69×10^{-3} на локус на 25 лет (Zhivotovsky et al., 2004). Следует подчеркнуть, что данные оценки это усредненные по локусам скорости возникновения мутаций; между микросателлитными локусами Ү-хромосомы различия в темпах мутирования значительны: стандартное отклонение составляет 0.57×10^{-3} (Zhivotovsky et al., 2004). Столь большое различие между «трансмиссионной» «эволюционной» оценками вызваны, вероятно, тем, что большое число вновь возникших мутаций не дают никакого эволюционного вклада и быстро исчезают из популяции. Причиной этого могут быть как случайная элиминация, так и ассоциативный отбор STR-мутаций, обусловленный селективными процессами по нерекомбинантной части гаплоидного генома Y-хромосомы. В связи с этим стоит указать, что еще большее по величине различие между «семейными» и «эволюционными» оценками обнаружено и по другой нерекомбинантной гаплоидной системе — митохондриальной ДНК (Heyer et al., 2001). Причины подобных различий ещё не выяснены до конца ни для мтДНК, ни для Y-хромосомы (см. Di Giacomo et al., 2004; Zhivotovsky, Underhill, 2005).

Знание «трансмиссионных» оценок темпов мутационного процесса по микросателлитам Y-хромосомы важно для судебномедицинских генетических экспертиз и исследования наследственных болезней, в то время как «эволюционные» оценки скоростей мутирования важны для датирования древних популяционных событий.

Эволюция микросателлитной изменчивости

Задолго до открытия микросателлитной изменчивости описание ее эволюции было предвосхищено теоретическими исследованиями (Ohta, Kimura, 1973; Moran, 1975), в которых изучались модели генетического дрейфа по локусам с пошаговыми мутациями. Широкое исследование микросателлитной изменчивости в популяциях человека началось с публикации Bowcock et al. (1994), поддержавшей гипотезу африканского происхождения человечества (Cann et al., 1987). К этому времени были даны оценки темпов мутирования по микросателлитным локусам (Weber, Wong, 1993), после чего появились первые методические исследования: по особенностям микросателлитной изменчивости у человека (Valdes et al., 1993), генетическому расстоянию $(\delta \mu)^2$, позволившему оценить время в модели африканского происхождения человечества (Goldstein et al., 1995a), R_{ST} -статистике как мере дифференциации популяций (Slatkin, 1995), дан общий теоретический анализ микросателлитной изменчивости (Zhivotovsky, Feldman, 1995). Это позволило развить методы оценки параметров роста численности древних популяций человека по данным о микросателлитах В современных популяциях

(Kimmel et al., 1998; Reich, Goldstein, 1998; Pritchard et al., 1999; Gonser et al., 2000; Jin et al., 2000; King et al., 2000; Zhivotovsky et al., 2000), ввести новые генетические расстояния и статистики для оценки времени дивергенции популяций (Bowcock et al., 1994; Deka et al., 1995; Goldstein et al., 1995a, b; Zhivotovsky, 1999, 2001), разработать методы выявления подразделенности популяций и интенсивности генных потоков между ними (Slatkin, 1995; Michalakis, Excoffier, 1996; Rousset, 1996; Feldman et al., 1999). Было показано, что для надежной (с малой стандартной ошибкой) оценки времени свершения древних эволюционных событий по данным о микросателлитной изменчивости в современных популяциях человека могут потребоваться многие сотни локусов (Zhivotovsky, Feldman, 1995; Goldstein et al., 1996; Jorde et al., 1997).

Для изучения эволюционной истории популяций важно, чтобы используемые маркеры были селективно нейтральны, не влияли бы на приспособленность особей. В противном случае филогенетические древа популяций и оценки времени свершения древних популяционных событий, основанные на данных о частотах аллелей и гаплотипов, окажутся статистически смещенными. Результаты изучения белковых маркеров свидетельствуют, что их можно рассматривать как нейтральные лишь условно, поскольку они кодируют функционально важные белки, вовлеченные в адаптивные процессы. Микросателлиты в целом более нейтральны, чем белковые маркеры, поскольку в популяционные исследования вовлекаются STR-локусы, локализованные в интронах и других некодирующих участках генома. Необходимо отметить, что вследствие значительной скорости возникновения мутаций, равновероятно увеличивающих или уменьшающих размер аллеля на один или более мотивов, микросателлитная изменчивость характеризуется высоким уровнем гомоплазии – наличием аллелей, идентичных по числу повторов, но не идентичных по происхождению (т. е. мутировавших от аллелей с иным числом повторов).

Допущение селективной нейтральности позволяет рассматривать модели эволюции микросателлитной изменчивости, учитывающие лишь два основных в данном случае фактора: случайный генетический дрейф и мута-

ционный процесс. Еще одним существенным фактором популяционной динамики, способным повлиять на распределение аллельных частот, является изменение численности, поскольку популяции человека не стационарны: человечество в целом растёт, а численность отдельных популяций может и уменьшаться.

Разработана широкая панель аутосомных микросателлитных локусов у человека (см. http://research.marshfieldclinic.org/genetics/sets/combo.html), позволяющая как картировать гены, так и изучать эволюцию популяций человека в глобальном масштабе. По одной из таких панелей нами (Rosenberg et al., 2002, Zhivotovsky et al., 2003) было проведено сравнительное исследование представителей разных народов мира, позволившее ответить на вопрос, можно ли по образцу ДНК конкретного индивида определить его региональноэтническую принадлежность и дать глобальную картину генетической дифференциации и эволюции человечества (рис. 8–10).

Статистический анализ микросателлитной изменчивости

Основной тип полиморфизма микросателлитных локусов связан с вариабельностью аллелей по числу повторов. На рис. 11 видно, что распределение аллелей, упорядоченных по возрастанию числа повторов, похоже на гистограмму распределений для количественных признаков. Гистограммы распределений аллелей микросателлитных локусов нередко унимодальны и внешне напоминают нормальное распределение. Однако на самом деле они часто далеки от нормального распределения, и статистические тесты показывают, что отклонения от нормального распределения по числу повторов часто вызваны «тяжелыми хвостами» распределения - аллелями с крайними величинами числа повторов. Количественно это выражается в величине коэффициента эксцесса (отношения четвертого центрального момента к квадрату дисперсии): она равна 3 для нормального распределения, в то время как ожидаемое его значение в равновесной популяции превышает (Zhivotovsky, Feldman, 1995). Более того, «ненормальность» по числу микросателлитных повторов нередко связана с многовершинностью распределений и даже с разрывом гистограммы распределения на части. Нередко наличие таких разрывов объясняют тем, что в данной популяции могла возникнуть «многошаговая» мутация, т. е. мутация, изменяющая размер аллеля на два или большее число повторов. Это одно из возможных объяснений. Однако нельзя исключать и другое объяснение: случайный генетический дрейф также может привести к многовершинным и разорванным распределениям даже при одношаговых мутациях, т. е. мутациях, изменяющих число повторов ровно на единицу (рис. 12).

Возможность использовать подходы и методы количественной генетики позволяет исследовать микросателлитную изменчивость и различия между популяциями двумя разными взаимодополняющими подходами. С одной стороны, можно применить методы, развитые для классических полиморфных систем (белков, групп крови и др.) - с учетом их частоты в популяциях безотносительно к тому, сколько повторов стоит за этими аллелями (Животовский, 1991; Вейр, 1995; Weir, 1996). Например, в судебномедицинских генетических исследованиях размер аллеля сам по себе несуществен; здесь важно лишь то, что микросателлитные локусы намного более удобны и надежны, имеют большую идентификационную мощность и лучше удовлетворяют критериям доказательности, чем применявшиеся до того полиморфные белковые системы, групкрови И мультилокусные ДНКфингерпринты (NRC, 1996). С другой стороны, популяционную изменчивость по микросателлитным локусам можно характеризовать в терминах количественных признаков с использованием хорошо развитого математического аппарата количественной генетики. Представление микросателлитной изменчивости как количественной удобно и естественно для оценки популяционногенетических параметров, описания эволюционной динамики и датирования древних популяционных событий по данным о генотипическом составе ныне живущих популяций. Это возможно по той причине, что микросателлитный повтор является основной мутационной единицей, а особенности и

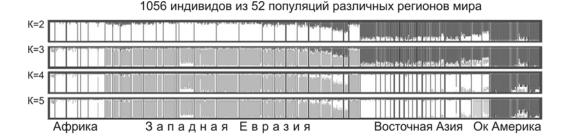




Рис. 8. Разбиение 1056 индивидов из 52 популяций на группы согласно их сходству друг с другом по 377 микросателлитным локусам (Rosenberg *et al.*, 2002).

Были исследованы 1056 человек из 52 этнических групп из различных регионов мира – экваториальной, южной и северной Африки, западной, центральной и восточной Азии, Европы, Океании, Центральной и Южной Америки, биологические образцы которых хранятся в виде клеточных культур (The HGDP-CEPH Human Genome Diversity Cell Line Panel, Cann et al., 2002). Индивиды относились к определенной этнической группе согласно их самоопределению и были генотипированы по 404 STR-локусам в The Mammalian Genotyping Service (см. http:// research.marshfieldclinic.org/genetics/sets/combo.html, Marshfield Panel #10), охватывающим все хромосомы, включая половые; из них были выбраны 377 аутосомных локусов (данные доступны по адресу http:// research.marshfieldclinic.org/genetics/Freq/FreqInfo.htm). После того как все индивиды были генотипированы, полученные данные анализировали следующим образом. Задавали определенное число K (от 2 до $5 \div 6$) и затем использовали алгоритм «structure» (Pritchard et al., 2000), чтобы подразделить всех 1056 индивидов на К «ДНК-групп» в соответствии со степенью их сходства по исследованным 377 локусам – без использования информации об их этнической принадлежности. После того как были сформированы ДНК-группы, определяли, в какую из них попали индивиды той или иной этнической группы. На диаграммах оригинала (Rosenberg et al., 2002; см. также Животовский, 2004б) группы были представлены разным цветом. Здесь диаграммы могли быть воспроизведены лишь в черно-белом варианте. На диаграммах все популяции отделены друг от друга вертикальной чертой. В пределах популяции каждый индивид представлялся вертикальной полосой с одной или несколькими цветами пропорционально тому, какая доля локусов отвечает соответствующей группе. Например, при K = 5 обе популяции из Океании (Ок), хотя они отчетливо отличаются от других групп, содержат индивидов, имеющих локусы, характерные для народов Восточной Азии и Западной Евразии, а в одной из популяций экваториальной Африки (пигмеи племени биака) имеется индивид, скорее относящийся к группе популяций из Западной Евразии. Оказалось, что по сходству ДНК практически все индивиды распределились по большим группам соответственно их географической принадлежности. А именно: при разбиении выборки на две группы (K=2) в одну из них попали все представители негроидной (африканской, или черной) и европеоидной (евразийской, или белой) рас, а в другую - монголоидной (Восточная Азия и американские индейцы) и океанийской рас. При K=3 первая группа разделилась на африканскую и евразийскую расы, при K = 4 из второй группы отделились американские индейцы, а при K = 5 выделилась океанийская раса. Многие индивиды несли большинство признаков своей расы. Но некоторые при этом имели значительную долю признаков другой расы. Дальнейший анализ (не показан на рисунке из-за невозможности воспроизведения цветной гаммы) показал, что в пределах каждой географической расы выделение групп популяций не было уже столь явным. Например, евразийская раса хорошо подразделяется на народы Европы, Ближнего Востока и Центральной/Южной Азии, но в их пределах наблюдается значительное перекрытие (см. Rosenberg et al., 2002; Животовский, 2004а, б. 2005а). Хорошо идентифицируются все аборигенные популяции – вероятно, вследствие генетического дрейфа, вызванного их небольшой численностью. Например, среди африканских выборок отчетливо выделяются представители старейших (из тех, что изучены здесь) племен - охотников-собирателей: пигмеев (биака и мбути) и сан, однако гораздо более многочисленные банту-говорящие народы не разделяются данным методом; американские индейцы четко разбиваются на все пять из имевшихся в данном исследовании племен: пима и майя из Центральной Америки, колумбийцы из севера Южной Америки, суруи и каритиана из бассейна Амазонки; два исследованных народа Океании также хорошо отделяются один от другого.

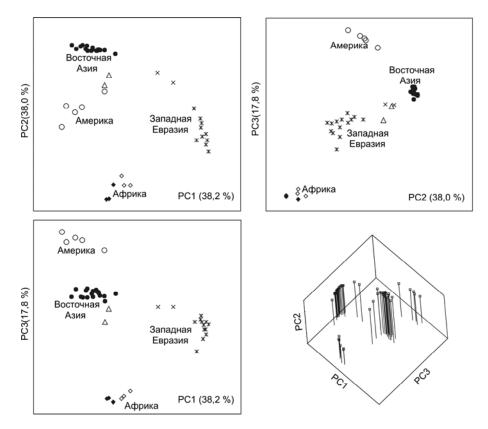


Рис. 9. Расположение выборок из основных регионов мира в пространстве трех главных компонент (по данным Zhivotovsky *et al.*, 2003).

Ромбы — Центральная/Южная Африка (черные — охотники-собиратели, белые — банту-говорящие); звездочки — Западная Евразия (крестиком выделены уйгуры и хазарейцы); кружки черные — Восточная Азия; кружки светлые — Америка; треугольники — Океания.

Исследованы выборки из 52 этнических групп по 374 микросателлитным локусам (см. рис. 8). Главные компоненты были определены по 52×52 -матрице парных значений коэффициента корреляции между средними значениями

числа повторов в выборках (Zhivotovsky, 1999). А именно, если $\overline{r}_{A1},\overline{r}_{A2},...,\overline{r}_{AL}$ и $\overline{r}_{B1},\overline{r}_{B2},...,\overline{r}_{BL}$ – средние значе-

ния числа повторов в популяциях A и B по L исследованным локусам, то вычисляется коэффициент корреляции r_{AB} между ними.

Полученная картина дифференциации согласуется с данными, представленными на рис. 8. Детали распределения популяций (см. Zhivotovsky et al., 2003). Исследованные популяционные выборки образуют большие географические кластеры: Южная Африка, Западная Евразия, Восточная Азия, Океания и Америка. Положение популяций в пределах каждого кластера соответствует их популяционному статусу. Например, бантуговорящие народы Африки оказываются генетически ближе друг к другу, чем к племенам охотниковсобирателей сан и мбути; на диаграмме сан и мбути оказались на границе африканского кластера, относительно обособясь от другого племени пигмеев - биака, оказавшегося ближе к подкластеру народов банту, что имет свое объяснение (см. Zhivotovsky et al., 2003). Западная Евразия, которая включает Ближний Восток, Европу, Центральную и Южную Азию и Северную Африку, четко отделяется от других больших групп и имеет выраженную внутреннюю структуру. Уйгуры (выборка взята из Западного Китая) и хазарейцы занимают положение, промежуточное между Евразией и Восточной Азией, что отражает их родство с монголами. Этнические группы Восточной Азии формируют отдельный кластер, в котором также прослеживается определенная внутренняя структура. Океания отделяется от Восточной Азии. Популяции Америки отстоят от других континентальных групп. Одна из амазонских популяций - суруи - более обособлена от других американских популяций - вероятно, из-за изоляции и значительного генетического дрейфа, вызванного чрезвычайно малой численностью этого племени. Центральноамериканская популяция майя, напротив, показывает большую, чем другие американские популяции, близость к неамериканским кластерам, что может отражать влияние миграций на американский континент в постколумбову эпоху.

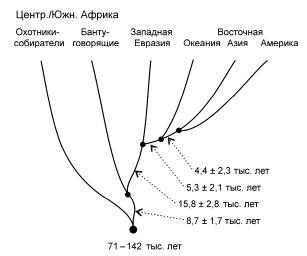


Рис. 10. Эволюционное древо популяций человека по данным об аутосомных микросателлитных локусах (Zhivotovsky *et al.*, 2003).

Первичное разделение популяций человека современного анатомического типа и отделение друг от друга популяций началось в Африке - в среднем, около 100 тыс. лет назад. Численность той популяции, которая определила генетический пул современного населения земного шара, была порядка двух тысяч человек (см. Zhivotovsky et al., 2003; Животовский 2004б, 2005а). Затем одна из ветвей растущего в численности человечества вышла из Африки и стала делиться на континентальные группы в ходе пространственной экспансии и усиливающейся географической изоляции между этими группами. Стрелками указано минимальное время, прошедшее между отделением эволюционных ветвей. Следует иметь в виду, что отделение ветви не означает еще физического присутствия популяций в этом регионе. Например, ветвь, ведущая свое начало от азиатских популяций к американским индейцам, показывает, когда эта ветвь отделилась генетически; но нужно было еще время, за которое отделившиеся группы достигнут Берингии, дождутся конца оледенения и проникнут вглубь Америки.

темпы мутационного процесса по микросателлитным локусам, необходимые в целях датирования, известны сейчас даже лучше, чем для минисателлитов и классических полиморфных систем.

Ниже мы обсуждаем некоторые показатели (статистики) микросателлитной изменчивости, основанные на методах количественной генетики, поскольку на сегодня они описаны только в специальной литературе. Введем вначале необходимые обозначения. Пусть в популяционной выборке объема n аллелей (для диплоидных организмов n = 2N,

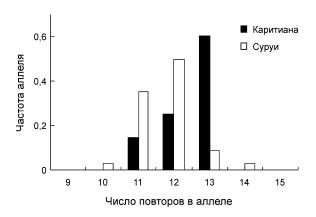


Рис. 11. Частоты аллелей тетрануклеотидного локуса *D2S2944* в выборках из южноамериканских племен бассейна Амазонки – каритиана и суруи (по Zhivotovsky *et al.*, 2003).

Аллели по оси абсцисс расположены в порядке возрастания числа повторов. Поэтому гистограмма распределений в каждой выборке напоминает распределение количественного признака. Обе исследованные выборки отличаются друг от друга как по среднему числу повторов, так и по их дисперсии.

где N — количество особей в выборке) по данному микросателлитному локусу обнаружено k различных аллелей, каждый в количестве n_i (I=1,2,...,k); $n=n_1+n_2+...+n_k$, причем i-й аллель имеет r_i повторов. Имея эти данные, можно получить следующие, хорошо известные оценки параметров изменчивости (см. Крамер, 1975):

$$p_i = \frac{n_i}{n}$$
 — частота аллеля с *i* повторами;

$$\overline{r} = rac{\displaystyle\sum_{i=1}^k n_i r_i}{n}$$
 или $\overline{r} = \displaystyle\sum_{i=1}^k p_i r_i$ – среднее

число повторов;
$$V=rac{\displaystyle\sum_{i=1}^k n_i r_i^2 - n \overline{r}^2}{n}$$
 или

$$V = \left(\sum_{i=1}^k p_i r_i^2 - \overline{r}^2\right)$$
 — дисперсия числа по-

второв; (эта оценка смещена; несмещенная

оценка:
$$\frac{n}{n-1}V$$
);

$$K = \frac{n^2 - 2n + 3}{(n - 1)(n - 2)(n - 3)} \sum_{i = 1}^k n_i (r_i - \overline{r})^4 - \frac{3n(2n - 3)}{(n - 1)(n - 2)(n - 3)} V^2 \text{ или}$$

$$K = \frac{n(n^2 - 2n + 3)}{(n - 1)(n - 2)(n - 3)} \sum_{i = 1}^k p_i (r_i - \overline{r})^4 - \frac{3n(2n - 3)}{(n - 1)(n - 2)(n - 3)} V^2.$$

V, r и K — это начальные буквы английских терминов *variance*, *repeat* и *kurtosis*.

На этих параметрах основан ряд популяционно-генетических статистик по микросателлитным локусам. Перечислим некоторые из них. Определена мера подразделенности популяции — R_{ST} (Slatkin, 1995), являющаяся аналогом показателя F_{ST} С. Райта. Дан индекс дисба-

ланса $(-\ln \hat{\beta})$, вычисляемый по данным о гетерозиготности и дисперсии числа повторов как тест на рост численности популяций и прохождения ею «горлышка бутылки» (Kimmel *et al.*, 1998; King *et al.*, 2000). Другой подобный тест основан на индексе экспансии S_k , определяемом по данным о величинах эксцесса и дисперсии (Zhivotovsky *et al.*, 2000); при этом можно оценить эффективную численность прапопуляции и время, когда она стала возрастать (Zhivotovsky *et al.*, 2003, см. также уравнения (7), (8) из Zhivotovsky *et al.*, 2000).

Для оценки генетических расстояний между популяциями была предложена мера $\delta\mu^2$, определяемая как эвклидово расстояние между средними значениями числа повторов в сравниваемых популяциях (Goldstein *et al.*, 1995а):

$$\delta\mu^2 = \frac{\sum_{l=1}^L \left(\overline{r_{1l}} - \overline{r_{2l}}\right)^2}{I_{\ell}},$$

где $\overline{r}_{\!\scriptscriptstyle ll}$ и $\overline{r}_{\!\scriptscriptstyle 2l}$ – это среднее число повторов по

локусу l, а L — число исследованных микросателлитных локусов в популяциях, обозначенных как 1 и 2. Это расстояние связывает время дивергенции популяций от общего предка (T) со скоростью мутаций (Goldstein $et\ al.$, 1995a; Zhivotovsky, Feldman, 1995): $T = \delta \mu^2/2w$. Однако эта формула справедлива лишь при условии, что: 1) обе популяции находятся в генетическом равновесии; 2) численность их одинакова и не меняется

во времени; 3) нет генных потоков между популяциями. При нарушении этих теоретических допущений приведенная статистика дает смещенные оценки времени дивергенции. Для популяций человека ни одно из этих допущений не выполняется. В частности, если популяция растет в численности, то приведенная формула дает резко заниженное время дивергенции (Zhivotovsky, 2001). Поэтому для оценки времени, прошедшего от разделения популяций, была введена модифицированная оценка T_D :

$$T_{D} = \frac{\sum_{l=1}^{L} \left[\left(\overline{r}_{1l} - \overline{r}_{2l} \right)^{2} + V_{1l} + V_{2l} - 2V_{0l} \right] / L}{2w}$$

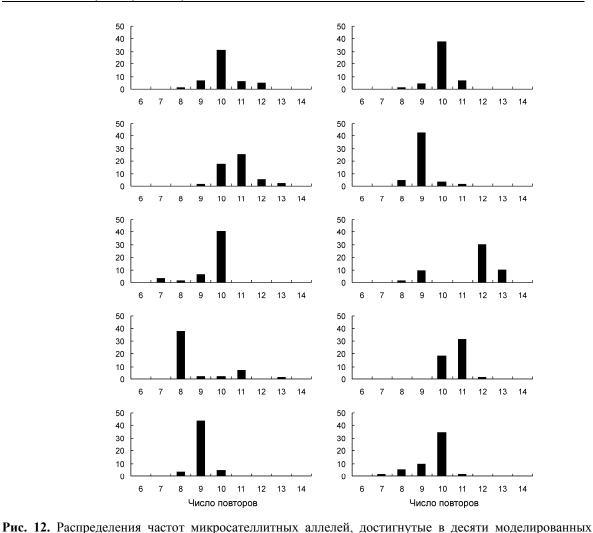
где V_{1l} и V_{2l} — дисперсии числа повторов по локусу l в сравниваемых популяциях, а V_{0l} — это дисперсия числа повторов в родительской популяции, от которой дивергировали популяции 1 и 2 (Zhivotovsky, 2001). Статистическая межлокусная стандартная ошибка оценки T_D (которую обозначим se_T) вычисляется следующим образом. Вначале оценивается каждый компонент числителя T_D :

$$t_{I} = (\overline{r}_{II} - \overline{r}_{2I})^{2} + V_{1I} + V_{2I} - 2V_{0I}$$
. Затем вычис-

ляется
$$se_t = \sqrt{\left(\sum_{l=1}^L t_l^2 - L\overline{t}^2\right) / L(L-1)},$$

где \bar{t} — среднее значение всех t_l (оно совпадает с числителем T_D). Окончательно $se_T = se_l/2w$.

Оценка T_D показывает время в числе поколений, если w — эффективная скорость возникновения мутаций на локус на поколение. В этом случае его можно пересчитать в единицах времени, приняв определенную длительность поколения; часто ее принимают равной 25 годам. Если w — темпы мутирования за определенную единицу времени (как, например, 0.69×10^{-3} — скорость возникновения мутаций в микросателлитных



популяциях, после их дивергенции от общей предковой популяции. Под действием генетического дрейфа распределение частот аллелей с течением времени может остаться унимодальным и без разрывов, а может стать мультимодальным и даже с разрывами. Исходная родительская популяция была мономорфна по аллелю с числом повторов 10. Численность каждой предковой популяции — 25 диплоидных особей (50 гаплоидных геномов). Факторы динамики: мутационный процесс и случайный генетический дрейф. В целях экономии расчетного времени допустили высокий темп мутирования — 0,01 на локус на поколение, мутации равновероятно увеличивают или уменьшают число повторов на единицу. Число поколений независимой дивергенции предковых популяций — 100.

локусах Y-хромосомы за 25 лет), то величина T_D , умноженная на 25, дает оценку в годах. Следует отметить, что поскольку в числителе этой формулы стоит усредненная по локусам величина, то и для оценки времени дивергенции требуется знание темпов мутирования не по отдельным локусам, а лишь в среднем по всем используемым локусам. Это значительно облегчает анализ данных: хотя темпы мутирования сильно варьируют от локуса к локусу, оценка средней частоты мутирования относительно стабильна для большого набора локусов и мало зависит от

этого набора, если выбор локусов в определенном смысле случаен — не определяется темпами мутирования.

Оценка T_D не требует условий генетического равновесия и стационарной численности и устойчива по отношению к слабым миграциям. Однако у нее есть свой очевидный недостаток: величины V_{0l} неизвестны. Было предложено несколько подходов (Zhivotovsky, 2001), позволяющих обойти этот недостаток. Один из них — оценивать верхнюю и нижнюю границы для T_D . Например, положив V_{0l} равными нулю, мы получим верхнюю границу T_D .

Однако эта верхняя граница может быть намного больше реального времени дифференциации, если изменчивость велика, а популяции недавно дивергировали друг от друга. Далее можно получить нижнюю границу для T_D , приняв в качестве V_{0l} средние значения дисперсий в сравниваемых или иных популяциях. Это будет действительно нижней границей только в том случае, когда отделившиеся от общего предка популяции в среднем росли в численности, поскольку их дисперсии при этом увеличивались во времени за счет мутаций. (В случае, если популяции уменьшались в численности за оцениваемое время, этот подход даст верхнюю границу T_D). Еще один подход к оценке T_D – принять одну (или несколько) из ныне существующих популяций в качестве модельной, предположительно воспроизводящей вариабельность предковой популяции, и использовать дисперсию числа повторов в такой модельной популяции в качестве V_{0l} (см., например, Zhivotovsky et al., 2003, Р. 1178). Можно применить показатель T_D к микросателлитным аллелям, сцепленным с уникальными мутациями, например, к микросателлитной изменчивости в пределах одной Y-хро-мосомной гаплогруппы (Zhivotovsky et al., 2004) или к изменчивости в пределах аутосомных SNPSTR-систем (Ramakrishnan, Mountain, 2004). Для микросателлитной изменчивости в гаплогруппах У-хромосомы интерпретация T_D и других статистик рассмотрены ниже. Имеются другие индексы, оценивающие сходство популяций по микросателлитным локусам (Bowcock et al., 1994; Shriver et al., 1995; Michalakis, Excoffier, 1996).

Анализ микросателлитной изменчивости в гаплогруппах Y-хромосомы

В реконструкции генетической истории человечества, наряду с использованием полиморфизма митохондриальной ДНК, важной стала разработка методик и номенклатуры гаплогрупп Y-хромосомы (Underhill et al., 2000; Hammer et al., 2001; Y Chromosome Consortium, 2002). Гаплогруппа Y-хромосомы определяется композицией уникальных мутаций (инсерций/делеций и нуклеотидных замен), возникших в различных участках Y-хромосомы. В момент возникновения гаплогруппы ее численность равна еди-

нице, поскольку определяющая ее мутация представлена только у одного индивида, а затем она начинает стохастически меняться. Вновь возникшая гаплогруппа с большой вероятностью может исчезнуть из популяции, если мужской род, ведущий свое начало от «родоначальника» этой мутации, прервется в каком-либо поколении. Например, в большой стационарной по численности популяции число сыновей в семье (к) распределено по закону Пуассона: $e^{-1}/k!$. Значит, вероятность элиминации этой гаплогруппы уже к следующему поколению равна 1/e, т. е. почти 0,37, а вероятность для нее исчезнуть в ближайших поколениях ещё выше. Таким образом, большинство новых гаплогрупп элиминируются стохастическим процессом генетического дрейфа. Однако некоторые из гаплогрупп могут остаться в популяции по чисто случайным причинам и увеличить свою частоту - вплоть до столь значительной, чтобы попасть даже в небольшую по объему популяционную выборку. На фоне стохастического роста численности гаплогруппы в ней начинает накапливаться изменчивость по микросателлитным локусам. Исходно в У-хромосоме основателя данная гаплогруппа была представлена одним определенным гаплотипом – набором аллелей в различных STR-локусах. Затем у потомков в каждом локусе, помимо аллеля-основателя, появляются другие аллели за счет мутаций - возникают новые гаплотипы. По данным о накопленной гаплотипической изменчивости можно оценить возраст этой гаплогруппы. Следует сказать, что подразделение изменчивости У-хромосомы на уникальные гаплогруппы с последующим анализом «молекулярных часов» в виде быстромутирующих микросателлитных локусов является очень эффективным методом изучения тонкой структуры и эволюционной истории популяций. Аналогичный метод применяют при изучении митохондриальной ДНК. В обеих ситуациях успешная применимость метода обусловлена тем, что обе системы (Ү-хромосома и мтДНК) представляют собой интактные, нерекомбинирующие генетические единицы. Недавно для изучения эволюционной истории по аутосомной части генома было предложено использовать тесно сцепленные пары локусов, каждая из которых состоит из STR-локуса и уникальной

мутации, такой, как SNP или делеция/инсерция (Mountain *et al.*, 2002).

Для оценки возраста гаплогруппы (точнее — возраста STR-изменчивости, наблюдаемой в пределах рассматриваемой гаплогруппы в данной популяции) важной является статистика ASD_0 (Average Squared Difference zero). Этот показатель близок к дисперсии (введенной как средний квадрат различий между аллелями (Goldstein, 1995b), но, в отличие от нее, определяется как среднеквадратичное отклонение от числа повторов в аллеле-основателе (Zhivotovsky et al., 2004), а именно: ASD_0 опре-

деляется как
$$\frac{\displaystyle\sum_{i=1}^k n_i \left(r_i-f\right)^2}{n}$$
, где f – это чис-

ло повторов в аллеле-основателе. Практически ее величину можно вычислить как

$$ASD_0 = V + (\overline{r} - f)^2$$
, где V – это указанная

выше смещенная оценка дисперсии. Данный подход и статистику ввели Thomas et~al., (1998), рассматривая возможность только одношаговых мутаций (т. е. изменяющих число повторов на единицу и не больше) и используя в качестве f число повторов у модального, т. е. наиболее частого гаплотипа (см. также Stumpf, Goldstein, 2001; Zhivotovsky et~al., 2004; Животовский, 2005б).

Метод оценки возраста STR-изменчивости по статистике ASD_0 основан на следующем математическом факте. Пусть исследуются L микросателлитных локусов и f_l — это число повторов в гаплотипе-основателе по l-му локу-

су. Обозначим через
$$N_{li}$$
 и $p_{li} = \frac{N_{li}}{N_{li}}$ числен-

ность и частоту i-го аллеля, имеющего r_{li} повторов в l-ом локусе в пределах данной гаплогруппы; здесь N_l — суммарное количество типированных аллелей в данной выборке по l-му локусу в этой гаплогруппе. Тогда, если от момента происхождения гаплогруппы (нуле-вой STR-изменчивости) прошло T_0 поколений, то ожидаемое значение величины

$$\sum_{l=1}^{L} \sum_{i} p_{li} \cdot (r_{li} - f_l)^2$$
 равно wLT_0 , где w —

средний по локусам эффективный темп мути-

рования. Отсюда следует, что, если имеется популяционная выборка, индивиды которой отнесены к гаплогруппам и типированны по L микросателлитным локусам, то оценка возраста STR-изменчивости в данной гаплогруппе

такова:
$$T_0 = \frac{\frac{1}{L} \sum_{l=1}^{L} \sum_{i} p_{li} \cdot (r_{li} - f_l)^2}{w}$$
 (Zhivo-

tovsky et al., 2004). Оценку эту можно пред-

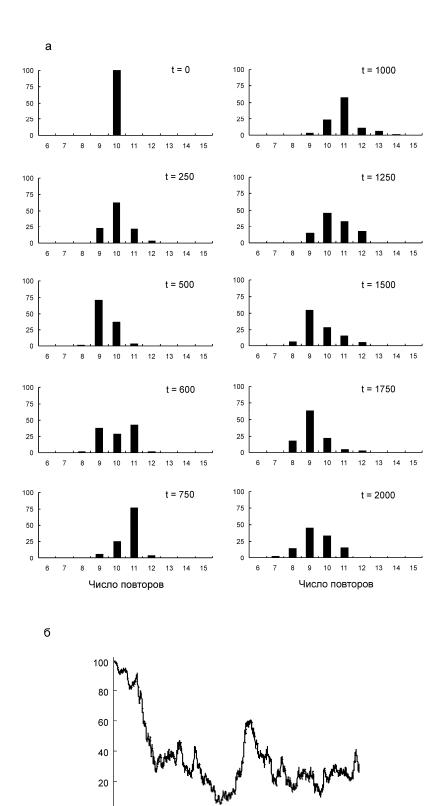
ставить в виде
$$T_0 = \frac{1}{wL} \cdot \sum_l t_l$$
, где

$$t_l = \sum_i p_{li} \cdot (r_{li} - f_i)^2$$
, и на основе этого оп-

ределить приближенную стандартную ошиб-

ку для
$$T_0$$
: $se_T = \frac{1}{w} \cdot \sqrt{\frac{\sum_l (t_l - T_0)^2}{L(L-1)}}$ (Zhivo-

tovsky et al., 2004). Существенным в применении указанной оценки является определение гаплотипа-основателя. Как видно на рис. 13, на протяжении первых поколений нарастания изменчивости аллель-основатель еще остается наиболее представительным в выборке: частоты других аллелей еще не вырастают до значительных величин. Именно поэтому в качестве основателя принимают модальный гаплотип, т. е. гаплотип, частота которого максимальна в исследуемой выборке (Thomas et al., 1999; Stumpf, Goldstein, 2001). Однако нередко распределение частот аллелей полимодальное, а если даже оно унимодальное, то, как известно из статистики (например, Крамер, 1975), оценка максимума распределения - моды - статистически неустойчива. Более того, как видно на рис. 13, несколько сот поколений мутаций и дрейфа могут привести к тому, что аллельоснователь перестает быть модальным; еще быстрее перестает быть модальным гаплотипоснователь из-за мутаций в составляющих его локусах. Поэтому более подходящей является медианная оценка числа повторов в гаплотипе-основателе (Животовский, неопубликованные данные): для каждого локуса она вычисляется как медиана числа повторов по всем аллелям, которые обнаружены в данной выборке. Например, пусть имеется следующий набор из одиннадцати аллелей (упорядоченных по числу повторов): 5, 6, 6, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 8, 8. Если



Поколения

по этим данным построить гистограмму частот, то будет видно, что распределение бимодальное, с пиками на числе повторов 6 и 8; поэтому модальный класс в данном примере просто отсутствует. Медианой же здесь будет f = 7 (при четном объеме выборки аллелей вычисляют среднее двух срединных аллелей). Медианная оценка статистически гораздо более устойчива, чем модальная, но и она не совершенна, поскольку на эволюционно больших временах распределение числа повторов в гаплотипах может отклоняться от аллельной композиции основателя, и тогда медианная оценка будет приводить к заниженной оценке возраста гаплогруппы. В подобных случаях следует сопоставлять друг с другом медианные оценки, полученные по данным о выборках из географически различных популяций в случае их совпадения можно быть более уверенным, что это и есть реальный гаплотипоснователь, хотя и здесь есть свои тонкости, а именно: в каждой популяции микросателлитная изменчивость в данной гаплогруппе могла происходить от своего основателя - одного мужчины или группы мужчин с тем же гаплотипом. Поэтому гаплотипы-основатели, определенные медианным методом, так же, как и основанные на них оценки возраста гаплогруппы, сделанные по данным одной выборки или небольшого числа выборок из географически ограниченной области, могут относиться не к истинному моменту возникновения этой гаплогруппы, а к моменту появления ее на данной территории. В случае же если группа мигрантов на момент вхождения в репродуктивный пул данной популяции имела по данной гаплогруппе ненулевую микросателлитную изменчивость, оценка возраста гаплогруппы будет относиться не к этой популяции, а к той, из которой эти мигранты пришли. Именно по этим причинам оценка T_0 интерпретируется как возраст микросателлитной изменчивости, наблюдаемой по данной гаплогруппе в данной популяции, но не как время происхождения гаплогруппы.

Анализ микросателлитной изменчивости в пределах гаплогруппы Ү-хромосомы можно проводить, используя и другие методы. Например, применить оценку T_D для определения времени, прошедшего с момента отделения ныне существующих популяций от общей предковой популяции (в пределах данной гаплогруппы). Поскольку в начале процесса накопления STR-изменчивости ее дисперсия равна нулю, а численность гаплогруппы в среднем за время, прошедшее с момента ее возникновения, росла, то, положив $V_{0l} = 0$ в приведенной выше формуле для T_D , мы получим верхнюю границу для времени дивергенции популяций (точнее их частей, соответствующих изучаемой гаплогруппе). Эта граница тем ближе к реальной, чем меньше момент разделения популяций отстоит от момента возникновения STR-изменчивости в данной

Рис. 13. Моделирование стохастической динамики частоты аллеля-основателя.

а – изменение гистограммы частот аллелей в ряду поколений. По оси ординат – частоты аллелей (в %).

⁶ – случайные изменения частоты аллеля-основателя под действием мутаций и генетического дрейфа. По оси ординат – частота аллеля-основателя (в %).

На рисунке представлена одна из реализаций динамики частот микросателлитных аллелей в модели с пошаговыми мутациями. В исходном поколении t = 0 популяция была мономорфна по аллелю-основателю, число которых было принято равным 10. Темп мутирования – величина порядка 10^{-3} на поколение, мутации – пошаговые: с равной вероятностью увеличивают или уменьшают число повторов ровно на единицу; численность популяции – 500 диплоидных особей. Вначале наиболее частым был аллель-основатель (см. рис. А, t = 250, и рис. б). Однако затем, после трехсот-четырехсот поколений, наиболее частым стал аллель с 9 повторами (см. t = 500), затем он сменился на аллель с числом повторов 11 (см. t = 750). В данной реализации стохастической динамики переход от аллеля 9 к аллелю 11 сопровождался бимодальностью частотного распределения аллелей: см. t = 600 (следовательно, бимодальность может вызываться не только мутациями, изменяющими число повторов на несколько единиц, но и чисто стохастическими процессами). Затем наиболее частым вновь стал аллель с 10 повторами и затем вновь аллель 9. Таким образом, в ряду поколений частоты аллелей стохастически меняются и аллель-основатель может быть не самым частым. В ряде других реализаций наиболее частыми на какое-то время становились также аллели, отстоящие от аллеля 10 на два и более повтора; в некоторых реализациях процесс изменения распределения аллелей был не колеблющимся, как на рис. а, а как бы направленным – или в сторону уменьшения числа повторов, или в сторону их увеличения; при этом частота аллеля-основателя снижалась до незначительной величины. Кроме того, следует иметь в виду, что возврат к распределению с максимальной частотой аллеля 10 (как, например, на рис. a, t = 1250) может быть вызван не только стохастическим увеличением частоты аллеля-основателя, но и гомоплазией - обратными мутациями к нему.

гаплогруппе. Однако для недавно разошедшихся популяций эта верхняя граница может значительно отстоять от реального времени дивергенции. Поэтому вместо нее можно использовать показатель T_D , в котором значение V_0 оценивается исходя из возраста гаплогруппы и внутрипопуляционной дисперсии по числу повторов — детали применения можно найти в следующих работах (Zhivotovsky *et al.*, 2004; Zegura *et al.*, 2004; Semino *et al.*, 2004; Rootsi *et al.*, 2004; Gonçalves *et al.*, 2005; Sengupta *et al.*, 2006).

Географическое происхождение групп Ү-хромосомы можно установить по следующему эмпирическому критерию: в том месте или популяции, где возникла данная гаплогруппа, ее частота и STR-дисперсия (или возраст STR-изменчивости) максимальны по сравнению с другими популяциями (Sengupta et al., 2006). При их несовпадении (когда максимум частоты гаплогруппы приходится на один географический регион, а максимум дисперсии - на другой), место возникновения гаплогруппы становится неопределенным, но при необходимости сделать предварительное заключение предпочтение следует отдавать дисперсии как статистически и эволюционно более устойчивому показателю.

Заключение

Микросателлитная изменчивость огромна. Наличие в популяциях десятка, а нередко и десятков различных аллелей по каждому микросателлитному локусу обязано высоким темпам мутирования и селективной нейтральности, поскольку для эволюционного исследования выбираются те микросателлиты, которые лежат вне кодирующих областей генома. Однако именно их высокая изменчивость требует осторожности в интерпретации результатов анализа популяционных данных. Например, существуют значительные межлокусные различия: в популяциях по одним локусам может быть, скажем, пять аллелей, а по другим - двадцать (рис. 3). Соответственно, по одним локусам популяции могут мало отличаться друг от друга, а по другим - значительно. Как это интерпретировать? Два основных фактора могут привести к межлокусным различиям. Первый – это вариация в темпах мутирова-

ния: аллельное разнообразие по числу повторов прямо связано с частотой возникновения микросателлитных мутаций. Поэтому локусы с низкой скоростью мутирования получают больше «эволюционных шансов» на то, что в них будет иметься меньше аллелей, чем в быстромутирующих локусах. Второй фактор - «генетическая выборочность»: по каждому отдельному локусу эволюционная траектория представляет собой сильно колеблющийся во времени случайный процесс и потому для данного вида или популяции конкретная реализация этого процесса в данном локусе может привести к малому числу аллелей и малой дисперсии по числу повторов, а может, напротив, привести к большой аллельной вариации. Теория показывает, что в популяции величина внутрилокусной дисперсии по числу повторов может варьировать от локуса к локусу с коэффициентом вариации, превышающим 100 % (!), даже если темпы мутирования в этих локусах идентичны. Эффекты этих двух факторов - вариации в темпах мутирования и генетической выборочности - перекрываются и потому трудноотделимы друг от друга. В частности, разделение микросателлитных локусов на группы мало- и сильновариабельных может привести к тому, что локусы окажутся сгруппированными не только по темпам мутирования, но и во многом по их «случайной» эволюционной судьбе у данного вида. Поэтому выводы о внутри- и межпопуляционных различиях, сделанные по каждому из исследованных микросателлитных локусов в отдельности, следует соотнести с доступной информацией о скорости мутирования в каждом из этих локусов. При отсутствии такой информации следует ориентироваться на популяционногенетический анализ, основанный на сводных данных о совокупности микросателлитных локусов. Конечно, если исследованные микросателлитные локусы можно подразделить на четко различимые группы, возможно, отличающиеся друг от друга мутационными свойствами (например, с ди- и тетрануклеотидными повторами), то такие группы локусов можно анализировать раздельно. Если же такое разделение затруднительно (например, из-за малого числа локусов), а различия между локусами по степени аллельной вариабельности значительны, то для сравнительного анализа индивидуальных или межпопуляционных различий можно применить нормировку на дисперсию числа повторов или иные преобразования, сглаживающие межлокусную вариацию. В любом случае популяционно-генетический анализ данных и интерпретация его результатов должны учитывать особенности микросателлитной изменчивости.

Работа поддержана программой Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (направление № 5 «Полиморфизм человека») и грантом РФФИ 04-04-48639.

Литература

- Вейр. Б. Анализ генетических данных. М.: Мир, 1995. 399 с.
- Животовский Л.А. Популяционная биометрия. М.: Наука, 1991. 267 с.
- Животовский Л.А. Исследование генетической структуры и эволюции популяций человека по данным об аутосомных микросателлитных локусах // Матер. VII популяционного семинара. Сыктывкар, 2004. Сыктывкар 2004а. (в печати).
- Животовский Л.А. Гены и расы: Все мы одного роду-племени // Наука в России. 2004б. № 4. С. 33–38.
- Животовский Л.А. ДНК-различия между этническими группами и их эволюционное становление // Эволюция, поведение, общество: этология человека / Ред. М.Л. Бутовская. М.: Ин-т антропологии и этнографии РАН, 2005а. (в печати).
- Животовский Л.А. ДНК-датирование древних популяционных событий // Эволюция, поведение, общество: этология человека / Ред. М.Л. Бутовская. М.: Ин-т антропологии и этнографии РАН, 2005б. (в печати).
- Крамер Γ . Математические методы статистики. М.: Мир, 1975.
- Ashley C.T., Warren S.T. Trinucleotide repeat expansion and human disease // Annu. Rev. Genet. 1995. V. 29. P. 703–728.
- Bowcock A.M., Ruiz-Linares A., Tomfohrde J. *et al.* High resolution of human evolutionary trees with polymorphic microsatellites // Nature. 1994. V. 368. P. 455–457.
- Cann H.M., de Toma C., Cazes L. *et al.* A human genome diversity cell line panel // Science. 2002. V. 296. P. 261–262.
- Cann R.L., Stoneking M., Wilson A.C. Mitochondrial DNA and human evolution // Nature. 1987. V. 325. P. 31–36.

- Chakraborty R., Kimmel M., Stivers D.N. *et al.* Relative mutation rates at di-, tri-, and tetranucleotide microsatellite loci // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1997. V. 94. P. 1041–1046.
- Cooper G., Amos W., Bellamy R. *et al.* An empirical exploration of the $(\delta \mu)^2$ genetic distance for 213 human microsatellite markers // Am. J. Hum. Genet. 1999. V. 65. P. 1125–1133.
- Deka R., Jin L., Shriver M.D. *et al.* Population genetics of dinucleotide (dC–dA)_n·(dG–dT)_n polymorphisms in world populations // Am. J. Hum. Genet. 1995. V. 56. P. 461–474.
- Dib C., Faure S., Fizames C. *et al.* A comprehensive genetic map of the human genome based on 5,264 microsatellites // Nature. 1996. V. 380. P. 152–154.
- Di Giacomo F., Luca F., Popa O. *et al.* Y chromosomal haplogroup J as a signature of the post-neolithic colonization of Europe // Hum. Genet. 2004. V. 115. P. 357–371.
- Di Rienzo A., Donnelly P., Toomajian C. *et al.* Heterogeneity of microsatellite mutations within and between loci, and implications for human demographic histories // Genetics. 1998. V. 148. P. 1269–1281.
- Dupuy B.M., Stenersen M., Egeland T., Olaisen B. Y-chromosomal microsatellite mutation rates: Differences in mutation rate between and within loci // Human Mutat. 2004. V. 23. P. 117–124.
- Evett I.W., Weir B.S. Interpreting DNA Evidence. Sinauer Associates, Inc. Sund, Mass, 1998.
- Feldman M. W., Bergman A., Pollock D.D., Goldstein D.B. Microsatellite genetic distances with range constraints: analytic description and problems of estimation // Genetics. 1997. V. 145. P. 207–216.
- Feldman M.W., Kumm J., Pritchard J.K. Mutation and migration in models of microsatellite evolution // Microsatellites: Evolution and Applications / Eds D.G. Goldstein, C. Schlotterer. Oxford Univ. Press, 1999. P. 98–115.
- Forster P., Röhl A., Lünnemann P. *et al.* A short tandem repeat-based phylogeny for the human Y chromosome // Am. J. Hum. Genet. 2000. V. 67. P. 182–196.
- Garza J.C., Slatkin M., Freimer N.B. Microsatellite allele frequencies in humans and chimpanzees, with implications for constraints on allele size // Mol. Biol. Evol. 1995. V. 12. P. 594–603.
- Gill P., Kimpton C.P., Urquhart A. *et al.* Automated short tandem repeat (STR) analysis in forensic casework a strategy for the future // Electrophoresis. 1995. V. 16. P. 1543–1552.
- Goldstein D.B., Linares A.R., Cavalli-Sforza L.L., Feldman M.W. Genetic absolute dating based on microsatellites and the origin of modern humans // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1995a. V. 92. P. 6723–6727.

- Goldstein D.B., Linares A.R., Cavalli-Sforza L.L., Feldman M.W. An evaluation of genetic distances for use with microsatellite loci // Genetics. 1995b. V. 139. P. 463–471.
- Goldstein D.B., Zhivotovsky L.A., Nayar K. *et al.* Statistical properties of the variation at linked microsatellite loci: implications for the history of human Y chromosomes // Mol. Biol. Evol. 1996. V. 13. P. 1213–1218.
- Gonçalves R., Freitas A., Branco M., Rosa A., Fernandes A.T., Zhivotovsky L.A. *et al.* Y-chromosome lineages from Portugal, Madeira and Acores record elements of Shepardim and Berber ancestry // Ann. Hum. Genet. 2005. V. 69. P. 443–454.
- Gonser R., Donnelly P., Nicholson G., Di Rienzo A. Microsatellite mutations and inferences about human demography // Genetics. 2000. V. 154. P. 1793–1807.
- Hammer M.F., Karafet T.M., Redd A.J. *et al.* Hierarchical patterns of global human Y-chromosome diversity // Mol. Biol. Evol. 2001. V. 18. P. 1189–1203.
- Henderson S.T., Petes T.D. Instability of simple sequence DNA in *Saccharomyces cerevisiae* // Mol. Cell. Biol. 1992. V. 12. P. 2749–2757.
- Heyer E., Puymirat J., Dietjes P. *et al.* Estimating Y chromosome specific microsatellite mutation frequencies using deep rooting pedigrees // Hum. Mol. Genet. 1997. V. 6. P. 799–803.
- Heyer E., Zietkiewicz E., Rochowski A. *et al.* Phylogenetic and familial estimates of mitochondrial substitution rates: Study of control region mutations in deep-rooting pedigrees // Am. J. Hum. Genet. 2001. V. 69. P. 1113–1126.
- Holmans P. Nonparametric linkage // Handbook of Statistical Genetics / Ed. D.J. Balding *et al.* John Wiley, Sons, Ltd, 2001. P. 487–505.
- Huang, Q.Y., Xu F.H., Shen H. *et al.* Mutation patterns at dinucleotide microsatellite loci in humans // Am. J. Hum. Genet. 2002. V. 70. P. 625–634.
- Jeffreys A.J., Royle N.J., Wilson V., Wong Z. Spontaneous mutation rates to new length alleles at tandem repetitive hypervariable loci in human DNA // Nature. 1988. V. 332. P. 278–281.
- Jin L., Baskett M.L., Cavalli-Sforza L.L., Zhivotovsky L.A. et al. Microsatellite evolution in modern humans: a comparison of two data sets from the same populations // Ann. Hum. Genet. 2000. V. 64. P. 117–134.
- Jorde L.B., Rogers A.R., Bamshad M. *et al.* Microsatellite diversity and the demographic history of modern humans // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1997. V. 94. P. 3100–3103.
- Jorde L.B., Watkins W.S., Bamshad M.J. et al. The distribution of human genetic diversity: a comparison of mitochondrial, autosomal, and Ychromosome data // Am. J. Hum. Genet. 2000. V. 66. P. 979–988.
- Kashi Y., Tikochinsky Y., Genislav E. *et al.* Large restriction fragments containing poly-TG are

- polymorphic in a variety of vertebrates // Nucl. Acids Res. 1990. V. 18. P. 1129–1132.
- Kayser M., Kittler R., Erler A. *et al.* A comprehensive survey of human Y-chromosomal microsatellites // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 74. P. 1183–1197.
- Kayser M., Roewer L., Hedman M. *et al.* Characteristics and frequency of germline mutations at microsatellite loci from the human Y chromosome, as revealed by direct observation in father/son pairs // Am. J. Hum. Genet. 2000. V. 66. P. 1580–1588.
- Kelley R., Gibbs M., Collick A., Jeffreys A.J. Spontaneous mutation at the hypervariable mouse minisatellite locus Ms6-hm: flanking DNA sequence and analysis of germline and early somatic mutation events // Proc. R. Soc. Lond. B. 1991. V. 245. P. 235–245.
- Kimmel M., Chakraborty R., King J.P. *et al.* Signatures of population expansion in microsatellite repeat data // Genetics. 1998. V. 148. P. 1921–1930.
- King J.P., Kimmel M., Chakraborty R. A power analysis of microsatellite-based statistics for inferring past population growth // Mol. Biol. Evol. 2000. V. 17. P. 1859–1868.
- Kong A., Gudbjartsson D.F., Sainz J. *et al.* A high-resolution recombination map of the human genome // Nat. Genet. 2002. V. 31. P. 241–247.
- Levinson G., Gutman G.A. Slipped-strand mispairing: a major mechanism for DNA sequence evolution // Mol. Biol. Evol. 1987. V. 4. P. 203–221.
- Michalakis Y., Excoffier L. A generic estimation of population subdivision using distances between alleles with special reference for microsatellite loci // Genetics. 1996. V. 142. P. 1061–1064.
- Moran A.P. Wandering distributions and the electrophoretic profile // Theor. Popul. Biol. 1975. V. 8. P. 318–330.
- Mountain J.L., Knight A, Jobin M. *et al.* SNPSTRs: Empirically derived, rapidly typed, autosomal haplotypes for inference of population history and mutational processes // Genome Res. 2002. V. 12. P. 1766–1722.
- Nauta M.J., Weissing E.J. Constraints on allele size at microsatellite loci: implications for genetic differentiation // Genetics. 1996. V. 143. P. 1021–1032.
- NRC (National Research Council). The Evaluation of Forensic DNA Evidence. National Academy Press. Washington, D.C., 1996. 254 p.
- Ohta T., Kimura M. A model of mutation appropriate to estimate the number of electrophoretically detectable alleles in a finite population // Genet. Res. 1973. V. 22. P. 201–204.
- Ott J. Analysis of Human Genetic Linkage. Baltimore; London: The Johns Hopkins University Press, 1999. 382 p.
- Pritchard J.K., Seielstad M.T., Pe'rez-Lezaun A., Feldman M.W. Population growth of human Y

- chromosomes: a study of Y chromosome microsatellites // Mol. Biol. Evol. 1999. V. 16. P. 1791–1798.
- Pritchard J.K., Stephens M., Donnelly P. Inference of population structure using multilocus genotype data // Genetics. 2000. V. 155. P. 945–959.
- Ramakrishnan U., Mountain J.L. Precision and accuracy of divergence time estimates from STR and SNPSTR variation // Mol. Biol. Evol. 2004. V. 21. P. 1960–1971.
- Reich D.E., Goldstein D.B. Genetic evidence for a Paleolithic human population expansion in Africa // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1998. V. 95. P. 8119–8123.
- Rootsi S., Magri Ch., Kivisild T., Benuzzi G.,
 Help H., Bermisheva M., Kutuev I., Barać L.,
 Peričić M., Balanovsky O., Pshenichnov A.,
 Dion D., Grobei M., Zhivotovsky L.A. et al.
 Phylogeography of Y-chromosome haplogroup I reveals distinct domains of prehistoric gene flow in Europe // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 75.
 P. 128–137.
- Rosenberg N.A., Pritchard J.K., Weber J.L. *et al.* Genetic structure of human populations // Science. 2002. V. 298. P. 2381–2385.
- Rousset F. Equilibrium values of measures of population subdivision for stepwise mutation processes // Genetics. 1996. V. 142. P. 1357–1362.
- Schlötterer C. Evolutionary dynamics of microsatellite DNA // Chromosoma. 2000. V. 109. P. 365–371. [Erratum in: Chromosoma. 2001. V. 109. P. 571].
- Semino O., Magri Ch., Benuzzi G., Lin A.A., Al-Zahery N., Battaglia V., Maccioni L., Triantaphyllidis C., Shen P., Oefner P.J., Zhivotovsky L.A. *et al.* Origin, diffusion, and differentiation of Y-chromosome haplogroups E and J: Inferences on the Neolithization of Europe and later migratory events in the Mediterranean area // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 74. P. 1023–1034.
- Sengupta S., Zhivotovsky L.A., King R. *et al.* Polarity and temporality of high resolution Y-chromosome distributions in India identify both indigenous and exogenous expansions and reveal minor genetic influence of central Asian pastoralists // Am. J. Hum. Genet. 2006. (In press).
- Shriver M.D., Jin R., Boerwinkle E. *et al.* A novel measure of genetic distance for highly polymorphic tandem repeat loci // Mol. Biol. Evol. 1995. V. 12. P. 914–920.
- Slatkin M. A measure of population subdivision based on microsatellite allele frequencies // Genetics. 1995. V. 139. P. 457–462.
- Stumpf M.P.H., Goldstein D.B. Genealogical and evolutionary inference with human Y chromosome // Science. 2001. V. 291. P. 1738–1742.
- Tautz D. Notes on the definition and nomenclature of tandemly repetitive DNA sequences // DNA Fin-

- gerprinting: State of the Science / Eds S.D.J. Pena, J.T. Chakraborty, J.T. Epplen, A.J. Jeffreys. Birkhäuser Verlag, Basel, Switzerland, 1993. P. 21–28.
- Thomas M.G., Skorecki K., Ben-Ami H. *et al.* Origins of Old Testament priests // Nature. 1998. V. 394. P. 138–140.
- Underhill P.A., Shen P., Lin A.A. *et al.* Y chromosome sequence variation and the history of human populations // Nat. Genet. 2000. V. 26. P. 358–361.
- Urquhart A., Kimpton C.P., Downes T.J., Gill P. Variation in short tandem repeat sequences a survey of twelve microsatellite loci for use as forensic identification markers // Int. J. Leg. Med. 1994. V. 107. P. 13–20.
- Valdes A.M., Slatkin M., Freimer N.B. et al. Allele frequencies at microsatellite loci: the stepwise mutation model revisited // Genetics. 1993. V. 133. P. 737–749.
- Weale M.E., Yepiskoposian L., Jager R.F., Armenian Y chromosome haplotypes reveal strong regional structure within a single ethnonational group // Hum. Genet. 2001. V. 109. P. 659–674.
- Weber J.L., Broman K.W. Genotyping for human whole-genome scans: past, present, and future // Advances in Genet. 2001. V. 42. P. 77–96.
- Weber J., May P. Abundant class of human DNA polymorphisms which can be typed using the polymerase chain reaction // Am. J. Hum. Genet. 1989. V. 44. P. 388–396.
- Weber J.L., Wong C. Mutation of human short tandem repeats // Hum. Mol. Genet. 1993. V. 2. P. 1123–1128.
- Weir B.S. Genetic Data Analysis II. Methods for Discrete Population Genetic Data. Sinauer, Sunderland, Mass. 1996.
- Xu X., Peng M., Fang Z., Xu X. The direction of microsatellite mutations is dependent upon allele length // Nat. Genet. 2000. V. 24. P. 396–399.
- Y Chromosome Consortium. A nomenclature system for the tree of human Y-chromosomal binary haplogroups // Genome Research. 2002. V. 12. P. 339–348.
- Zegura, S.L., Karafet T.M., Zhivotovsky L.A., Hammer M.F. High resolution SNPs and microsatellite haplotypes point to a single, recent entry of native American chromosomes into the Americas // Mol. Biol. Evol. 2004. V. 21. P. 164–175.
- Zhang L., Leeflang E.P., Yu J., Arnheim N. Studying human mutations by sperm typing: instability of CAG trinucleotide repeats in the human androgen receptor gene // Nat. Genet. 1994. V. 7. P. 531–535.
- Zhivotovsky L.A. A new genetic distance with application to constrained variation at microsatellite loci // Mol. Biol. Evol. 1999. V. 16. P. 467–471.

- Zhivotovsky L.A. Estimating divergence time with the use of microsatellite genetic distances: impacts of pop-ulation growth and gene flow // Mol. Biol. Evol. 2001. V. 18. P. 700–709.
- Zhivotovsky L.A., Bennett L., Bowcock A.M., Feldman M.W. Human population expansion and microsatellite variation // Mol. Biol. Evol. 2000. V. 17. P. 757–767.
- Zhivotovsky L.A., Feldman M.W. Microsatellite variability and genetic distances // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1995. V. 92. P. 11549–11552.
- Zhivotovsky L.A., Feldman M.W., Grishechkin S.A. Biased mutations and microsatellite variation // Mol. Biol. Evol. 1997. V. 14. P. 926–933.
- Zhivotovsky L.A., Goldstein D.B., Feldman M.W. Genetic sampling error of distance $(\delta \mu)^2$ and variation in mutation rate among microsatellite loci // Mol. Biol. Evol. 2001. V. 18. P. 2141–2145.

- Zhivotovsky L.A., Rosenberg N.A., Feldman M.W. Features of evolution and expansion of modern humans inferred from genome-wide microsatellite markers // Am. J. Hum. Genet. 2003. V. 72. P. 1171–1186.
- Zhivotovsky L.A., Underhill P.A. On the evolutionary mutation rate at Y-chromosome STRs: Comments on paper by Di Giacomo *et al.* (2004) // Hum. Genet. 2005. V. 116. P. 529–532.
- Zhivotovsky L.A., Underhill P.A., Cinnioğlu C. *et al.* The effective mutation rate at Y chromosome short tandem repeats, with application to human population-divergence time // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 74. P. 50–61.
- Ziegle J.S., Su Y., Corcoran K.P. *et al.* Application of automated DNA sizing technology for genotyping microsatellite loci // Genomics. 1992. V. 14. P. 1026–1031.

MICROSATELLITE VARIATION IN HUMAN POPULATIONS AND THE METHODS OF THEIR ANALYSIS

L.A. Zhivotovsky

N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Moscow, Russia, e-mail: levazh@gmail.com

Summary

The paper reviews the features of microsatellite variation in human populations. It gives the nomenclature of microsatellite alleles and the approaches to their determination, describes the specificity of mutation process at microsatellite loci, and considers the dynamics of microsatellite parameters under mutation and genetic drift. Some microsatellite statistics are considered, including those related to the history of Y-chromosome haplogroups.

ПОЛИМОРФИЗМ В ГЕНАХ ЧЕЛОВЕКА, АССОЦИИРУЮЩИХСЯ С БИОТРАНСФОРМАЦИЕЙ КСЕНОБИОТИКОВ

В.А. Спицын, С.В. Макаров, Г.В. Пай, Л.С. Бычковская

ГУ Медико-генетический научный центр Российской академии медицинских наук, Москва, Россия, e-mail: ecolab@medgen.ru

Обзор содержит краткую информацию об экогенетических исследованиях, выполненных в лаборатории экологической генетики МГНЦ РАМН за 15-летний период времени. Охарактеризованы особенности распределения маркеров генов в группах, подверженных воздействию асбеста, фтора и других ксенобиотиков. На основании полученной информации рассматривается явление поляризации аллельных концентраций между больными с профессиональной патологией и группами, устойчивыми к действию производственной вредности. Приводится новая информация о полиморфных генах в связи с реакцией индивидов на множество факторов внешней среды. Анализ полиморфных локусов гена δ -аминолевулинат дегидратазы (ALAD) среди больных со свинцовой интоксикацией и в контроле подтверждает связь между MspI+ (ALAD*2)-аллелем и развитием профессионального заболевания. Обсуждаются перспективы экогенетического направления.

Наблюдаемая дифференциальная чувствительность разных людей к средовым факторам в зависимости от индивидуальных наследственных особенностей сводится к адаптивному процессу или, напротив, к дезадаптации, сопровождающейся проявлением профессиональных или мультифакториальных болезней, возникающих в результате таких контактов. Систематические наблюдения исследователей наводят на мысль, что возможность того или иного человека заниматься определенными формами трудовой деятельности определяется, в частности, наследственными особенностями.

Множество агентов внешней среды, с которыми соприкасаются люди, можно считать новыми, если принять во внимание весь огромный предшествующий период исторического развития *Ното sapiens*. Воздействующие на организм факторы внешней среды подразделяются на естественные и искусственные, биотические и абиотические. К относительно «новым» средовым факторам следует отнести ксенобиотики — инородные для нормального метаболизма вещества с потенциальным биологическим эффектом (десятки тысяч химических соединений, включая лекарствен-

ные препараты). Нельзя при этом не учитывать воздействия разнообразных физических нагрузок, таких, как температурный режим, электромагнитные поля и др.

Обширная информация о вкладе пропорций генного разнообразия на разных уровнях иерархической структуры групп мирового народонаселения (Nei, 1973; Lewontin, 1974) свидетельствует о том, что основная его доля приходится на внутрипопуляционный уровень. Этим фактом объясняются столь существенные различия в реакции отдельных людей на давление одной и той же среды. Следовательно, внутригрупповой уровень изменчивости представляется оптимальным для определения генетической дифференциации населения в зависимости от влияния средовых факторов.

Методологические предпосылки к анализу генетических аспектов профессиональной деятельности и проявления профессиональной патологии

Экологическая генетика базируется на сравнительном анализе частот генотипов и аллелей полиморфных генов в норме, а именно естественного генетического поли-

морфизма в разных человеческих группах. В этой связи методы, используемые в популяционной генетике, применимы и в экологической генетике человека. Полученные результаты основываются на вероятностном сопоставлении выборок из соответствующих групп населения. Очевидно, что сопоставляемые выборки должны быть репрезентативными по своей численности.

Представляется целесообразным одновременно с изучением дискретного генетического полиморфизма использовать данные о физиологической непрерывно варьирующей изменчивости, в частности о ферментативной активности, концентрации того или иного белка, интенсивности его транспортной функции, иммунных характеристик и т. д. в зависимости от конкретной генотипической принадлежности. Почти всегда количественная физиологическая изменчивость оказывается связанной с соответствующим дискретным генетическим полиморфизмом.

Экогенетические разработки в решении тех или иных задач требуют специфического подбора комплекса генетических маркеров. Корректное решение вопросов, связанных с антропогенным воздействием на человека, его профессиональной деятельностью, профессиональными болезнями, требует применения специфических методологических приемов. В данном случае необходим исключительно строгий подход к сбору медико-статистической информации, чтобы не допустить получения и накопления квазиположительных результатов. При экогенетическом изучении того или иного профессионального контингента сравниваемые группы должны быть однородными по этническому составу. Из всей массы обследованных должна быть обособлена весьма важная группа производственников с высоким стажем работы, не страдающих специфическим профессиональным заболеванием. Необходимым представляется анализ репрезентативной когорты больных с соответствующей профессиональной патологией. В качестве контрольной группы должна быть обследована адекватная выборка из той же популяции.

Изучение многопрофильных предприятий совершенно не разработано с экогенетических позиций. Когда контингент работающих на предприятии испытывает давление антропогенной среды, включающее целый комплекс

вредоносных химических, физических и других факторов, правильно оценить ответную реакцию со стороны генотипа оказывается чрезвычайно трудоемкой задачей. Такие разработки следует отнести к будущим перспективным задачам в области профессиональной геномики. Наконец, однотипность и достоверность полученных результатов должна быть подтверждена на основании экогенетических исследований на других, аналогичных по профилю производства предприятиях.

Проявление генов в условиях антропогенной среды: генетические аспекты профессиональной патологии

Аллели ряда локусов, обнаруживающие нормальный полиморфизм в естественной среде обитания человеческих популяций, могут стать «патологическими» в иных резко меняющихся окружающих условиях, а также при контакте людей с продуктами производственной деятельности. Возможность человека эффективно заниматься определенными формами труда определяется наследственными особенностями.

Сравнительное исследование генетических особенностей групп больных с такими формами профессиональной патологии, как асбестоз и флюороз по отношению к генетической структуре работающих, но устойчивых к воздействию асбеста и соединений фтора, а также с привлечением контрольных выборок из популяций продемонстрировало следующие результаты:

- 1. Пропорция редких аллелей по многим изученным локусам среди больных с профессиональной патологией, как правило, превышает таковую среди клинически здоровых производственников с высоким стажем работы на соответствующем предприятии (рис. 1).
- 2. Каждая из групп характеризуется своим сочетанием генотипических и аллельных концентраций (рис. 2).
- 3. Обнаруживается однотипный комплекс генетических особенностей для групп больных с той же патологией на однопрофильных предприятиях разных регионов и при этом отмечается аналогия в генетической структуре разных групп рабочих с высоким стажем производства (рис. 3). При этом в

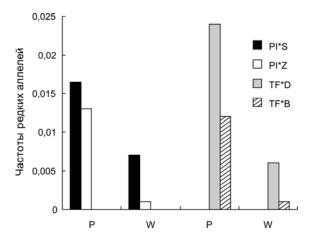


Рис. 1. Соотношение частот редких аллелей систем ингибитора протеиназ (PI) и трансферрина (TF) в группах больных асбестозом (P) и производственников с высоким стажем работы (> 10 лет) (W).

обоих случаях заметно падение индекса фиксации F, определяющее увеличение гетерозиготности по совокупности локусов в группах здоровых рабочих со стажем на предприятиях Ураласбеста и подмосковного Егорьевска и столь же однотипное возрастание индекса F для обеих групп больных асбестозом (рис. 4).

4. Наконец, на основании всего ряда независимых исследований установлено явление

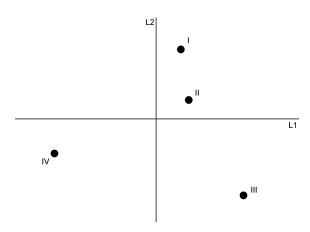


Рис. 2. Локализация аллелей изученных групп в г. Егорьевске (Московской обл.) в пространстве двух первых главных компонент:

I — контроль. II — малостажированные рабочие.

I – контроль, II – малостажированные рабочие, III – высокостажированные рабочие, IV – больные асбестозом.

поляризации генотипических и аллельных частот. Эффект поляризации заключается в противоположном расхождении концентрации одного и того же аллеля для групп больных с профессиональной патологией, с одной стороны, и для соответствующих резистентных по отношению к данным заболеваниям групп людей – с другой. Рисунки 3–4 демонстрируют явление поляризации по частотам отдельных аллелей, а также по все-

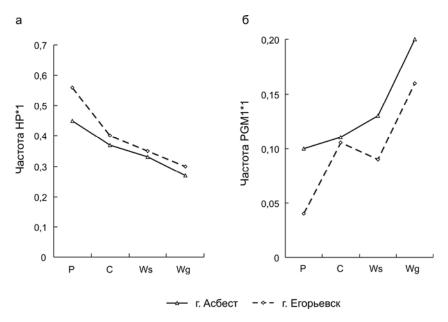


Рис. 3. Изменение частоты аллелей HP*1 (a) и PGM1*1 (б) в изученных группах из г. Асбеста и г. Егорьевска.

P – больные асбестозом, C – контрольная выборка из популяции, Ws – работники c малым стажем, Wg – работники c большим стажем (> 10 лет) контактирования c асбестом.

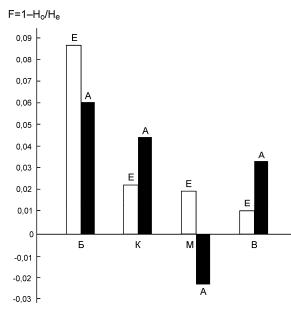


Рис. 4. Сравнительные величины индекса фиксации F Райта в группах из г. Егорьевска (Е) и г. Асбеста (А): больных асбестозом (Б), высокостажированных (В), малостажированных (М) рабочих и контроле (К).

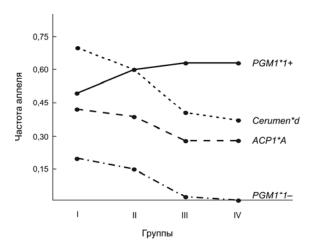


Рис. 5. Разнонаправленное изменение аллельных частот (поляризация) в ряду: (I) больные флюорозом II стадии \rightarrow (II) больные с флюорозной симптоматикой \rightarrow (III) популяционный контроль \rightarrow (IV) незаболевшие работники.

му комплексу генов в отношении дифференциальной восприимчивости к асбесту в городах Асбест и Егорьевск, а также по четырем аллелям трех независимых локусов в отношении чувствительности к соединениям фтора на предприятии по производству алюминия (г. Новокузнецк) (рис. 5).

Явление поляризации частот аллелей оказалось также широко распространенным в случае предрасположенности к мультифакториальным болезням. Такой эффект поляризации аллельных частот по нескольким независимым локусам отмечался, например, для групп больных сквамоидным раком легкого и хронической пневмонией в зависимости от эффективности течения послеоперационного периода – гладкого или осложненного (Спицын и др., 1996).

Современное состояние проблемы соотношения генетической изменчивости и антропогенной среды

Процесс биотрансформации, включающий ферментативное превращение чужеродных включений, или ксенобиотиков, обычно подразделяется на три фазы (Баранов и др., 2000). Фаза I обусловливает присоединение к ксенобиотикам новых или модифицирующих функциональных групп (-ОН, -SH, -NH₃). Таким образом, чужеродные для организма вещества активируются посредством цитохромов Р450 (семейства ферментов цитохромов). При этом в первой фазе трансформации также могут принимать участие и некоторые другие ферменты классов оксидаз, редуктаз и дегидрогеназ. Промежуточные метаболиты соединяются с эндогенными лигандами в процессе II фазы биотрансформации, усиливая гидрофильную природу соединения, тем самым способствуя его выведению из организма. Образующиеся короткоживущие электрофильные метаболиты обладают токсическими свойствами. К ферментам, вовлеченным во вторую фазу биотрансформации, относятся N-ацетилтрансферазы (NAT), глутатион-S-трансферазы (GST), глюкуронозилтрансферазы (UDF), эпоксид гидролазы и метилтрансферазы. Реакции I и II фаз катализируются ферментами, известными как ферменты, метаболизирующие ксенобиотики (ФМК). Большая часть этих ферментов сосредоточена в печени, хотя активность ФМК также проявляется и в других органах и тканях. Равновесие между ферментами I и II фаз представляется необходимым для осуществления детоксикации и элиминации ксенобиотиков. Тем самым осуществляется защита организма от повреждений, вызываемых внешнесредовыми воздействиями. Позднее

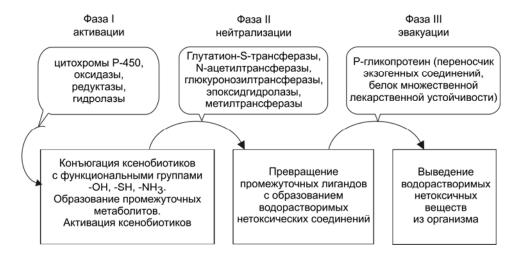


Рис. 6. Процесс биотрансформации, включающий ферментативное превращение чужеродных веществ, ксенобиотиков, подразделяется на три фазы (модифицировано по: Баранов и др., 2000).

было показано существование специфических переносчиков экзогенных соединений — Р-гликопротеинов, обеспечивающих перемещение ксенобиотиков в организме. Эти переносчики содействуют экскреции ксенобиотиков в желчь или кровь, что представляет собой ІІІ фазу биотрансформации — фазу эвакуации (рис. 6) (Баранов и др., 2000).

Тот или иной полиморфизм не всегда связан с проявлением функционального эффекта, т. е. он может быть «молчащим». Функциональные полиморфизмы включают: а) точковые мутации в кодирующих районах генов, обусловливающих аминокислотные замены, в результате чего может меняться каталитическая активность, ферментативная стабильность и/или субстратная специфичность; б) дуплицированные гены, определяющие повышенный уровень ферментов в организме; в) полностью или частично делетированные гены, что обусловливает потерю генного продукта и г) варианты, возникающие в результате нарушения сплайсинга, что приводит к изменению белковых продуктов. Полиморфизмы в регуляторных районах генов могут приводить к изменчивости степени экспрессии так же, как и мутации в других некодирующих районах, что будет оказывать влияние на стабильность или сплайсинг мРНК (Kelada et al., 2003).

Предполагается, что большинство генетических полиморфизмов отвечают за продук-

цию ферментов и других белков в пределах нормальных колебаний количественной изменчивости.

Реально установленные различия людей при воздействии различных средовых факторов в зависимости от конкретных полиморфных генов представлены в таблицах 1 и 2.

Метаболизм свинца в связи с молекулярным разнообразием гена δ-аминолевулинат дегидратазы (ALAD)

Наиболее полная информация посвящена эколого-генетическому изучению лельтааминолевулинат дегидратазы. Свыше 40 лет назад было показано, что свинец является ингибитором б-аминолевулинат дегидратазы (Lichtman, Feldman, 1963). В наибольшей мере исследовалось дифференцированное вредное воздействие свинца и его соединений на организм в зависимости от наследственно обусловленной межиндивидуальной изменчивости фермента дегидратазы б-аминолевулиновой кислоты (δ-ALAD). ALAD, К.Ф. 4.2.1.24 является вторым ферментом в процессе биосинтеза гема (по: Wetmur et al., 1991). Попадая в организм, металл депонируется во многих органах в виде нерастворимого трехосновного фосфата свинца. Большая его часть откладывается в трабекулах костей, что способствует вытеснению солей кальция из костной ткани. Из депо свинец элиминиру-

Таблица 1

Гены, ответственные за предрасположенность/резистентность
к воздействию некоторых производственных факторов
(модифицированная нами версия таблицы из работы Kelada et al., 2003)

Воздействующий агент	Патологический эффект	Полиморфный ген
Мышьяк	Метаболиты мышьяка в моче	GSTM1, GSTT1, Метилтрансфераза
Бериллий	Хронический бериллиоз	HLA-DPβ1
Свинец	Уровень свинца в крови	ALAD, VDR
Ртуть	Атипичные профили порфирина	CPOX
Фтор	Флюороз	CERUMEN
Озон	Приток воспалительных клеток в легкие	TLR4
Гетероциклические амины	Рак толстой кишки и молочной железы	NAT2, SULTIAI
Ароматические амины (произв. красителей)	Рак мочевого пузыря	NAT2
	Конъюгация афлатоксина с альбумином	CYP1A2, CYP3A4,
A флатоксин B_1	Печеночно-клеточная карцинома	GSTM1, EPHX1
Липополисахарид (эндотоксин)	Слабая реакция на воздействие эндотоксина	TLR4
Сенная пыль	Образование α-фактора некроза опухолей при гиперчувствительном пневмоните	TNF-α
Боевые отравляющие вещества (зарин, заман)	Нервно-токсическое поражение	PON

ется медленно, подчас в течение нескольких лет после прекращения контакта с ним. В ортакже накопление ганизме происходит δ-аминолевулиновой кислоты. У лиц с недостаточностью фермента развивается подострая двигательная невропатия с проявлением абдоминальных и психиатрических симптомов. Дифференциальная роль генетического полиморфзма в гене ALAD в подверженности свинцовой интоксикации была установлена (Goedde et al., 1984) на уровне дискретной изменчивости самого фермента. Полипептид ALAD2 более прочно и эффективно связывает свинец. Поэтому субъекты с аллелем ALAD*2 оказываются более чувствительными к отравлению свинцом и его соединениями.

В настоящее время аллели *ALAD*1* и *ALAD*2* идентифицируются на уровне молекулярного анализа амплификацией фрагмента ДНК 916 п.о. и рестрикцией с помощью эндонуклеазы MspI, что приводит к образованию

продуктов 582 и 511 п.о. соответственно. Аллели ADAD*2 характеризуются трансверсией $G \to C$ (Wetmur *et al.*, 1991). Этой же группой исследователей была обнаружена однонуклеотидная замена тимина на цитозин в 168-м положении в том же 4-м экзоне, которая идентифицируется по наличию сайта для рестриктазы RsaI. Все эти результаты открывают общирную молекулярную основу для дальнейших популяционных исследований при определении людей, чувствительных к воздействию свинца и его соединений.

В таблице 3 представлены результаты исследований полиморфизма *ALAD* в группах здоровых лиц русской национальности.

Полиморфизм MspI характеризуется тремя сайтами рестрикции. В большинстве случаев в популяциях регистрируется основной, так называемый «дикий» генотип $ALAD\ I-I$. Образование дополнительного сайта рестрикции приводит к проявлению генотипа

Таблица 2 Гены, продукты генов, аллели и эффекты полиморфизма

Ген	Продукт гена	Полиморфизм	Эффект полиморфизма	
CYP1A1	Арил гидрокарбон гидролаза	T3801C (m1) A2455G (m2)	Не известен Нет	
CYP1A2	Ариламин гидроксилаза	C-164A	Слабая индуцибель-	
CYP2E1	Этанол-индуцибельный Р450	5'-фланкированный район	Уменьшение активности после этанола	
CYP3A4	Стероид-индуцибельный Р450	А→G-мутация, 5'-промотор	Возможно степень экспрессии	
GST1M1	Глутатион-S-трансфераза-µ	Делетированный (нуль) аллель(и)	Фермент не продуцируется	
GSTO	Глутатион-S-тансфераза омега (редуктаза монометил арсониевой кислоты – MMA, As(V)	33 полиморфных сайта	Не идентифицирован	
GSTP1	Глутатион-S-трасфераза- π	Ile104Val	Изменение активности и сродства к субстрату	
GSTT1	Глутатион-S-трансфераза-0	Делетированные 0-аллели	Отсутствие фермента	
NP	Пурин нуклеозид фосфорилаза (арсенат редуктаза)	48 полиморфных сайтов	Не идентифицирован	
ALAD	Δ-аминолевулинат дегидратаза	MspI и RsaI полиморфиз- мы	Субъединица ALAD 2 (<i>MspI</i> +/+) более чувствительна к воздействию свинца	
VDR	Рецептор витамина D	ПДРФ близ 3'-конца, мно- жественные SNPs	Не известен	
CPOX	Копропорфириноген оксидаза	Молекулярная аномалия в <i>CPOX</i>	Атипичный метабо- лизм порфирина	
TLR4	Трансмембранный белок 1-го типа	A896G	Не известен	
NAT1	N-ацетилтрансфераза 1	Много аллелей	Быстрое и медленное ацетилирование	
NAT2	N-ацетилтрансфераза 2	Много аллелей	Быстрое и медленное ацетилирование	
EPHX1	Эпоксид гидролаза	Tyr113His	Измененная стабиль- ность белка?	
TNF-α	Цитокин	G-308A	Измененная транс- крипционная регуля- ция?	
PON1	Параоксоназа	Arg192Gln, Met155Leu – точковые му- тации в области промотора	Низкая активность изоформы Arg192 по отношению к нервнопаралитическим ядам	

 Таблица 3

 Распределение частот генотипов и аллелей в локусе ALAD (MspI полиморфизм)

 в выборке преимущественно русских

			Частоть		
Генотипы ALAD (MspI)	Наблюдаемая численность	Ожидаемая численность	MspI – (ALAD*1)	MspI + (ALAD*2)	χ ² HW
MspI (-/-) (ALAD 1-1)	190	189,39			1.0125
MspI (-/+) (ALAD 1–2)	16	17,22	0,9565	0,0435	1,0135 d.f.= 1
MspI (+/+) (ALAD 2-2)	1	0,39			P > 0.05

 Таблица 4

 Распределение частот генотипов и аллелей ALAD (RsaI-полиморфизм)

 в выборке преимущественно русских

Генотипы <i>ALAD</i> (<i>RsaI</i>)	Наблюдаемая численность	Ожидаемая чис-	Частоты аллелей		χ ² HW
(NSUI)	численность	ленность	RsaI –	RsaI +	χ _{HW}
RsaI (-/-)	59	55,29			1,054
RsaI (-/+)	97	104,41	0,5144	0,4856	d.f. = 1 P > 0.05
<i>RsaI</i> (+/+)	53	49,29			,

ALAD 2-2. На электрофореграммах такая картина представлена фрагментами длиной 582 п.н. для генотипа I-I и 511 п.н. для генотипа 2-2 соответственно. Следует подчеркнуть, что именно MspI ALAD-полиморфизм ассоциируется с эффектом свинцовой интоксикации. При исследовании 207 образцов контрольной выборки здоровых индивидов были получены следующие частоты аллелей: ALAD*I = 0.9565и ALAD*2 = 0,0435. Сравнительная информация о распределении пропорций аллелей среди 50 больных свинцовой интоксикацией показала следующие результаты: ALAD*I = 0,9000 и ALAD*2 = 0,1000. Сопоставление двух выборок на гетерогенность в отношении аллельных частот демонстрирует статистически значимые различия при величине $\chi^2 = 4,99$ при 1 ст. св., что свидетельствует о достоверном возрастании частоты аллеля ALAD*2 среди больных свинцовой интоксикацией.

Другой полиморфизм — $Rsal\ ALAD$ иденти-

фицируется по проявлению сайта для эндонуклеазы RsaI и имеет два генотипа RsaI—/— и RsaI+/+ (табл. 4). Генотип RsaI—/— характеризуется отсутствием сайта рестрикции и после электрофоретического анализа определяется фрагментом в 916 п.н. (т. е. амплифицированным фрагментом), RsaI+/+.

Результаты проведенного нами сравнительного исследования больных свинцовой интоксикацией и контрольной группы здоровых подтверждают, что лица с генотипом MspI++ $(ALAD\ 2-2)$, определяемые аллелем MspI+ $(ALAD\ 2-2)$, оказываются более восприимчивыми к неблагоприятному воздействию свинца.

Перспективы экогенетики

Последующие достижения в области экологической генетики, на наш взгляд, будут зависеть от поиска новых полиморфных генов, непосредственно связанных с трансформацией ксенобиотиков. При этом представляется необходимым учитывать функциональные различия между аллелями, особое внимание уделяя аллеломорфам, определяющим дефицит ферментативной активности. Углубленное исследование межлокусных и межаллельных взаимодействий представляет в дальнейшем исключительное значение для понимания изменений, происходящих в метаболических путях. При поиске генетических маркеров того или иного профессионального заболевания особенно перспективно исследовать полиморфные гены, связанные с полифункциональной нагрузкой, а также полиморфизмы, отвечающие за иммунный статус. Наконец, учитывая популяционный подход, следует подчеркнуть важность сопоставления генетического полиморфизма с адекватной количественной оценкой средовых факторов.

Выполнение работы частично финансировалось за счёт гранта РГНФ № 04-01-00283а.

Литература

Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены предрасположенности (Введение в предиктивную медицину). Санкт-Петербург: «Интермедика», 2000. 272 с.

- Спицын В.А., Цыбикова Э.Б., Агапова Р.К. и др. Влияние наследственных факторов на переносимость хирургических операций у больных раком легкого // Генетика. 1996. Т. 32. № 5. С. 691–701.
- Goedde H.W., Rothhammer F., Benkmann H.G., Bogdansky P. Ecogenetic studies in Atacameno Indians // Hum. Genet. 1984. V. 67. P. 343–346.
- Kelada S.N., Eaton D.L., Wang S.S. *et al.* The role of genetic polymorphisms in environmental health // Environmental Health Perspectives. V. 111. № 81. P. 1055–1064. 645.
- Lewontin R.C. The genetic basis of evolutionary chance. N.Y.; London: Columbia Univ. Press, 1974. 351 p.
- Lichtman H., Feldman F. *In vitro* pyrrole and porphyrin synthesis in lead poisoning and iron deficiency // J. Clin. Invest. 1963. V. 42. P. 830–839.
- Nei M. Analysis of gene diversity in subdivided populations // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1973. V. 70.
- Wetmur J.G., Kaya A.H., Plewinska M., Desnick R.J. Molecular characterization of the human δ-aminolevulinate dehydratase 2 (ALAD²) allele: implication for molecular screening of individuals for genetic susceptibility to lead poisoning // Am. J. Hum. Genet. 1991. V. 49. P. 757–763.
- Wetmur J.G., Lehnert G., Desnick R.J. The δ-aminole-vulinate dehydratase polymorphism: Higher blood lead levels in lead workers and environmentally exposed children with the 1–2 and 2–2 isozymes // Environmental Res. 1991. V. 56. P. 109–119.

POLYMORPHISM IN HUMAN GENES ASSOCIATED WITH BIOTRANSFORMATION OF XENOBIOTICS

V.A. Spitsyn, S.V. Makarov, G.V. Pai, L.S. Bychkovskaya

Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia, e-mail: ecolab@medgen.ru

Summary

This review contains short information about ecogenetic investigation carried out during the last 15 years. The gene marker frequencies are studied in the groups exposed to mineral flax, fluorine and other xenobiotics pollution. A natural phenomenon of the allelic frequencies polarization is discusses between occupational pathology patients and groups resistant to occupational toxicants. The new information on polymorphic genes is represented in connection with individual reactions to multiple environmental factors. Analysis of two polymorphisms of δ -aminolevulinic acid dehydratase gene among affected by lead patients confirms correlation between MspI+ (ALAD*2) allele with occupational disease development. Future ecogenetic trends are discusses in this review.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ В РОССИЙСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ

Е.К. Гинтер, Р.А. Зинченко

ГУ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва, Россия, e-mail: ekginter@mail.ru, renazinchenko@medgen.ru

Установлена распространенность аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и Х-сцепленных рецессивных заболеваний в 11 регионах России. Численность обследованного населения превысила 2,5 млн человек. Обнаружена дифференциация популяций различного иерархического уровня по грузу наследственных болезней. Проведено популяционно-генетическое изучение тех же популяций, для которых исследована распространенность наследственных болезней. Показана дифференциация этих популяций по значениям случайного инбридинга, индекса эндогамии и другим характеристикам генетической структуры популяций. Предположено на основе изучения корреляций и геногеографического анализа, что основной причиной генетической дифференциации популяций по отягощенности наследственными болезнями является дрейф генов. Изучено разнообразие наследственных болезней в обследованных популяциях. Всего выявлено 199 аутосомно-доминантных, 165 аутосомно-рецессивных и 48 Х-сцепленных рецессивных заболеваний (412 различных нозологических форм). Основная часть разнообразия наследственной патологии приходится на редкие формы наследственных заболеваний, а основная часть больных - на частые формы. К частым формам наследственных болезней (распространенность выше, чем 1:50000) относятся 14 аутосомно-доминантных, 7 – аутосомно-рецессивных и 5 Х-сцепленных рецессивных заболеваний. Предположено, что причиной локального накопления наследственных болезней в некоторых из обследованных популяций также является дрейф генов. На основе данных о долях рецессивных заболеваний, встречающихся с разной распространенностью, рассчитано значение числа вредных рецессивных генов на геном человека, оно составило около 9 генов на геном.

Введение

Изучение распространенности, или частоты наследственных болезней человека важно как с теоретической, так и с практической точек зрения. Теоретическая сторона этих исследований определяется тем, что наследственные болезни составляют часть генетического груза человека, как сегрегационного, так и преимущественно мутационного. Генетический груз определяется как снижение средней приспособленности популяции по сравнению с популяцией, все индивидуумы которой обладают генотипом, обеспечивающим максимальную приспособленность (Crow, 1958). Проблема размера и динамики генетического груза остается актуальной для популяционной генетики начиная с того момента, когда она была сформулирована Г. Меллером (Muller, 1950). Собственно, актуальность этой проблемы заклю-

чается в том, что предположение Меллера о том, что генетический груз в популяциях человека продолжает расти из-за снижения давления естественного отбора и это может иметь драматические последствия для человека, остается в силе. Меллер обосновывал свое предположение тем, что благодаря успехам современной медицины, многие генотипы, которые имели сниженную приспособленность и отбраковывались отбором, в современном обществе благополучно доживают до репродукции и оставляют потомство также со сниженной приспособленностью. В результате генетический груз растет, а приспособленность современных популяций человека падает. Кроме того, на современные популяции действует большое количество новых мутагенных факторов, что вносит дополнительный вклад в рост генетического груза популяций. В то же время следует отметить, что результаты оценки размеров генетического груза, полученные разными авторами, весьма противоречивы, а их интерпретация неоднозначна. Что же касается практической стороны этих исследований, то они, можно сказать, лежат на поверхности. Результаты таких исследований позволяют получить представление о том, как много менделирующей наследственной патологии встречается в популяциях человека, насколько разнообразна эта патология и отличаются ли отдельные популяции человека по размерам груза наследственных болезней или по их разнообразию. Эти данные нужны для организаторов здравоохранения, планирующих работу медико-генетической службы, для органов социальной защиты и других государственных институтов.

Исследования по геногеографии и одновременно этногенографии, т. е. по территориальному распределению редких мутантных генов в пределах отдельных этнических групп, имеют краткую историю, и, тем не менее, медицинской генетикой собрано значительное число данных о распространении наследственных болезней в различных популяциях (Гинтер, 1978). Накопление и систематизация данных по геногеографии наследственных болезней происходит по-разному. Это может быть эпидемиологическое изучение отдельных или относительно немногих наследственных болезней, представляющих интерес для исследователя, и таких работ большинство. Подобные работы не дают представление о размерах груза наследственных болезней в популяциях, если только не суммировать их результаты. Размеры груза наследственных болезней в эксперименте могут быть определены либо с помощью более или менее полного одноразового обследования популяции с целью выявления достаточно широкого спектра наследственных болезней, либо через создание регистра и мониторинга наследственных болезней в определенной популяции - наиболее мощных инструментов медико-генетического обследования популяции.

С нашей точки зрения, самые точные данные об эпидемиологии наследственных болезней дает регистр одной из провинций Канады — Британской Колумбии. Он был создан более 50 лет назад (в 1952 г.) и функционирует так, что в него стекаются все дан-

ные о больных с диагностированной наследственной патологией из клиник, от частно практикующих врачей, учреждений социального обеспечения и т. д. (всего 60 источников регистрации), а также статистические данные о численности населения, его рождаемости, смертности, движении населения провинции. Диагнозы классифицируются согласно ICD9. В результате объединения всех этих данных появляется возможность оценить как частоту отдельных наследственных болезней, так и групп заболеваний, а также всех наследственных болезней в целом. Эта частота для некоторых наследственных болезней может быть недооценена в связи с тем, что регистр пока существует чуть более 50 лет, а некоторые аутосомнодоминантные болезни проявляются позже, например, хорея Гентингтона, но в остальных отношениях - это лучшее из того, что есть в мире о частоте наследственных болезней в популяциях человека. Суммарные данные о частоте врожденной и наследственной патологии в провинции Британская Колумбия, базирующиеся на мониторинге более чем одного миллиона новорожденных, приведены в табл. 1.

В таблице 1 нас в первую очередь интересуют частоты менделирующей наследственной патологии в популяции Британской Колумбии, так как распространенность именно этой группы наследственных болезней исследовалась нами в российских популяциях. Под менделирующей наследственной патологией понимают те заболевания человека, которые наследуются согласно правилам Менделя. Среди них выделяют аутосомные (доминантные и рецессивные) и сцепленные с Х-хромосомой (Х-сцепленные доминантные и рецессивные) заболевания. Наследование основной массы хронических заболеваний человека, а также изолированных пороков развития не подчиняется менделевским правилам наследования, но обнаруживает нередко семейное накопление. Общепринято наследование таких заболеваний считать мультифакториальным, т. е. зависящим как от действия большого числа генов с малым эффектом, так и от действия большого числа внешнесредовых факторов. Из табл. 1 следует, что в Британской Колумбии частота аутосомно-доминантных (АД) забо-

Таблица 1 Частота наследственной и врожденной патологии в провинции Британская Колумбия по данным «Регистра состояния здоровья населения провинции» (модифицировано из Baird *et al.*, 1988)

Категория заболеваний	Частота на 1 млн новорожден-	Процент от числа
категория заоолевании	ных	новорожденных
Аутосомно-доминантные	1395,4	0,14
Аутосомно-рецессивные	1655,3	0,17
Х-сцепленные рецессивные	532,4	0,05
Хромосомные	1845,4	0,18
Частично наследственно обусловленные врожденные пороки развития	26584,2	2,66

леваний составляет 1,4 больных на 1000 новорожденных, аутосомно-рецессивных (AP) – 1,7 больных и, наконец, X-сцепленных (X-сц) – 0,5 больных на 1000 новорожденных. Эти частоты мы и будем рассматривать как базисные, с которыми будут сравниваться значения отягощенности менделирующей наследственной патологией, полученные в нашей работе. Под отягощенностью менделирующей наследственной патологией мы понимаем ее встречаемость в данный момент в обследуемой популяции (prevalence rate).

Данные о частоте наследственных болезней в популяции Британской Колумбии не единственные в мировой литературе. Впервые такие данные были получены еще в 1959 г. А. Стивенсоном для Северной Ирландии (Stevenson, 1959). Он, однако, использовал обзорный метод получения данных: одномоментно были получены сведения о больных с предположительно наследственной патологией от всех практикующих врачей в популяции Северной Ирландии. В этом случае речь идет о распространенности, а не о частоте наследственных болезней. Тем не менее значения распространенности АД и АР патологии по Стивенсону были существенно выше, чем в Британской Колумбии. Результаты работы А. Стивенсона многократно подвергались критике, причем в основном она касалась точности установления типа наследования заболеваний. Значительная часть тех болезней, которые А. Стивенсон считал АД, такими в настоящее время не считаются, а, кроме того, многие состояния, включенные в перечень для регистрации А. Стивенсоном, лишь условно можно называть патологическими. Поэтому отягощенность популяции Северной Ирландии АД заболеваниями в работе А. Стивенсона, скорее всего, значительно завышена. В меньшей степени, но по тем же причинам в этом исследовании завышена частота АР заболеваний. Что касается X-сц заболеваний, то их список так мал и очевиден, что их распространенность оказалась неискаженной.

В таблице 2 приведен ряд оценок частоты менделирующих наследственных болезней в популяциях человека, полученных разными авторами или коллективами авторов. В большинстве случаев эти оценки выведены путем суммирования данных из разных статей, посвященных эпидемиологии разных наследственных болезней в разных популяциях с последующей дедукцией, как все эти результаты могут быть усреднены.

Из таблицы 2 следует, что наибольшим колебаниям подвержена оценка частоты АД заболеваний, которая, по данным разных источников, различается больше, чем на порядок. Это связано с включением или не включением таких АД признаков, которые условно можно считать патологическими, как семейная гиперхолестеринемия, взрослый тип поликистоза почек и некоторых других. Пенетрантность этих признаков в терминах патологических состояний достаточно низкая, и поэтому их включение в список регистрируемых доминантных со-

стояний, скорее, отражает точку зрения конкретного автора или авторов. Частота АР заболеваний колеблется по данным разных источников всего в два раза, что, скорее всего, связано с более строгими критериями отбора АР заболеваний, а также с тем, что среди них реже встречаются такие состояния, которые только условно можно считать патологическими. Оценка частоты Х-сц состояний практически не варьирует по причине, которая уже указана ранее. Можно предполагать, что оценки частот наследственных болезней, полученные таким способом, должны быть завышены, хотя трудно оценить, насколько. В любом случае можно утверждать, что для получения оценок распространенности или частоты наследственных болезней в популяции материал должен быть определенным образом организован. В противном случае, как это случилось с голландскими исследователями, изучавшими всю литературу, в которой приводились данные о наследственных болезнях в Голландии за много лет, авторы пришли к выводу, что по этим данным получить представление о грузе наследственных болезней в Голландии не представляется возможным (Verheij et al., 1994).

Таблица 2

Частота основных типов наследственных болезней на 1000 новорожденных по данным ряда источников

Категория заболеваний	1	2	3	4	5	6
АД	9,5	0,7	7,0	10,0	10,0	10,0
AP	2,1	2,5	2,1	1,0	1,1	2,5
Х-сц	0,4	0,5	0,5	0,5	_	_

Примечание. Номера обозначают разные источники: 1 — Stevenson, 1959; 2 — Johnes, Bodmer, 1974; 3 — Carter, 1977; 4 — Neel, 1978; 5 — UNSCEAR, 1977; 6 — UNSCEAR, 1986.

Результаты и обсуждение

Наши исследования по эпидемиологии наследственных болезней в популяциях бывшего СССР были начаты более 30 лет

назад. Сначала были определены источники регистрации больных с предположительно наследственной патологией. На первых этапах, когда работа велась в популяциях республик Средней Азии, по существу, единственным источником регистрации служила специальная анкета (рис. 1), которая распространялась среди медицинских работников обследуемых районов.

В этой анкете содержались симптомы некоторого числа наследственных болезней, относительно просто выявляемых, так как они имеют, как правило, выраженное внешнее клиническое проявление. Нужно иметь в виду, что практически каждый симптом характерен не для одного, а для целой группы заболеваний, что существенно расширяет ее возможности в выявлении наследственной патологии. Такие симптомы, как слабовидение или врожденная тугоухость имеют отношение к десяткам, если не сотням, наследственных болезней. В анкету не включались симптомы наследственных болезней, которые не имеют очевидных внешних проявлений и требуют специальных методов исследований, клинических или параклинических. Анкета определила также круг специалистов, которые нужны для более или менее точной диагностики выявляемой патологии: педиатр, невролог, дерматолог, ортопед, отоларинголог, офтальмолог, а также требования к специалистам: они должны быть специализированы по соответствующей наследственной патологии, весьма желательно участие одних и тех же специалистов на всем протяжении работы. Несмотря на относительную простоту анкеты, сравнение ее симптомов с симптомами наследственных заболеваний, включенных в каталог наслелственных болезней В. Мак Кьюсика (5-е изд.), показало, что теоретически она позволяет выявлять более 500 (при повторном анализе каталога в 2000 г. примерно около 2500) разных наследственных болезней, как частых, так и редких, с разными типами наследования в пропорции, близкой к той, которая была в каталоге, и, таким образом, дает более или менее репрезентативную выборку наследственных болезней из всех имеющихся (McKusick, 1978; McKusick, 2000). Кроме того, при диагностике постоянно используется справочная отечественная и зарубежная

Уважаемый коллега!

В настоящее время в вашем районе проводится изучение семей, в которых имеются больные с НП. Наиболее характерные симптомы наследственных болезней следующие:

Вялость или повышенный тонус и судороги у новорожденных, рвота новорожденных; Умственная отсталость, врожденная глухота или глухонемота;

Слепота, микрофтальм, врожденная катаракта или глаукома, колобомы, аниридия, нистагм, птоз, прогрессирующее ухудшение сумеречного зрения;

A- или гипотрофия, гипертрофия, спастические подергивания мышц, параличи, нетравматическая хромота, нарушение походки, туго- или неподвижность суставов;

Карликовый рост (не более 1 м 40 см для взрослых), врожденные деформации скелета и /или конечностей, грудной клетки, черепа, лица, изменение числа пальцев, синдактилии, эктрадактилии, врожденная ломкость костей, комбинации врожденных уродств;

Сухость или усиленное ороговение кожи ладоней и подошв, других участков тела, пятна коричневого цвета и множественные опухоли на коже, врожденная пузырчатка, отсутствие ногтей, алопеция, гипотрихоз, непрорезывание зубов;

Повышенная кровоточивость, увеличение печени с рождения, периодическая желтуха;

Врожденные пороки сердца в сочетании с другими врожденными пороками;

Недоразвитие наружных половых органов и вторичных половых признаков, ожирение.

Мы просим Вас предоставить сведения о больных с такими симптомами, проживающих на Вашем участке. Если в семье несколько больных, то в анкете следует дать сведения о каждом больном. Укажите предварительный диагноз, Ф.И.О., домашний адрес.

Благодарим Вас за помощь!

Рис. 1. Лицевая часть анкеты с перечислением симптомов наследственных болезней, подлежащих регистрации.

литература и атласы: «Smith's Recognizable Pattern of Human Malformation» (Jones, 1988), «An Atlas of Characteristic Syndromes» (Wiedemann et al., 1985), «A Color Atlas of Clinical Genetics» (Baraitser, Winter, 1983), компьютерная диагностическая программа «POSSUM» и Лондонская база данных, «Наследственные синдромы и медикогенетическое консультирование» (Козлова и др., 1996).

Во время работы в республиках Средней Азии мы практически не использовали другие источники регистрации предположительно наследственной патологии, кроме представленных медицинскими работниками. Однако это компенсировалось тем, что мы выявляли только семейные случаи заболеваний, т. е. когда в семье были поражены одним и тем же заболеванием два и более человек. Такой способ выявления заболеваний упрощает выявление патологии и резко повышает вероятность того, что эта патология имеет наследственную природу, но, с другой стороны, для него невозможно подобрать подходящий источник регистрации, будь то документы ВТЭК или данные Отдела соцобеспечения, так как они не содержат

информации о семейном поражении заболеванием. Однако, когда мы начали работу в России, то маленький размер семьи и некоторые другие обстоятельства заставили нас перейти на регистрацию семей с предположительно наследственной патологией через одного больного и использовать многочисленные вторичные источники регистрации больных с наследственной патологией, которые существенно дополняли материал, полученный нами от медицинских работников. Необходимо в то же время подчеркнуть, что для сохранения преемственности в работе и для создания возможности сравнения отягощенности разных популяций наследственной патологией содержание анкеты остается постоянным на протяжении всей нашей работы (Медико-генетическое описание..., 1997; Наследственные болезни..., 2002).

Итак, первый этап получения оценок распространенности наследственной патологии в наших исследованиях включает создание, как теперь принято говорить, базы данных о всех семьях с предположительно наследственной патологией, клинические проявления которой частично или полностью соответствуют анкете, независимо от того,

получены ли они от медицинских работников обследуемой популяции, или извлечены из материалов ВТЭК, данных об инвалидах с детства или других источников. Технически эта работа организуется таким образом, что на медицинском совете обследуемого района (во всех наших медико-генетических исследованиях район является единицей наблюдения), на котором желательно присутствие всех фельдшеров и врачей района, разъясняются общие цели работы и содержание анкеты, после чего анкета для заполнения раздается всем присутствующим. Сбор анкеты проводится через оргметодкабинет ЦРБ, либо лично сотрудниками экспедиционной группы МГНЦ РАМН. Нужно отметить, что анкетирование медицинских работников дает более высокий процент выявления больных с наследственной патологией в сельской местности по сравнению с городом, что связано, вероятно, с относительно небольшим по численности населением, обслуживаемым фельдшерами, и тем, что они многократно посещают все проживающие на их участке семьи и лично знают практически всех людей. В городе, напротив, значительная доля случаев первично выявляется через такие источники, как ВТЭК и данные Отдела соцобеспечения.

Суть второго этапа сводится к решению вопроса о наследственном характере заболевания у зарегистрированных пробандов (пробандами называют больных, через которых зарегистрирована семья). Для этого врачи-генетики МГНЦ РАМН вместе с фельдшерами посещают пробанда/ дома (пробандов), осматривая не только самого больного, но и всю его семью. На больного, у которого предполагается наследственная патология, заводится медицинская карта, в которой указываются паспортные сведения о пробанде и членах его семьи, краткая история болезни, составляется родословная, описывается фенотип и соматический статус больного. В случае предположения о наследственных нарушениях обмена веществ берется кровь и моча больных для проведения специальных биохимических исследований. В результате этой работы заметная часть больных (обычно около половины), представленных медицинским персоналом района, исключается из выборки, так как удается установить внешнюю причину заболевания и, следовательно, исключить его наследственную природу. Оставшаяся часть представляет собой список семей с предположительной наследственной патологией, подлежащий дальнейшему исследованию.

Последний, третий этап, заключается в верификации диагнозов при участии врачейспециалистов из ведущих специализированных клиник г. Москвы (невролога, офтальмолога, дерматолога, ортопеда, педиатрагенетика). Естественно, что на этом этапе также возможно и действительно происходит исключение из базы данных некоторых семей с ненаследственной патологией.

Собранный таким образом клинический материал подвергается генетическому анализу, цель которого заключается в выяснении соответствия распределения больных и здоровых в выявленных семьях распределению, ожидаемому при определенном типе наследования - АД или АР. В том случае, если такое соответствие не наблюдается, возникает необходимость найти возможные источники «загрязнения» за счет включения семей с ненаследственной патологией и оставить в анализируемом материале только те семьи, где наследственная природа заболеваний не вызывает сомнений. Это очень непростая работа, которая с трудом подвергается формализации и подробно рассмотрена в некоторых наших публикациях (Петрин и др., 1988; Медико-генетическое описание..., 1997; Наследственные болезни..., 2002).

Те случаи, для которых доказана наследственная природа заболеваний, составляют материал для расчета отягощенности населения наследственной патологией. Насколько нам известно, этот этап отсутствовал или отсутствует в цитированных ранее работах, в которых оценивалась частота наследственных болезней в популяциях. Вместе с тем хорошо известно, что практически для всех наследственных заболеваний могут существовать фенокопии, которые имеют ненаследственную природу. Из этого вытекает, что размеры груза наследственных болезней, оцененные без учета их «загрязнения» фенокопиями, могут быть завышены.

В таблице 3 приведены некоторые количественные характеристики обследованных популяций.

	Таблица 3
Обследованные российские популяции	

Популяции	Численность насе- ления области или республики	Обследовано	Число обследованных районов	Число выявленных больных
Брянская область	1378900	88200	1	133
Костромская область	737500	444476	10	673
Кировская область	1503600	264700	9	589
Краснодарский край	5124400	426600	6	740
Архангельская область	1335700	40000	5	104
Тверская область	1472600	75000	2	131
Ростовская область	4406700	320925	8	1055
Республика Адыгея	447000	101800	4	233
Республика Марий Эл	728000	276000	7	630
Республика Чувашия	1314000	264419	6	679
Республика Удмуртия	1570000	264419	6	794
Всего	20018400	2569775	64	5761

Медико-генетическим обследованием было непосредственно охвачено население общей численностью, превышающей 2,5 млн человек из 11 территорий или субъектов Российской Федерации (64 района). В общей сложности в ходе исследования выявлен 5761 больной с менделирующей наследственной патологией. Отягощенность населения обследованных территорий аутосомно-доминантной, аутосомнорецессивной и X-сцепленной патологией от-

дельно для городского и сельского населения представлена на рис. 2—4.

Как следует из приведенных рисунков, самая высокая отягощенность населения во всех обследованных популяциях – АД заболеваниями, а самая низкая – Х-сц. заболеваниями. Нет достоверных различий между популяциями в их отягощенности Х-сц. заболеваниями. По крайней мере, отчасти это может объясняться низкими абсолютными

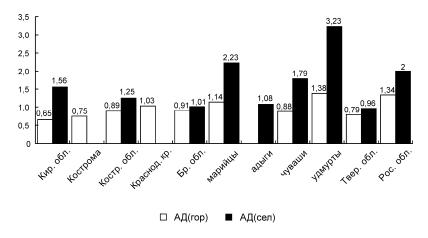


Рис. 2. Отягощенность российских популяций АД патологией (число больных в расчете на 1000 человек населения).

Сокращения: Кир. об. – Кировская область, Костр. обл. – Костромская область, Краснод. кр. – Краснодарский край, Бр. обл. – Брянская область, Твер. об. – Тверская область, Рос. об. – Ростовская область.

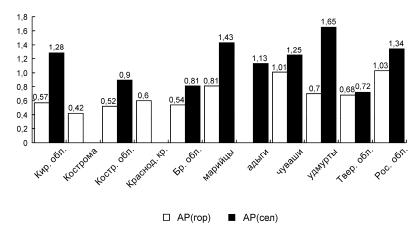


Рис. 3. Отягощенность российских популяций АР патологией. Сокращения как на рис. 1.

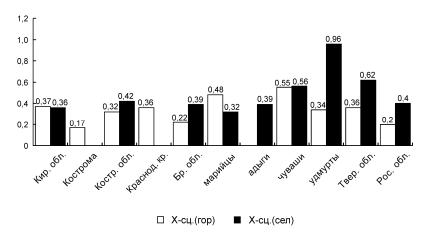


Рис. 4. Отягощенность российских популяций X-сцепленной патологией (число больных в расчете на 1000 мужчин). Сокращения, как на рис. 1.

значениями отягощенности этой группы заболеваний. Напротив, по отягощенности АД и АР заболеваниями наблюдаются достоверные различия между популяциями. Во-первых, отягощенность сельских популяций как АД, так и АР заболеваниями всегда выше, чем городских популяций. В сельских популяциях груз доминантных заболеваний в 1,5 раза выше, чем в городских $(1.86 \pm 0.006 \text{ и } 0.95 \pm 0.001 \text{ соответст-}$ венно), а рецессивных более чем в 2 раза $(1,29 \pm 0,002 \text{ и } 0,62 \pm 0,001)$. Во-вторых, наблюдаются достоверные различия внутри групп сельских и городских популяций по отягощенности как доминантными, так и рецессивными заболеваниями. Различия прослеживаются также при сравнении отягощенности основными видами наследственной патологии различных этнических групп. Например, отягощенность АД и АР патологией среди марийцев, чувашей и удмуртов оказалась выше, чем среди русских и адыгейцев, как городского, так и сельского населения ($\chi^2_1 = 50,75$; $\chi^2_1 = 11,14$; $\chi^2_1 = 12,18; \chi^2_1 = 4,77; P < 0,05$). Важно подчеркнуть, что дифференциация в отягощенности аутосомными заболеваниями существуют между популяциями разного иерархического уровня. Чем ниже иерархический уровень популяции, тем больше обнаружено различий между популяциями. Наибольшие различия наблюдались между сельскими советами в рамках одного района. Например, в Шарканском районе Республики Удмуртия отягощенность в различных сельских советах примерно равной численности (500-1000 человек) варьировала от 0 до 16,34 на 1000 человек. Менее выражены различия в отягощенности между отдельными районами одной области или Республики (например: вариация от 1,91 до 5,77 на 1000 человек между отягощенностью сельского населения двух соседних районов Республики Удмуртия). И, наконец, наименьшие различия выявлены между обследованными субъектами Российской Федерации (рис. 2-4). Таким образом, анализ отягощенности менделирующими наследственными болезнями исследованных российских популяций показал, что существует отчетливая дифференциация между отдельными популяциями как внутри каждой из 11 обследованных территорий, так и между ними по этому показателю и, есть все основания полагать, по частотам генов наследственных болезней.

Следует заметить, что полученные оценки отягощенности, или распространенности наследственных болезней, особенно в сельских популяциях Кировской области, Республики Марий Эл и Чувашии, по своим абсолютным значениям очень близки к оценкам частоты наследственных болезней по данным Регистра врожденной и наследственной патологии Британской Колумбии (Канада) (Baird et al., 1988).

Для того чтобы выяснить, какие популяционно-генетические механизмы ответственны за генетическую дифференциацию российских популяций по грузу наследственных болезней, во всех обследованных популяциях наряду с медико-генетическим проводилось собственно популяционногенетическое исследование. Особенностью популяционно-генетических исследований было то, что нам приходилось получать параметры генетической структуры для тех популяций, которые были основными объектами нашего исследования, т. е. для районов. Именно поэтому для описания генетической структуры изучаемых популяций был использован либо изонимный метод, позволявший получить значения инбридинга и для сельских советов, или сельских администраций и для района в целом, либо модель изоляции расстоянием Малеко, которая также давала возможность описать генетическую структуру района, а не только локальных популяций. Оценка генетической структуры популяций через модель изоляции расстоянием Малеко (Malécot, 1973), суть которой заключается в установлении зависимости степени родства супругов от расстояния между местами их рождения, проводилась при помощи анализа брачных записей бюро ЗАГС. Всего нами проанализировано более 60 тыс. брачных записей.

На рис. 5 приведены данные об изменчивости показателя случайного инбридинга (F_{st}) как меры межпопуляционного дефицита гетерозигот. При оценке значений случайного инбридинга во избежание искажения этой F-статистики используемый локус должен быть селективно нейтральным. В качестве косвенного маркера для оценки случайного инбридинга (F_{st}) можно использовать фамилии, характеризующиеся селективной нейтральностью и являющиеся хорошим биологическим маркером. Распределение фамилий в пределах некоторого региона определяется случайными процессами, и в них отражается история популяций, главным образом, результат уровня миграций за ряд поколений.

Уже стала классической формулировка Мортона (Morton et al., 1971), что использование фамилий в качестве селективно нейтрального маркера имеет информационную ценность, равную лучшей кодоминантной генетической системе. Фамилия, наследуемая патроклинно, т. е. по отцу, представляет достаточно полный аналог генетических маркеров, используемых при изучении длительно существующих популяций, в которых фамилии употребляются на протяжении не менее чем в течение 10 поколений, т. е. наследование фамилий является традиционным. Поведение фамилий во времени позволяет судить об изменении генетического состава популяции в результате совместного действия дрейфа и миграции генов, а также о скорости протекания генетико-автоматических процессов в изучаемых популяциях. Оценка случайного инбридинга проводилась согласно модифицированному методу изонимии: $F_{st} = SS_{im}S_{if}/4k$, где S_{if} – частота фамилии у женщин, S_{im} – частота фамилии у мужчин, k = 7 (Crow, Mange, 1965). Если различиями в частотах фамилий мужчин и женщин можно пренебречь, то $F_{st} = Sq_i^2/4k$, где q_i - частота і-ой фамилии. Для оценки случайного инбридинга методом изонимии

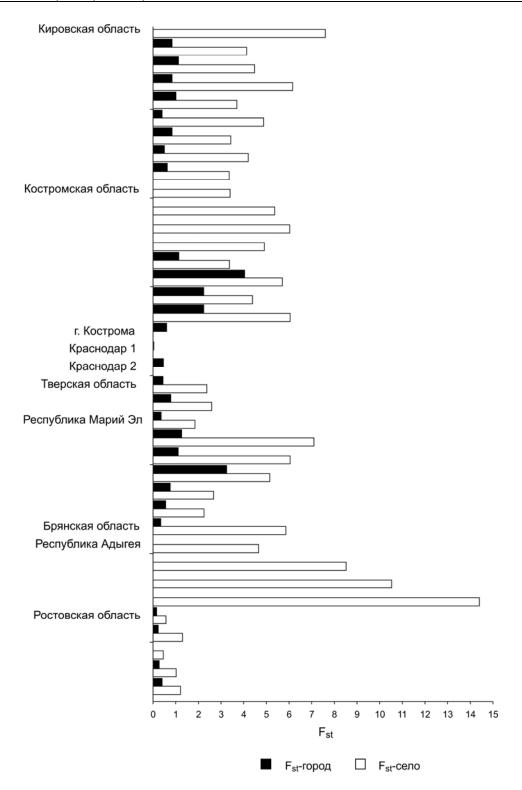


Рис. 5. Изменчивость значений F_{st} в некоторых российских популяциях.

нами использовались списки избирателей исследуемых районов, которые обрабатывались с учетом распределения фамилий по сельским советам и райцентрам районов. Далее рассчитывалась средневзвешенная оценка случайного инбридинга по сельским советам, отражающая значения случайного инбридинга в сельской местности изучаемого района.

Из диаграммы (рис. 5) хорошо видно, что значения F_{st} во всех популяциях существенно меньше в городских популяциях по сравнению с сельскими. Средневзвешенное значение случайного инбридинга для городских популяций составило 0.57×10^{-3} , а для сельских — 4.36×10^{-3} . В то же время как в городских, так и в сельских популяциях наблюдается выраженная изменчивость значений случайного инбридинга.

Величина случайного инбридинга F_{st} является одной из мер дрейфа генов. Поэтому мы попытались оценить, насколько изменчивость в отягощенности популяций аутосомной патологией зависит от изменчивости в этих популяциях значений F_{st}. Была получена регрессия ах + b, аппроксимирующая зависимость отягощенности АД и АР патологии от уровня инбридинга (a = 1,41 \pm 0,23, b = 0,84 \pm 0,12) и $(a = 0.82 \pm 0.05, b = 0.46 \pm 0.03)$ cootbetctbehно. Коэффициент ранговой корреляции по Спирмену составил Rs = 0.73 и Rs = 0.94 соответственно. Коэффициент корреляции между грузом доминантной и рецессивной патологиями составил Rs = 0,79. На рис. 6 представлены линии регрессии этих двух показателей.

Следует заметить, что коэффициенты корреляции между величинами случайного

инбридинга и отягощенностью наследственными болезнями для отдельных обследованных территорий, т. е. для популяций более низкого иерархического уровня, были даже выше, чем те, что получены для всего материала в целом. Таким образом, полученные данные о высоких значениях корреляции между случайным инбридингом и грузом АД и АР наследственных болезней в российских популяциях позволяют предполагать, что дрейф генов выступает в качестве ведущего фактора, определяющего дифференциацию популяций по отягощенности наследственными болезнями. В результате дрейфа генов случайным образом происходит изменение генных частот. В случае с рецессивными заболеваниями случайный инбридинг в ограниченной по численности изолированной популяции приводит к повышению частоты какого-либо гена при переходе от одного поколения к другому, в том числе и генов наследственных болезней и, таким образом, повышает шансы выщепления гомозигот по рецессивным генам наследственных болезней. Этническая изоляция популяций и, как следствие, проявление эффектов случайного инбридинга в них могут также приводить к увеличению числа больных с некоторыми доминантными заболеваниями – эффект родоначальника.

В наших популяционно-генетических исследованиях наряду с оценкой случайного инбридинга практически для всех изученных популяций мы получали также оценки индекса эндогамии как доли браков, заключенных внутри популяции по отношению ко всем бракам, заключенным в популяции.

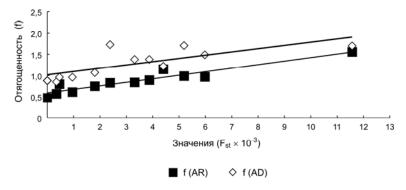


Рис. 6. Регрессионная зависимость отягощенности популяций АД и АР патологией от уровня случайного инбридинга (F_{st}) в этих популяциях.

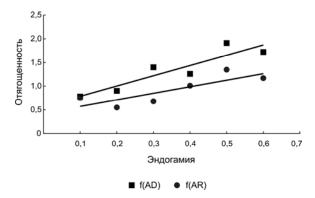


Рис. 7. Зависимость отягощенности АД и АР патологии от уровня эндогамии популяций.

Конечно, случайный инбридинг и индекс эндогамии связаны между собой, но в то же время индекс эндогамии дает представление об интенсивности давления миграций. Значения индекса эндогамии в изученных российских популяциях столь же вариабельны, как и значения случайного инбридинга. В целом они выше в сельских популяциях, но изменчивость индекса эндогамии высока как в городских, так и в сельских популяциях. На рис. 7 показана регрессионная зависимость размеров груза АД и АР заболеваний от уровня индекса эндогамии в обследованных популяциях.

Коэффициенты корреляции между значениями индекса эндогамии и распространенности АД и АР заболеваний составили соответственно 0.87 ± 0.24 и 0.71 ± 0.35 .

В популяционных исследованиях, проведенных в Республиках Марий Эл, Чувашия и Удмуртия, где для описания генетической структуры популяций использованы различные генетические маркерные полиморфные системы, мы применяли методы компьютерной картографии. Эти методы позволяют провести пространственную интерполяцию частот аллелей, чтобы оценить неизвестную частоту аллеля в месте, промежуточном между двумя пунктами, где эти частоты известны. Мы полагали, что компьютерная картография для географически ограниченных территорий, заселенных этнически почти однородным населением (в сельской местности), может быть использована как аналитический инструмент.

Еще одним аргументом в пользу того, что дрейф генов является ведущим фактором,

определяющим возникновение генетической дифференциации популяций по грузу наследственных болезней, является сравнение карт распределения на территории Чувашии обобщенных генетических расстояний от среднечувашских частот генов АР, АД заболеваний и полиморфных ДНК локусов (рис. 8–10) (Нурбаев и др., 2004). Методы построения геногеографических карт многократно излагались ранее (см., например, «Наследственные болезни в популяциях человека», 2002), поэтому мы не будем останавливаться на них в данной статье.

Коэффициент корреляции между картами генетических расстояний для полиморфных ДНК локусов и генетическими расстояниями, рассчитанными для генов АР заболеваний, составил 0,6407. Коэффициент корреляции между картами обобщенных генетических расстояний для генов АД заболеваний и полиморфных ДНК-локусов составил 0,6113. Коэффициент корреляции между картами генетических расстояний для АД и АР генов составил 0,7399. Сходный по величине коэффициент корреляции между картами средних генетических расстояний для полиморфных генетических маркеров и генов рецессивных заболеваний получен нами ранее при изучении населения Республики Марий Эл (Наследственные болезни..., 2002). Так как дифференциация популяций по частотам полиморфных генетических маркеров определяется преимущественно дрейфом генов и в определенной мере миграционными характеристиками, то сходство карт генетических расстояний для условно нейтральных генов и генов наследственных болезней является убедительным свидетельством, с нашей точки зрения, роли дрейфа генов в дифференциации популяций по генам наследственных болезней.

Разнообразие наследственных болезней в российских популяциях

В обследованных российских популяциях общей численностью более 2,5 млн человек выявлено 199 АД, 165 АР и 48 Х-сц. рецессивных заболеваний. Всего 412 различных нозологических форм. Вероятно, истинное число нозологических форм, зарегистрированных в ходе исследования, может быть

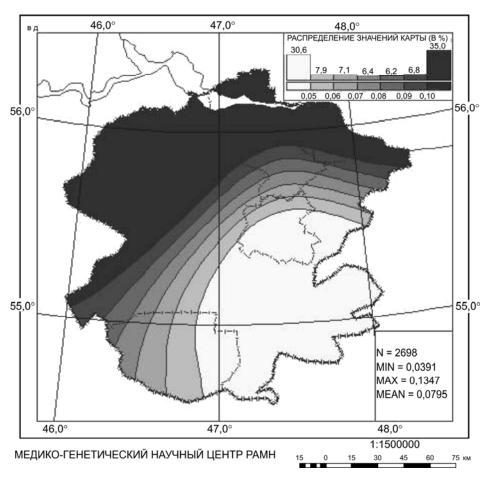


Рис. 8. Карта распределения обобщенных генетических расстояний по Нею полиморфных ДНК маркеров в Чувашии.

При чтении карты необходимо учитывать, что самыми светлыми тонами обозначены наиболее близкие к среднечувашским значениям (наименьшие генетические расстояния), наиболее отклоняющиеся от средних значений (наибольшие генетические расстояния) – интенсивно темными тонами.

существенно большим в связи с тем, что во многих случаях мы не могли точно диагностировать нозологическую форму для групп генетически гетерогенных заболеваний, таких, например, как пигментный ретинит, катаракта, наследственная моторно-сенсорная нейропатия, несиндромальная врожденная глухота и т. д. В табл. 4 представлены данные о числе нозологических форм, зарегистрированных в ходе исследования АД, АР и Х-сц заболеваний, а также о числе больных, отягощенных наследственными заболеваниями, встретившимися с разной частотой (Зинченко и др., 2001а, б, 2002; Гинтер и др., 2005).

В табл. 4 все заболевания разделены на 5 групп в зависимости от частоты встречаемости. Частые наследственные заболевания (встречающиеся с большей частотой, чем 1:50000) по числу составляющих их нозологических форм представляют очень небольшую долю спектра (AД - 6.5 %, AP -5,2 %, Х-сц – 12,5 %). Частые заболевания встретились практически во всех обследованных российских популяциях. Вместе с тем доля пациентов, страдающих частыми заболеваниями, непропорционально велика, составляя как для АД, так и для АР заболеваний не менее 50 %, а для Х-сц заболеваний 65 %. К частым АД заболеваниям относятся: наследственные моторно-сенсорные нейропатии (0,45 на 10000 обследованных человек), нейрофиброматоз (0,50), птоз (0,31), пигментный ретинит (0,22), врожденная катаракта (0,39), гипохондроплазия (0,49), постаксиальная полидактилия (0,23), множественный липоматоз (0,25), вульгар-

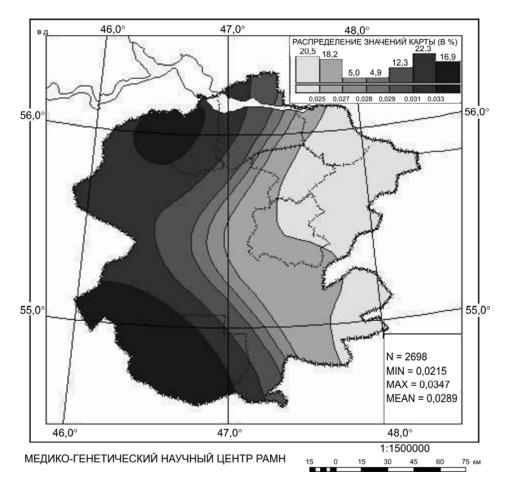


Рис. 9. Карта распределения обобщенных генетических расстояний по Нею генов аутосомнорецессивных заболеваний в Чувашии. Обозначения, как на рис. 7.

Таблица 4

Число нозологических форм и число больных, выявленных в процессе генетико-эпидемиологического исследования 11 российских популяций

D	Число нозол	Число нозологических форм			Число больных		
Распространенность заболеваний	АД	AP	Х-сц	АД	AP	Х-сц	
1 : 50000 и чаще	14	7	5	1780	1049	293	
1:50001 – 1:100000	14	10	1	475	373	13	
1:100001 - 1:200000	21	5	6	389	99	60	
1:200001 - 1:500000	54	24	9	433	203	29	
1:500001 и реже	97	119	27	226	208	35	
Всего	199	165	48	3303	1932	430	

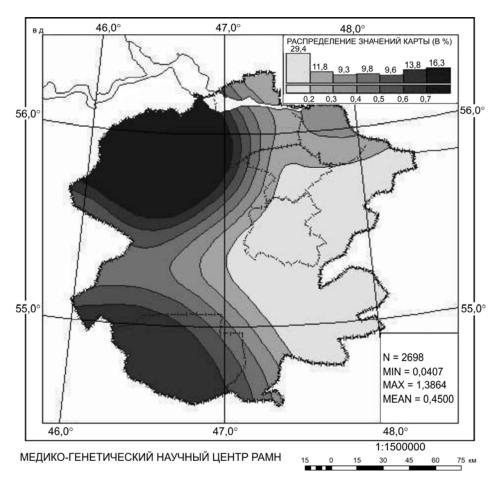


Рис. 10. Карта распределения обобщенных генетических расстояний по Нею генов аутосомнодоминантных заболеваний в Чувашии. Обозначения как на рис. 7.

ный ихтиоз (2,03), ладонно-подошвенная кератодермия (0,32), несиндромальная глухота (0,51), синдром Марфана (0,30) и синдром Элерса-Данлоса (0,32). Частых АР заболеваний всего 7: прогрессирующая мышечная дистрофия, поясно-конечностная (0,27 на 10000 обследованных), несиндромальная олигофрения (0,43), микроцефалия с олигофренией (0,43), пигментная дегенерация сетчатки (0,51), врожденная катаракта (0,33), ихтиоз (0,20) и несиндромальная нейросенсорная тугоухость (1,41). К частым Х-сц заболеваниям относятся: миопатия Дюшенна (0,25 на 10000 обследованных мужчин), олигофрения (0,48), нистагм (0,22), ихтиоз (0,53) и гемофилия А (0,43).

Из табл. 4 также видно, что основная масса нозологических форм для заболеваний со всеми типами наследования приходится на редкие формы. При обследовании

каждой новой популяции достаточно большой численности кроме практически обязательных частых форм выявляется определенное число случайных редких форм, прямо зависящее от численности обследованной популяции. Зависимость числа выявленных нозологических форм как АД, так и АР заболевания от численности обследованного населения хорошо описывается формулами линейной регрессионной зависимости. Следует напомнить, что теоретически мы могли выявить при медикогенетическом обследовании популяции более 2000 различных нозологических форм наследственных болезней, а в настоящее время зарегистрировано чуть более 400 нозологических форм. Совершенно очевидно, что спектр редких форм не является характеристикой генофонда обследованных популяций, так как при повторном исследова-

 Таблица 5

 Зависимость долей рецессивных заболеваний с разной распространенностью от численности обследованной популяции

		Распространенность рецессивных заболеван				
Популяция	Численность	до 1 : 100000	1 : 100000 – 1 : 200000	1 : 200000 – 1 : 500000	реже, чем 1:500000	
1	225601	0,361	0,278	0,361	_	
2	280700	0,387	0,161	0,452	_	
3	264700	0,561	0,195	0,244	_	
4	264490	0,352	0,296	0,352	_	
5	276900	0,333	0,274	0,392	_	
6	426700	0,282	0,130	0,587	_	
7	444476	0,245	0,122	0,633	_	
8	806090	0,211	0,122	0,322	0,344	
9	873176	0,180	0,056	0,347	0,417	
10	1679266	0,149	0,052	0,158	0,640	
11	2023276	0,134	0,052	0,119	0,694	

Примечание. 1 — Костромская область (10 районов); 2 — Краснодарский край (4 района); 3 — Кировская область; 4 — Чувашия; 5 — Марий Эл; 6 — Краснодарский край (6 районов); 7 — Костромская область (10 районов и г. Кострома); 8 — Кировская область + Чувашия + Марий Эл; 9 — Краснодарский край + Костромская область; 10 — 8 + 9; 11 — все обследованные популяции.

нии, скажем, следующего поколения той же популяции он может быть совершенно иным. В ходе нашего медико-генетического исследования у нас была возможность наблюдать, как менялись доли заболеваний, встретившихся с разной частотой в обследованных популяциях. Результаты этих наблюдений представлены в табл. 5.

Из табл. 5 видно, что доли рецессивных заболеваний, встречающихся с разной распространенностью, остаются примерно одинаковыми при обследовании популяций примерно одинаковой численности. По мере увеличения численности обследованного населения доли относительно частых заболеваний, встречающихся с частотой до 1: 500000 человек, уменьшаются, а доля редких рецессивных заболеваний, встречающихся с частотой меньше, чем 1: 500000, начинает резко возрастать.

По-видимому, данные о долях наследственных заболеваний, встречающихся в попу-

ляции с разной распространенностью, получены нами впервые в мире. Они позволяют получить примерную оценку частоты генов рецессивных заболеваний на геном прямым методом (Фогель, Мотульский, 1990). По данным на 2004 г. Консорциума «Геном человека», геном содержит 20–25 тыс. генов, кодирующих белки. Если принять, что половину из них составляют рецессивные гены, а половину из последних гены, вызывающие рецессивные заболевания, то оказывается, что мутации примерно 5-6 тыс. генов создают груз вредных рецессивных генов в популяциях человека. Если воспользоваться полученными нами долями рецессивных заболеваний, встречающихся в популяции с разной распространенностью, то применительно ко всем рецессивным заболеваниям человека заболеваний, встречающихся с частотой 1:50000, должно быть 650, с частотой 1:150000-250, с частотой 1:350000-600и с частотой 1: 750000 - 35000. В этом случае простой расчет суммы частот рецессивных генов, встречающихся с разной частотой, показывает, что первая группа рецессивных генов даст 2,9, вторая -0,65, третья -1,02, четвертая – 4,2 рецессивных генов наследственных болезней на геном. В целом груз рецессивных генов наследственных заболеваний составит 8,8 гена на геном. Повидимому, эту величину следует считать завышенной, так как доли относительно частых рецессивных заболеваний (вплоть до 1 : 500000), вероятно, также завышены, а доли редких форм занижены. Дальнейшие исследования и увеличение численности обследованного населения позволят полученные оценки сделать более точными.

В литературе описаны многочисленные примеры влияния дрейфа генов и особой этнической истории, которые определили накопление редкой, преимущественно рецессивной наследственной патологии. Самыми известными являются накопление редких наследственных болезней у финнов (более 25 аутосомно-рецессивных, 2 аутосомно-доминантных и 1 Х-сц заболевания) и евреев-ашкенази (Nevanlinna, 1972; Goodman, 1980; de la Chapelle, 1993; Peltonen et al., 1995; Sankaranarayanan, 1998). Как правило, в этом случае в соседних популяциях соответствующие наследственные заболевания встречаются с существенно более низкими частотами или даже не встречаются вовсе.

Среди исследованных нами популяций случаи накопления этнически приуроченной редкой наследственной патологии выявлены у марийцев – рецессивный гипотрихоз и у чувашей – тот же рецессивный гипотрихоз, рецессивный летальный остеопетроз, рецессивный эритроцитоз и одна из форм доминантной брахидактилии (Гинтер и др., 2001; Зинченко и др., 2003, 2004). Дрейф генов в этих двух популяциях может быть обусловлен все еще сохраняющейся этнической изоляцией. Вероятно, также имеет место эффект родоначальника, продемонстрированный в отношении остеопетроза (Гинтер и др., 2001).

Наряду с выделением этнически приуроченных заболеваний нами проведен анализ всего нозологического спектра наследственных заболеваний на равномерность распределения отдельных нозологических форм в

разных этнических группах, рассматриваемых в нашей выборке: русские, марийцы, чуваши, удмурты и адыгейцы. Среди аутосомно-доминантных (АД) заболеваний ряд заболеваний показал неравномерность распространения в рассматриваемых этнических группах: АД пигментный ретинит достоверно чаще встречается среди русского населения (0,04 на 1000), чем у марийцев (0,01), чувашей (0,015), удмуртов (0) и адыгейцев (0). Среди русских популяций в распространенности данного заболевания достоверных различий не наблюдается. Распространенность АД вульгарного ихтиоза и АД ладонно-подошвенного гиперкератоза выше у марийцев (1: 1430 и 1: 11450 соответственно), чувашей (1 : 2180 и 1 : 9400) и удмуртов (1: 2930 и 1: 7400) по сравнению с адыгейцами (1 : 10000 и 0) и русскими (1:7000 и 1:40500). Нейрофиброматоз чаще встречается среди чувашей (1 : 8950), марийцев (1: 10100) и адыгейцев (7500) и реже у русских (1 : 27230) и удмуртов (1 : 17260). Среди аутосомно-рецессивных (АР) заболеваний также выявилась дифференциация между этносами: характерное и частое для европейских популяций заболевание – фенилкетонурия – чаще встречается среди русского населения (1:46139) и существенно реже у марийцев (0), чувашей (1:178000), удмуртов (1:80000) и адыгейцев (0). Полученные данные являются еще одним косвенным доказательством влияния генетического дрейфа на спектр наследственных болезней.

В общем виде дрейф генов должен приводить к локальному накоплению наследственной патологии, хотя мы не можем исключить предположение о том, что исходная этническая изоляция популяций является причиной дрейфа генов, который, в свою очередь, обусловливает накопление наследственных болезней. Для того чтобы выявить очаги локального накопления наследственных болезней, сравнивалась распространенность определенного наследственного заболевания в конкретной популяции с распространенностью этого заболевания во всем обследованном населении. При этом использовалось F-распределение (по Животовскому), пригодное для сравнения редких событий (Животовский, 1991). Среди доминант-

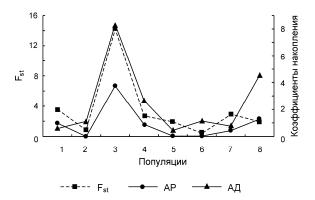


Рис. 11. Значения коэффициентов накопления АД и АР наследственных болезней (10^{-5}) и случайного инбридинга F_{st} (10^{-3}) по популяциям.

- 1 Марий Эл (марийцы); 2 Марий Эл (русские); 3 Адыгея (адыгейцы); 4 Чувашия (чуваши);
- 5 Костромская область; 6 Краснодарский край;
- 7 Кировская область; 8 Брянская область.

ных заболеваний выявлено 33 случая их накопления в отдельных популяциях, а среди АР заболеваний случаев локального накопления найдено всего 13. Для выявления возможных причин локального накопления отдельных нозологических форм АР и АД заболеваний проведен корреляционный анализ между значениями случайного инбридинга и коэффициентом накопления, который определяется как отношение числа нозологических форм АД или АР заболеваний в обследованной популяции к ее численности. Зависимость коэффициентов накопления наследственных болезней в популяциях от случайного инбридинга представлена на рис. 11.

Коэффициенты корреляции между коэффициентами накопления АД и АР наследственных болезней и случайным инбридингом (F_{st}) составили $r = 0.85 \pm 0.21$ и $r = 0.95 \pm 0.13$ соответственно. Коэффициент корреляции между накоплением АД и АР составил $r = 0.94 \pm 0.14$ (Зинченко, 2001а, б). Таким образом, проведенные нами исследования позволили установить, что ведущим фактором популяционной динамики, определяющим дифференциацию российских популяций по распространенности менделирующей наследственной патологии, а также обусловливающим локальное накопление отдельных наследственных заболеваний в обследованных популяциях, является дрейф генов. Кроме того, заметную роль играют этническая

история популяций и их миграционные характеристики.

Работа выполнена при частичном финансировании РФФИ (№ 04-04-48077, 02-04-49911, 05-04-48135) и РГНФ (№ 03-01-00200).

Литература

Гинтер Е.К. Этнические особенности распространения наследственных болезней // Генетика человека. М., 1978. Т. 3. С. 122–159.

Гинтер Е.К., Кириллов А.Г., Рогаев Е.И. Аутосомно-рецессивный летальный остеопетроз в Чувашии // Генетика. 2001. Т. 37. № 8. С. 1152–1155.

Гинтер Е.К., Осипова Е.В., Зинченко Р.А. и др. Медико-генетическое изучение населения Республики Удмуртия. Сообщение IV. Спектр наследственных болезней в Республике Удмуртия // Мед. генетика. 2005. Т. 4. № 10. С. 454–465.

Животовский Л.А. Популяционная биометрия. М.: Наука, 1991. 271 с.

Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гаврилина С.Г., Гинтер Е.К. Анализ разнообразия аутосомнорецессивных заболеваний в российских популяциях // Генетика. 2001а. Т. 37. № 11. С. 1559–1570.

Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Козлова С.И. и др. Эпидемиология наследственных болезней в Республике Чувашия // Мед. генетика. 2002. Т. 1. № 1. С. 24–33.

Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Нурбаев С.Д. Гинтер Е.К. Разнообразие аутосомно-доминантных заболеваний в российских популяциях // Генетика. 2001б. Т. 37. № 3. С. 373–385.

Зинченко Р.А., Козлова С.И., Галкина В.А., Гинтер Е.К. Встречаемость изолированной брахидактилии В в Чувашии // Мед. генетика. 2004. Т. 3. № 11. С. 533–538.

Зинченко Р.А., Мордовцева В.В., Петров А.Н., Гинтер Е.К. Наследственный рецессивный гипотрихоз в республиках Марий Эл и Чувашия // Мед. генетика. 2003. Т. 2. № 6. С. 267–272.

Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Практика, 1996. 416 с.

Медико-генетическое описание населения Адыгеи / Под ред. Е.К. Гинтера. Майкоп: Адыгея, 1997. 225 с.

Наследственные болезни в популяциях человека / Под ред. Е.К. Гинтера. М.: Медицина, 2002. 303 с.

Нурбаев С.Д., Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. Сравнительный многомерный анализ генетиче-

- ской структуры чувашской популяции по полиморфным генам и генам наследственных заболеваний // Мед. генетика. 2004. Т. 3. № 3. С. 119–132.
- Петрин А.Н., Гинтер Е.К., Руденская Г.И. и др. Медико-генетическое изучение населения Костромской области. Сообщение 4. Отягощенность и разнообразие наследственной патологии в 5 районах области // Генетика. 1988. Т. 24. № 1. С. 151–155.
- Фогель Ф., Мотульский А. Генетика человека. М.: Мир, 1990. Т. 2. 378 с.
- Baird P.A., Anderson T.W., Newcombe H.B., Lowry R.B. Genetic disorders in children and young adults: a population study // Am. J. Hum. Genet. 1988. V. 42. P. 677–693.
- Baraitser M., Winter R. A Color Atlas of Clinical Genetics. London: Wolfe Medical Publ. Ltd, 1983. 159 p.
- Carter C.O. Monogenic disorders // J. Med. Genet. 1977. V. 14. P. 316–320.
- de la Chapelle C.A. Disease gene mapping in isolated human populations: the example of Finland // J. Med. Genet. 1993. V. 30. P. 857–865.
- Crow J.F. Some possibilities for measuring selection intensities in man // Hum. Biol. 1958. V. 30. P. 1–13
- Crow J.F., Mange A.P. Measurement of inbreeding from the frequency or marriages between person of the same surname // Eugen. Quart. 1965. V. 12. P. 199–203.
- Goodman R.M. Genetic Disorders among the Jewish People. Baltimore; London: Johns Hopkins, Univ. Press. 1980. P. 965–970.
- Jones A., Bodmer W.F. Ourfuture Inheritance: Choice or Chance? A Study by a British Association Working Party. London: Oxford Univ. Press. 1974, 141 p.
- Jones A. Smith's Recognizable Pattern of Human Malformation. W.B. Saunders Company. 1988. 778 p.
- Malécot G. Isolation by distance // Genetic Structure of Population / Ed. N.E. Morton. Honolulu: Univ. of Hawaii Press, 1973. P. 72–75.
- McKusick V.A. Mendelian inheritance in man // Catalog of Human Genes and Genetic Disorders.

- Baltimore; London: Johns Hopkins, Univ. Press, 1978. 975 p.
- McKusick V.A. Mendelian inheritance in man // Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. 2000. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM
- Morton N.E., Yee S., Harris D.E., Lew R. Bioassay of kinship // Theoretical Population Biol. 1971. V. 2. P. 507–521.
- Muller H.J. Our load of mutation // Am. J. Hum. Genet. 1950. V. 2. P. 111–176.
- Neel J.V. Mutation and disease in man // Can. J. Genet. Cytol. 1978. V. 20. P. 295–306.
- Nevanlinna H.H. The Finnish population structure. A genetic and genealogical study // Hereditas. 1972. V. 7. P. 195–236.
- Peltonen L., Pekkarinen P., Aaltonen J. Messages from an isolate: lessons from the Finnish gene pool // Biol. Chem. Hoppe-Seyler. 1995. V. 376. P. 697–704.
- Sankaranarayanan K. Ionizing radiation and genetic risks IX. Estimates of the frequencies of mendelian diseases and spontaneous mutation rates in human populations: a 1998 perspective // Mutat. Res. 1998. V. 411. P. 129–178.
- Stevenson A.C. The load of hereditary defects in human populations // Radiation Res. 1959. Suppl. 1. P. 306–325.
- UNSCEAR: Sources and effects of ionizing radiation // United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report to the General Assembly, United Nations, New-York, 1977.
- UNSCEAR: Genetic and somatic effects of ionizing radiation // United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Raidation. Report to the General Assembly with annexes, United Nations, New-York, 1986.
- Verheij J.B., Edens M., Cornel M.C. *et al.* Incidence and prevalence of genetically-determined disorders in the Netherlands // Ned. Tijdschr. Geneeskd. 1994. V. 138. P. 71–77.
- Wiedemann H.-R. Crosse K.-R., Dibbern H. An Atlas of Characteristic Syndromes. A visual Aid to Diagnosis. London: Wolfe Medical Publ. Ltd., 1985. 356 p.

HEREDITARY DISEASES IN RUSSIAN POPULATIONS

E.K. Ginter, R.A. Zinchenko

Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia, e-mail: ekginter@mail.ru; renazinchenko@medgen.ru

Summary

On the basis of genetic epidemiological study the incidence of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked recessive disorders in 11 regions of Russia was established. The size of the investigated population was more than 2.5 billions of inhabitants. Genetic differentiation between populations of different hierarchical levels in the load of hereditary diseases was established. Simultaneously with medical genetic study the population genetic study was performed in the same populations. By comparing of both studies it was proposed that the genetic drift is probable the factor which determined genetic differentiation of populations by the incidence of autosomal disorders. Genetic diversity of hereditary pathology in the investigated populations was also under our study. 199 autosomal dominant, 165 autosomal recessive and 48 X-linked recessive diseases were revealed. Most of them were rare or very rare. At the same time the most part of the patients were affected by the relatively frequent hereditary diseases. With the incidence rate more than 1:50000 were 14 autosomal dominant, 7 autosomal recessive and 5 X-linked disorders. There were some cases of local accumulations of hereditary disorders in the investigated populations. It is proposed that the local accumulations could also be explained by genetic drift. The attempt was made to calculate the number of detrimental recessives per human genome. This number is around 9 recessive genes for hereditary diseases per human genome.

ГЕНЕТИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПОПУЛЯЦИЙ КОРЕННЫХ НАРОДОВ СИБИРИ В СВЯЗИ С ПРОБЛЕМАМИ МИКРОЭВОЛЮЦИИ

Т.В. Гольцова^{1, 2}, Л.П. Осипова¹

¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: ludos@bionet.nsc.ru; ² Государственное учреждение научно-исследовательский институт биохимии СО РАМН, Новосибирск, Россия, e-mail: ibch@soramn.ru

Рассмотрены основные характеристики сибирских популяций: численность и ее динамика, эффективный размер, изменения территории и субпопуляционной структуры, межэтнические браки, миграция, оценка инбридинга по родословным, изонимии и моделям миграции, значения индекса Кроу, связь гетерозиготности с репродукцией. Показано, что большая часть сибирских популяций с момента завершения их формирования характеризуется относительной молодостью (несколько столетий), изменчивостью территориальной подразделенности, малым эффективным размером субпопуляций, традиционными браками с соседними народами. Перевод на оседлость многих кочевых народов в середине XX века привел к ассимиляции пришлым населением, в первую очередь, малочисленных народностей Сибири (энцев, тофаларов, юкагиров, кетов, азиатских эскимосов, удэгейцев и др.). Показано, что данный процесс протекает неравномерно в пространстве и времени. Наибольшей сохранностью характеризуются в настоящее время тувинцы, якуты, буряты, тундровые ненцы, северные ханты. Индекс потенциального естественного отбора имеет тенденцию к снижению во времени благодаря резкому снижению детской смертности и расширению практики контроля размеров семьи. Рассмотрены некоторые проблемы интерпретации факторов микроэволюции сибирских популяций с точки зрения генетической демографии.

Введение

В XX веке были заложены основные подходы к изучению ведущих факторов микроэволюции популяций человека: миграций, генного дрейфа, естественного отбора, мутаций. Еще в 1950–1970-е гг. было показано, что генетико-демографические параметры структуры популяций человека могут в значительной мере определять или отражать действие факторов микроэволюции (Wright, 1951, 1965; Crow, 1958; Kimura, Weiss, 1964; Crow, Mange, 1965; Cavalli-Sforza, Bodmer, 1971; Kimura, Ohta, 1971; Ли, 1978).

Генетико-демографическая структура популяции включает следующие основные характеристики и их изменение во времени:

- 1. Численность популяции.
- 2. Территориальная подразделенность (наличие субпопуляций).
- 3. Миграция извне и между субпопуляциями.

- 4. Половозрастная структура.
- 5. Структура браков.
- 6. Репродукция: репродуктивный и эффективный объемы популяции, границы репродуктивного периода мужчин и женщин, длина поколения, исходы беременностей у женщин (живо- и мертворождение, спонтанные и медицинские аборты), смертность в дорепродуктивном возрасте, контроль размера семьи, частота бесплодных браков.
- Частота родственных браков и их типов, оценка коэффициента инбридинга по родословным.
- Родовой и/или фамильный состав популяции, краткая характеристика происхождения родов, их этническая принадлежность, длительность их существования, оценка коэффициента родства по изонимии.
- 9. История формирования популяции: ориентировочная дата ее формирования, характеристика основателей (численность, возмож-

ное кровное родство между ними, количество исходных родов или родоплеменных групп, их этническая принадлежность).

Указанные параметры и характеристики генетико-демографической структуры могут быть использованы как для прямой оценки факторов микроэволюции, так и косвенно — для интерпретации результатов оценки этих факторов, полученных другими методами.

Исследования на основе методов генетической демографии структуры популяций человека, сохранивших традиционный уклад жизни охотников-собирателей (так называемых нативных популяций), получили широкое распространение за рубежом с середины XX века (Cavalli-Sforza, Bodmer, 1971; Ли, 1978; Current developments..., 1980). B CCCP и России большой вклад в изучение генетики популяций человека с использованием методов генетической демографии внесли Ю.Г. Рычков, Р.И. Сукерник, Е.К. Гинтер, В.П. Пузырёв, О.В. Жукова, О.Л. Курбатова, Л.Л. Соловенчук, А.Н. Кучер и другие исследователи, работы которых будут рассмотрены в данном обзоре.

В 1960-1970-е гг. многие народы Сибири еще сохраняли черты традиционного уклада жизни и эволюционно сложившуюся популяционную структуру, что делало их пригодными для изучения факторов микроэволюции. Однако позднее традиционный уклад многих коренных народов уже находился на стадии разрушения, что приводило к значительному изменению их популяционной структуры и тем самым затрудняло интерпретацию результатов, полученных методами молекулярной генетики. В публикуемых работах по генетической структуре современных популяций зачастую не оценивается, в какой мере и полноте выборка отражает эволюционно и исторически сложившееся генетическое разнообразие, свойственное популяции до начала социальных преобразований. Знание генетикодемографической структуры популяций человека позволяет более корректно решать сложные задачи, связанные с реконструкцией процессов не только микроэволюции, но также фило- и этногенеза.

Целью настоящего обзора является привлечение внимания широкого круга ученых (генетиков, антропологов, этнографов, археологов и др.) к генетико-демографическим исследованиям популяций коренных народов Сибири, основным тенденциям изменения их структуры, обозначение существующих проблемы в интерпретации результатов генетических исследований микроэволюции сибирских популяций с точки зрения генетической демографии.

В настоящее время на территории Сибири, Алтая и Дальнего Востока проживает четыре десятка коренных народов (Всероссийская перепись населения, 2002 г. www.demoscope. ru/weekly/ssp/rus2002_02.php). Рассмотрим основные характеристики популяций коренных жителей этих регионов, которые в дальнейшем для краткости будем называть сибирскими популяциями.

Численность сибирских популяций в настоящем и на предыдущих этапах их истории

Численность популяции, степень и длительность ее изоляции определяют возможные эффекты генного дрейфа как одного из важных факторов микроэволюции. Численность коренных народов Сибири различается на несколько порядков величин и колебалась, например в 2002 г., в пределах от 237 чел. (энцы) до 445175 чел. (буряты) (табл. 1). В Сибири проживает только 3 популяции коренных жителей, насчитывающих более 200 тыс. человек: тувинцы, буряты и якуты. 10 популяций имеют численность в пределах 11-75 тыс. чел. Большая часть коренных народов Сибири (25 малочисленных народностей) не превышает 10 тыс. чел., их средняя численность в 2002 г. была равна 2690 чел.

По динамике численности с момента формирования до настоящего времени сибирские популяции могут быть отнесены к растущим, к исчезающим или к относительно стабильным. Например, у якутов численность возросла с 40 тыс. чел. в середине XVII века до 245 тыс. чел. к концу XIX и 443852 чел. к началу XXI века (Скобелев, 2001; Всероссийская перепись населения, 2002). Численность манси и чукчей увеличилась почти вдвое: манси — с 6095 чел. в 1897 г. до 11432 чел. в 2002; чукчи — с 8—9 тыс. чел. в XVII в. до 15767 чел. в 2002 г. (Патканов, 1912; Долгих, 1960; Всероссийская перепись

№ п/п	Народность	Численность в 1989 г.*	Численность в 2002 г.**			
1	2	3	4			
	Запа	дная Сибирь				
1	Кеты	1084	1494			
2	Манси	8279	11432			
3	Ханты	22283	28678			
4	Коми	336309***	293406***			
5	Нганасаны	1262	834			
6	Энцы	198	237			
7	Ненцы (включая европейских)	34190	41302****			
8	Селькупы	3564	4249			
9	Долганы	6584	7261			
10	Чулымцы	_	656			
11	Татары сибирские	_	9611			
Всего	'		88852			
Алтай						
12	Алтайцы	69409	67239			
13	Алтайцы южные – теленгиты	_	2399			
14	Алтайцы южные – телеуты	_	2650			
15	Алтайцы северные – кумандинцы	_	3114			
16	Алтайцы северные – челканцы	_	855			
17	Алтайцы северные – тубалары	_	1565			
18	Шорцы	15745	13975			
Всего	'		91797			
Восточная Сибирь						
19	Тувинцы	206160	243442			
20	Тувинцы-тоджинцы	_	4442			
21	Тофалары	722	837			
22	Буряты	417425	445175			
23	Юкагиры	1112	1509			
24	Якуты	380242	443852			

1	2	3	4
25	Эвенки	29901	35527
26	Эвены	17055	19071
27	Хакасы	78500	75622
Всего	'		1269477
	Далы	ний Восток	
28	Чукчи	15107	15767
29	Азиатские эскимосы	1704	1750
30	Алеуты	644	540
31	Коряки	8942	8743
32	Нанайцы	11883	12160
33	Нивхи	4631	5162
34	Орочи	883	686
35	Удэгейцы	1902	1657
36	Ульта (ороки)	179	346
37	Ульчи	3173	2913
38	Негидальцы	587	567
39	Ительмены	2429	3180
Всего	l		53471
Итого			1503597

^{*} Всесоюзная перепись населения, 1989 г. http://demoscope.ru/weekly/ssp/rus_nac_89.php; ** Всероссийская перепись населения, 2002 г. www.demoscope.ru/weekly/ssp/rus2002_02.php; *** Дана численность коми по РФ, в Сибири коми довольно компактно проживают в Ямало-Ненецком автономном округе, где их численность невелика (точных данных нет); **** В Сибири проживает 24,4 тыс. тундровых ненцев (Ненцы, http://www.narodru.ru/peoples1251.html).

населения, 2002). Численность тундровых ненцев Сибири выросла с 5 тыс. чел. в XVII в. (Долгих, 1960, 1970) до 24,4 тыс. чел. в настоящее время. Напротив, численность юкагиров сократилась с 4500 в 1690-е гг. (Гурвич, 1966, 1982) до 1509 чел. в 2002 г.; энцев (в тот же период) — с 900 до 237 чел. (Долгих, 1960; Всероссийская перепись населения, 2002), алеутов — с 16 тыс. чел. в начале XVIII до 2 тыс. чел. в 1867 г. (Алеуты, http://www.acdi-cida.ru/cida_inform/chronika/ august/08_45.html#13). В настоящее время в России живет 540 алеутов на Командорских островах, в США — немногим более 2 тыс. чел. Популяция нганасан Таймыра, по-

видимому, никогда за свою историю (XVII—XX вв.) не превышала 1 тыс. чел. (Долгих, 1952). Тофалары также были немногочисленны: в 1837 г. – 431 чел., в 1914 г. – 447 чел. (Дыренкова, 1963). Их современная численность приблизилась к 1 тыс. чел., что обусловлено, прежде всего, ростом числа метисов в связи с ассимиляцией русским населением.

Численность народов Сибири и Дальнего Востока составляла 200 тыс. чел. в XVII веке (Долгих, 1960), в 1897 г. – 822 тыс. чел. (Патканов, 1912). На этом основании Скобелев, 2001 (www.kyrgyz.ru/?page=271) делает заключение о приблизительно 4-кратном

увеличении численности сибирских народов XVII—XIX вв. Кроме естественного прироста на численность населения Сибири существенно влияли миграция из других регионов, а также изменение границ государства, которое влекло за собой либо вхождение, либо выход из состава России отдельных территорий и народов: например, вхождение южного Алтая и Тувы, выход Аляски. К началу XXI века численность коренных сибирских народов составляла около 1,5 млн чел.

Естественно предполагать, что в популяциях с наименьшей численностью велико значение генного дрейфа, ведущего к снижению генетического разнообразия. Однако эффекты дрейфа зависят от времени существования популяции («возраста» популяции), ее территориальной подразделённости, а также длительности и степени изоляции.

«Возраст» современных сибирских популяций

История происхождения современных сибирских популяций уводит нас, как правило, в глубокую древность. Однако в популяционной генетике человека важно соотнесение понятий «популяция» и «этническая группа» (народность). Модифицируя классическое определение популяции применительно к человеку, под популяцией можно понимать совокупность индивидов, в течение длительного времени населяющих определенную территорию, имеющих общий генофонд, отделенную от соседних популяций брачной и языковой изоляцией. С этой точки зрения «возраст» современных сибирских популяций может быть ограничен моментом завершения формирования этнической группы (народности) и ее расселения на определенной территории. Определение «возраста» популяции в указанном понимании заслуживает совместного рассмотрения этнографами и генетиками. Грубые его оценки можно получить на основании изучения этнографических источников. Известно, например, что этногенез якутов завершился к XVI веку (Гоголев, 1993), тундровых ненцев Сибири – в XVI-XVII вв. (Долгих, 1970; Васильев, 1979), эвенов – к XVII в. (Туголуков, 1982). Северные селькупы сформировались XVIII в. (Пелих, 1972), нганасаны – к середине XVIII—началу XIX вв. (Долгих, 1952), тувинцы — к XIX в. (Потапов, 1969; Сердобов, 1971), долганы — к концу XIX—началу XX века (Долгих, 1963). Юкагиры, чукчи, коряки, азиатские эскимосы являются одними из самых древних популяций на территории Сибири. Они сформировались задолго до прихода русских, поэтому установление «возраста» этих популяций весьма затруднительно. Например, на основании археологических исследований сложившаяся древняя корякская культура насчитывает более 1 тыс. лет (Васильевский, 1971), а этногенез чукчей завершился в первой половине II тысячелетия н.э. (Вдовин, 1965).

Таким образом, несмотря на то, что Сибирь была заселена человеком много тысячелетий назад, «возраст» многих современных сибирских популяций, за исключением северо-восточных народов, составляет несколько сотен лет.

Субпопуляционная структура и ее динамика

Для изучения микроэволюции популяций имеет значение их внутренняя подразделенность на частично изолированные территориальные группы (субпопуляции), внутри которых браки заключаются чаще, чем с другими субпопуляциями. Ю.Г. Рычков (1986) рассматривал как генетически значимое любое историческое событие общей или локальной общественной истории, например, изменение эффективного размера популяции или увеличение подвижности населения, которое отразится на величине эффективной миграции. Динамика территориальной подразделенности также имеет большое влияние на генный дрейф и выбор методов его оценки на основе генетической демографии. В генетико-демографических исследованиях нами не обнаружено обобщенного анализа этого вопроса. Между тем, известно, что одни коренные народы характеризовались относительной стабильностью субпопуляционной структуры, у других она претерпевала периодические изменения. Нивхи Нижнего Амура и Сахалина проживали в 1970-е гг. в более чем 70 малочисленных поселках, объединенных на основании изучения брачной структуры в 9 субпопуляций (Бахолдина, Шереметьева, 1989). Анализ переписей 1897, 1912 и 1926 гг. позволил авторам сделать заключение о большой стабильности субпопуляционной структуры нивхов на протяжении длительного времени. Нганасаны Таймыра подразделяются в настоящее время на три субпопуляции (поселка), которые сохранили преемственность в территориальном расселении в прошлом представителей авамского и вадеевского племени, а также отдельных их родов (Долгих, 1952; Гольцова, 1981). Удэгейцы, начиная с XVII в., до перехода на оседлость жили рассеянно по Уссурийской тайге. В XIX в. у них насчитывалось 8 территориальных групп, в конце 1960-х гг. оставалось 2 поселка, Агзу и Красный Яр, компактного проживания удэгейцев в Приморье. Остальные удэгейцы расселялись отдельными семьями в 5 поселках Хабаровского края (Воронина, 1975).

Реконструкция субпопуляционной структуры сибирских народов в XVII-XIX вв. является весьма сложной задачей. Известно, что в этот период на уровне уже сформировавшихся этнических групп продолжались процессы освоения ими территорий, проходившие порою в конкурентной борьбе и в поисках более благоприятных для промыслов мест обитания. В середине XVII в. в связи с оскудением численности пушного зверя ненцы откочевали на территории энцев (низовья р. Таз), вытеснили последних с Гыданского п-ва, низовий Енисея с его западными притоками, бассейна р. Таз на нижний Енисей и его восточные притоки (Долгих, 1970) и на протяжении XVIII в. закрепились на новых территориях. В советское время в связи с образованием колхозов и раскулачиванием в 1930-1940-е гг. отмечены массовые перекочевки (бегство) тундровых ненцев с Ямала на Гыдан, с Гыдана за Енисей и обратно (Аксянова и др., 2003). В ХХ веке изменения маршрутов кочевок тундровых ненцев Сибири были связаны с освоением месторождений нефти и газа на Ямале, Гыдане и других территориях. Описание динамики субпопуляционной структуры тундровых ненцев Сибири с выделением их основных относительно стабильных кочевий или поселений в генетических исследованиях нами не обнаружено.

Юкагиры, заселившие некогда обширные пространства между низовьями р. Лена на западе и р. Анадырь на востоке, Северным Ледовитым океаном на севере и верховьями рек Яны, Индигирки и Колымы на юге, резко сократили свою территорию в XVII-XVIII вв. С востока их теснили чукчиоленеводы. В низовьях Индигирки, Алазеи и Колымы стали вести промысел русские промышленники. С юга их земли заселялись эвенами, а позднее и якутами. В настоящее время в Якутии осталось только два поселка, в которых проживают юкагиры, Андрюшкино Нижнеколымского района (тундровые юкагиры) и Нелемное Верхнеколымского района (таежные юкагиры) (Народы Сибири, 1956; Долгих, 1960; Посух, 1992). Значительное уменьшение территории, занимаемой юкагирами, свидетельствует об изменении их субпопуляционной структуры.

Массовое и почти одновременное сокращение числа территориальных подразделений коренных сибирских народов характерно в большей мере для XX века и связано в основном с переводом кочевников на оседлость, сопровождающимся увеличением размеров поселений, что с неизбежностью должно было снизить интенсивность генного дрейфа. Например, у коряков при уровне общей численности 7,5 тыс. чел. количество поселений постоянно сокрашалось: в период 1897–1926 гг. со 123 до 92, а в 1975 г. их оставалось 28. Напротив, размер поселения коряков увеличивался – с 60 чел. в 1897 до 271 чел. в 1975 г. (Шереметьева, Горшков, 1982). Причем в современных поселках совместно проживают как береговые, так и оленные коряки, в отличие от береговых и оленных чукчей, у которых еще сохранилось раздельное проживание (Соловенчук и др., 1985б).

Если в прошлом прибрежные поселения чукчей и азиатских эскимосов были раздельными и насчитывали до 20 яранг, а стойбища чукчей-оленеводов – до 10 яранг, то современные прибрежные поселки (Уэлен, Лаврентия и Лорино) имеют сотни жителей (например, в поселке Уэлен – около 1 тыс. чел.), причем в них с конца 1950-х гг. нередко чукчи и эскимосы проживают в одних и тех же поселениях (Сукерник и др., 1986а, б). Если в конце XIX в. азиатские эскимосы проживали более чем в 10 поселках на побе-

режье Чукотского полуострова (Арутюнов и др., 1982), то в 1982–1985 гг. из них сохранились только Новое Чаплино, Сиреники и Уэлькаль. Отдельные семьи эскимосов из бывшего пос. Наукан проживают в посёлках Уэлен, Лаврентия и Лорино (Вибе, 1992).

Эвенки Средней Сибири (бассейн Нижней и Подкаменной Тунгуски, верховьев и среднего течения Вилюя и его притоков) при формировании новых поселковых территориальных подразделений в советский период на момент их изучения в 1959—1971 гг. сохраняли преемственность в расселении по 16 микропопуляциям, средний размер которых был равен примерно 100 чел. (Рычков и др., 1974б).

Таким образом, можно сделать заключение, что современные сибирские популяции на протяжении своей истории характеризовались довольно высокой подвижностью в расселении, что дает основание рассматривать периодическое изменение их субпопуляционной структуры как один из факторов, влияющих на генетическую дифференциацию на уровне популяций и субпопуляций. Нечто подобное обнаружено при изучении истории формирования деревень индейцев макиритаре на протяжении 60 лет, на основе которого описан механизм «слияния и распада» деревень как один из факторов генетической лифференциации субпопуляций (Ward, Neel, 1970). В советский период изменения субпопуляционной структуры сибирских народов носили нередко драматический характер.

Смешение сибирских народностей друг с другом и с пришлым населением как отражение миграции в популяцию извне

Миграция в популяцию извне (внешняя миграция) и между субпопуляциями (внутренняя миграция) является важным фактором, противостоящим генному дрейфу. Ю.Г. Рычков (1982) различал интенсивность миграции и ее генетическую эффективность. При одинаковой интенсивности генетическая эффективность миграции тем больше, чем больше генетическое разнообразие мигрантов извне. При оценке генного дрейфа по моделям миграции оценивают

эффективную миграцию как производную величину от внешней и внутренней миграции. Сибирские коренные народы с момента завершения своего формирования на протяжении всей последующей истории либо обменивались брачными мигрантами с соседними этнически группами, либо ассимилировали их. Так, уже сформировавшаяся к XVI в. популяция якутов частично ассимилировала тунгусов и юкагиров в процессе расселения в XVII-XVIII вв. на север и северовосток (Гоголев, 1993). Эвены XVII-XIX вв. в ходе расширения своей территории в том же направлении ассимилировали ослабленных эпидемиями юкагиров и коряков (Туголуков, 1982). К концу XX в. эвены трех субпопуляций на территории Якутии (Березовка, Себян-Кюэль, Андрюшкино) оказались частично смешанными с якутами, чукчами и пришлым населением. Достаточно удаленное взаимное положение трех указанных субпопуляций эвенов по частотам генов групп крови, белков и ферментов в пространстве двух первых главных компонент объясняется не только их географической изолированностью друг от друга, но также существованием этих субпопуляций в различном этническом окружении, с которым они в разной степени смешаны (Посух и др, 1990а, б).

Одной из причин брачной миграции между сибирскими популяциями являлось не только их территориальное соседство, но и существование норм родовой экзогамии, ограничивающих выбор брачного партнера в своей популяции. Это показано, например, для эвенов и юкагиров (Карафет и др., 1994), нганасан и энцев (Долгих, 1962; Гольцова и др., 2005).

В советский период, начиная с 1930-х гг. (образование колхозов) и особенно в 1960-е гг., государство проводило целенаправленную политику перевода кочевого населения на оседлость. Мелкие поселения, к которым были причислены некогда кочевники, объединялись в более крупные, значительная часть населения переселялась в поселки, а территории кочевок сокращались. Переход на оседлость протекал в регионах Сибири неравномерно. Если, например, тофалары перешли на оседлость в 1920—1930-е гг. (Кривоногов, 1998), у нганасан

этот процесс полностью завершился к 1990 г. (Гольцова, 1998), то у ненцев Самбургской тундры в 1992—1994 гг. 50 % семей еще вели кочевой образ жизни (Посух и др., 1996), а у ненцев Ямала он был в значительной мере сохранен к 2000 г. (Аксянова и др., 2003).

Переход кочевых народов на оседлость и проживание в смешанных по этническому составу поселках привели к резкому увеличению частоты смешанных браков и доли метисов, в первую очередь, с пришлым населением. Уровень метисации современных сибирских популяций в прошлом и настоящем представлен в таблице 2. Частота межэтнических браков в популяциях колеблется в широких пределах: от 0 до 85,1 %. Наименьшая частота смешанных браков характеризует тувинцев (до 3 %), якутов (21–26 %), северных хантов (23 %), некоторые поселки южных алтайцев (Мендур-Соккон, 3 %). По состоянию на 1990-е гг. наиболее метисированными этносами (более половины смешанных браков) являются энцы, тофалары, юкагиры, кеты, азиатские эскимосы и удэгейцы. Доля браков с пришлым населением в этих популяциях также наиболее высока: у кетов и тофаларов – по 50 %, нганасан – 32 %. Динамика частоты межэтнических браков у сибирских народов существенно различается. Например, южные селькупы (бассейн Средней Оби) давно были крещены и постепенно ассимилированы русским населением, особенно активно в XIX-XX вв., причем ассимиляция коснулась даже самых удаленных поселений селькупов в бассейнах Тыма и Кети (Пелих, 1972). Тофалары в 1920-е гг. еще оставались изолятом. Частота смешанных браков у северных хантов в прошлом (XVIII-XIX вв.) была также невелика – 7 %, в то время как энцы вступали в смешанные браки еще в XIX в., и в 1926 г. они были в значительной мере смешаны, в первую очередь, с ненцами и нганасанами (57 % смешанных браков) и лишь в малой степени с пришлым населением (1 %) (Долгих, 1962). Ассимиляция юкагиров началась еще в XVII в. сначала тунгусами и якутами, частично чукчами, а чуть позднее - русскими (Народы Сибири, 1956). Исследования частоты смешанных браков юкагиров к концу 1990-х гг. позволили сделать заключение об опасности полного исчезновения данной этнической группы (Посух, 1992).

Известно, что нганасаны с момента своего формирования и до середины XX века сохраняли относительную брачную изоляцию от других народов, кроме энцев. Показано, что с 1796 по 1976 гг. индекс эндогамности нганасан находился в пределах 74-88 %, а к 1991 г. снизился до 42 %. При образовании колхозов и совхозов и консолидации кочевого населения вокруг поселков территории кочевок сократились, что привело к изоляции расстоянием нганасан с энцами и прекращению браков с ними. Одновременно изменился этнический состав брачных партнеров нганасан: в поселках со смешанным населением в процессе перехода на оседлость (конец 1960-х-начало 1990-х гг.) наблюдался резкий рост частоты смешанных браков нганасан с долганами и пришлым населением. Смешение с пришлым населением у нганасан происходило асимметрично по полу: в смешанные браки и внебрачные связи с последующим рождением детей вступали почти исключительно женщинынганасанки, в то время как мужчинынганасаны репродуктивного возраста, не вступившие в браки с соплеменницами, оставались холостыми. Число холостяков выросло в 1976–1991 гг. почти в 10 раз (Гольцова и др., 2005). Аналогичная нганасанам асимметрия по полу в структуре смешанных браков выявлена и у кетов (Кривоногов, 1998). Значение результатов изучения динамики брачной миграции извне у нганасан заключается в том, что это позволило на основе генеалогического анализа и типирования маркеров мтДНК (ГВС-1) корректно реконструировать митохондриальный генофонд нганасан. Показано, что неожиданно высокая частота западно-евразийских гаплогрупп мтДНК (20,4 %) в типичной северомонголоидной популяции нганасан объясняется длительной практикой браков нганасан с энцами (Гольцова и др., 2005).

На основании изучения генетикодемографической структуры популяции лесных ненцев в 1975–1979 гг., когда они еще вели традиционный образ жизни, установлено наличие брачной миграции извне со стороны тундровых ненцев, хантов и селькупов в периферийные субпопуляции лесных ненцев (Абанина, Сукерник, 1980; Абанина, 1982, 1983). Показано, что дифференциальная миграция извне является одним из факторов, обусловливающих значительную ва-

 Таблица 2

 Доля смешанных браков и метисов в сибирских популяциях

Народность	Год или период	Доля метисов, %	Доля смешанных браков (в том числе с пришлым населением), %
1	2	3	4
3	ападная Сибирь		
Авамские нганасаны ¹	1796	_	16,2 (0,0)
Авамские нганасаны ¹	1926	_	14,9 (0,0)
Авамские нганасаны ¹	1976	_	29,4 (9,4)
Авамские нганасаны ¹	1991	_	57,5 (31,9)
Авамские и вадеевские нганасаны ²	1994	56,5	47,6(-)
Энцы ³	1926	_	56,6 (1,3)
Энцы ⁴	1991–1992	77,7	85,9 (27,2)
Ненцы ⁵ (Самбургская тундра)	1992–1994	31,0	≈ 35,0 (10,0)
Северные ханты ⁶	XVIII–XIX вв.	_	7,0
Северные ханты 7 (Шурышкарский р-н, Овгортский с/с)	1982–1984	_	22,7 (11,0)
Северные ханты ⁸ (Шурышкарский р-н)	2000–2002	19,8 (15,3)	35,3 (28,4)
Кеты ⁹	1930-е	_	11,9 (1,9)
Кеты ⁹	1960-е	_	31,2 (7,5)
Кеты ⁹	1991–1993	61,2	58,9(50,2)
Кеты ¹⁰	1993–1997	60,5	_
Тофалары ¹¹	1920-е	0,0	0,0
Тофалары ¹¹	1945–1964	_	32,1 (28,6)
Тофалары ¹¹	1985	61,3*	82,0 (54,0)
Тофалары ¹¹	1994	69,6*	85,1 (50,0)
Чулымцы ¹¹	1996	-	55,4 (42,9)
	Алтай		
Южные алтайцы ¹² (с. Кулада)	1951–1998	_	3,5 (0)
Южные алтайцы ¹² (с. Бешпельтир)	1951–1998	_	22,6 (4,7)
Южные алтайцы ¹³ (Мендур-Соккон)	1993	7,0	3,0 (-)
Алтайцы северные – челканцы ¹⁴	1951–1998		34,9 (9,3)
В	осточная Сибирь		
Юкагиры ¹⁵ (пос. Нелемное)	1985–1990	74,7	_
Эвены Якутии 16	1985–1987	_	56,7 (10,6)

Продолжение таблицы 2	П	рол	олжение	таблины	2
-----------------------	---	-----	---------	---------	---

1	2	3	4
Эвенки ¹⁷	1969–1971	_	40,0
Тувинцы ¹⁸ (Шинаанская популяция)	1993–1995	_	0,0
Тувинцы ¹⁸ (Бай-Тайгинская популяция)	1993–1995	_	0,0
Тувинцы-тоджинцы ¹⁸	1993–1995	_	3,4 (–)
Якуты ¹⁹ Нюрбинского улуса Республики Саха (Якутия)	2000	20,0	26,0 (-)
Якуты ¹⁹ Усть-Алданского улуса Республики Саха (Якутия)	2000	10,0	21,0 (-)
Азиатские эскимосы ²⁰	1979, 1982, 1984	54,3 (33,6)	_
$У$ дэгейцы 21	1955	_	19,0 (0,4)
$У$ дэгейцы 22	1974	50,4	_
Удэгейцы ²²	≈ конец 1970-х	_	46,0 (-)

Источник: 1 — Гольцова и др., 2005; 2 — Кривоногов, 1998, С. 271; 3 — Долгих, 1962, С. 200; 4 — Кривоногов, 1998, С. 214, 218; 5 — Посух и др., 1996; 6 — Соколова, 1970; 7 — Пузырев и др., 1985; 8 — Осипова и др., 2005; 9 — Кривоногов, 1998, С. 147, 148, 155; 10 — Кашинская, 2001, С. 8; 11 — Кривоногов, 1998 (тофалары — С. 49—51; чулымцы — С. 103); 12 — Кучер и др., 20056, С. 262); 13 — Осипова и др., 1997; Кашинская, 2001; 14 — Кучер и др., 20056; 15 — Посух, 1992, С. 46; 16 — Посух и др., 1990а, С. 1632; 17 — Рычков и др., 1974а (данные по последнему поколению на момент исследования); 18 — Кучер и др., 19996; Санчат, 1998; 19 — Кириллина и др., 2001; 20 — Сукерник и др., 1986а, С. 2370; 21 — Ларькин, 1957; 22 — Козлова и др., 1982, С. 552.

риабельность Gm-гаплотипов в популяции лесных ненцев (Осипова, 1987, 1994).

Ретроспективный анализ (1951–1998 гг.) брачной структуры южных (села Кулада и Бешпельтир) и северных (с. Курмач-Байгол) алтайцев показал, что изученные популяции различаются по интенсивности и направленности миграционных потоков и их временной структуре и убедительно свидетельствуют о включении в генофонд алтайцев других, преимущественно славянских этнических компонентов. Обнаружена асимметрия по полу брачной миграции извне в селах Бешпельтир (в пользу женщин) и Курмач-Байгол (в пользу мужчин), что влияет на формирование генетического разнообразия по маркерам У-хромосомы и мтДНК. Вместе с тем наблюдаемая низкая частота смешанных браков в с. Кулада свидетельствует о его значительной брачной изоляции (Кучер и др., 2005а).

Сибирские популяции существенно различаются по полноте исследования генетико-демографической структуры. Так, об указанной структуре тундровых ненцев можно получить представление только по результа-

там изучения ненцев Самбургской тундры (Посух и др., 1996), насчитывавших на момент исследований в 1992-1994 гг. 1014 чел., т. е. примерно 4 % от общей численности сибирских тундровых ненцев. Частота смешанных браков самбургских ненцев в указанные годы составляла около 35 %, в том числе около 10 % - с пришлым населением (русские, украинцы, белорусы и т. д.). Изучение глубины метисации по родословным позволило сделать вывод о том, что на момент исследований в изученной популяции ненцев в значительной степени сохраняется «чистое» ядро, но процессы метисации неуклонно нарастают. Традиционные браки с лесными ненцами подтверждены результаизучения генетических маркеров (ABO, MNSs, Rhesus, Kell, Fy, P, AcP, PGM1, Hp и Tf), свидетельствующих о значительной близости самбургских ненцев к «ядру» популяции лесных ненцев (Осипова и др., 1996).

В ряде случаев в силу глубокой взаимной ассимиляции народностей, совместно проживающих на общей территории, не уда-

ется идентифицировать отдельную этническую группу (популяцию) как самостоятельный предмет исследований. Например, в наиболее территориально изолированных районах Якутии (Нижнеколымском и Верхнеколымском) к 1985-1990 гг. сформировались межэтнические территориальные сообщества эвенов, юкагиров, якутов, чукчей и пришлого населения, уровень метисации которых в этот период составил 57,3 % в Андрюшкино и 74,7 % в Нелемном (Посух, 1992). Хотя автор констатирует факт исчезновения или «растворения» юкагирского этноса, данные смешанные популяции, находящиеся на периферии сибирского ареала, в случае сохранения в дальнейшем своей территориальной изоляции могут представлять большой интерес для популяционногенетических исследований. То же относится, возможно, к тофаларам, населяющим три труднодоступных горных поселка Нижнеудинского района Иркутской области, ассимилированных с середины XX в. пришлым русским) (преимущественно населением (Кривоногов, 1998).

Вместе с тем проживание в пределах одного поселка не всегда приводит к значительной взаимной ассимиляции коренных народов. Как показало демографическое исследование Л.П. Осиповой с соавторами (2005), в восьми поселках Шурышкарского района Ямало-Ненецкого автономного округа, основным населением которых являются северные ханты и коми, средняя доля метисов ханты-коми от общей численности, включая мигрантов, в 2000-2002 гг. была равна 4,5 %, а метисов от браков тех и других с пришлым населением – 15,3 %, что характеризует северных хантов как одну из наиболее хорошо сохранившихся на настоящий момент популяций Северной Сибири.

Другим примером этнической сохранности в советский период являются тувинцы. Как показали исследования, выполненные в трех районах Республики Тува (Кызылского, Тоджинского и Бай-Тайгинского), несмотря на сложные процессы взаимодействия различных этнических групп в предшествующей этнической истории тувинцев, эта многочисленная сибирская популяция в советский период находится в состоянии брачной изоляции от других народов, проживающих на территории

Тувы и за ее пределами. В 1993—1995 гг. лишь Тоджинский район характеризовался населением смешанного состава (14 национальностей, из них доля тувинцев — 58,9 %), но и в нем браки между тувинцами и другими национальностями составляли лишь 3,4 %, в то время как ожидаемая при условии панмиксии частота смешанных браков должна была превысить 40 % (Санчат, 1998; Кучер и др. 1999а, б; Пузырев и др., 1999).

Таким образом, современные сибирские популяции с момента завершения их этногенеза и до настоящего времени характеризуются весьма разнообразной картиной брачной миграции извне как в прошлом, так и в настоящем. Переход на оседлость кочевых народов в середине XX в. привел за немногими исключениями к драматическим изменениям их брачной структуры, сопровождающимся резким увеличением частоты межэтнических браков и ассимиляцией пришлым населением. Дальнейшее изучение генетики популяций невозможно без реконструкции динамики брачной миграции извне и других демографических параметров популяций. Этому вопросу уделяется недостаточно внимания, за исключением исследовавыполненных на лесных ненцах (Абанина, 1982), тувинцах (Пузырев и др., 1999), нганасанах (Гольцова и др., 2005), алтайцах (Кучер и др., 2005а, б) и некоторых других популяциях Сибири. Немало работ, косвенно учитывающих (со ссылкой на этнографические исследования) влияние на генетическое разнообразие сибирских популяций таких факторов, как эффект основателя, дифференциальная миграция, изоляция на субпопуляционном уровне, вклад других этнических групп (Сукерник и др., 1986а, б).

В работах Рычкова, Ящук (1980, 1985) показана важность анализа генетического разнообразия популяций с точки зрения их этнического происхождения и последующего вклада межэтнических браков. Авторы приводят пример, что камчатские эвены с большей вероятностью вступают в браки с соседними коряками, чем с охотскими или колымскими эвенами. И, наоборот, как мы указывали выше, проживающие рядом коми-зыряне и северные ханты, а также тувинцы-тоджинцы и русские сохраняют свою обособленность друг от друга.

Наряду с этим в популяционной генетике, особенно при построении теоретических подходов и математических моделей, на протяжении долгих лет рассматривались элементарные популяции, характеризующиеся некоей абстрактной миграцией извне и внутри популяции, что также имело важное значение для изучения микроэволюционных процессов, но накладывало определенные ограничения на точность оценок и их интерпретацию.

Эффективная численность и миграция, их роль в поддержании генетического разнообразия популяций Сибири

При оценке генного дрейфа на основе методов генетической демографии ключевыми параметрами являются эффективная численность N_e (размер, объем) популяции, составляющая примерно 30 % от общей численности, и миграция.

Показано (Евсюков и др., 1996), что для коренных народов Сибири средний эффективный размер популяции равен 218, а для Северной Евразии в целом – 200, хотя изменчивость эффективного размера (N_e) популяций различалась на три порядка величин, как и их численность. Небольшая средняя величина N_e позволяет ожидать значительного эффекта генного дрейфа, если ему не противостоит миграция. Генный дрейф реализуется на уровне как популяции в целом, так и субпопуляций. В оригинальных исследованиях сибирских популяций получены следующие значения эффективного размера на уровне поселений (субпопуляций): алеуты Командорских островов – 75 чел. (Рычков, Шереметьева, 1972а, б), азиатские эскимосы и береговые чукчи – 70 и 61 чел. соответственно (Рычков, Шереметьева, 1972в), эвенки Нижней и Подкаменной Тунгуски – 27 чел. (Рычков и др., 1974б), коряки Камчатки – 71 чел. (Шереметьева, Горшков, 1982), северные ханты – 152 чел. (размах значений 98-348) (Пузырев и др., 1987). Эффективный размер сельских популяций Северной Евразии имеет клинальный тип изменчивости, убывая в направлении юго-запад – северовосток, за исключением локального минимума в Средней Сибири у тунгусоязычных западных эвенков (Евсюков и др., 1996). Авторами сделано предположение, что роль генного дрейфа наиболее велика на Камчатке и северном побережье Охотского моря, а также в Средней Сибири у западных эвенков.

Общая картина структуры генной миграции в Сибири и на Дальнем Востоке описана в работах Рычкова, Шереметьевой (1974); Евсюкова и др. (2000). В работе Евсюкова и др. (2000) построена карта генных миграций для 32 популяций коренных жителей Сибири и Дальнего Востока. Средневзвешенная по площади ареалов миграция равна 0,0082, а взвешенная на плотность популяций -0,0053. Установлена обратная зависимость между эффективным размером популяции N_e и скоростью генных миграций m, т. е. падение генных миграций с ростом эффективной численности популяции при N_e ≤ 150 чел. Сформулировано представление о естественной авторегуляции величины Nem как параметра, определяющего межпопуляционное генное разнообразие. Выделены территории, где частично сохранился эффект естественной обратной зависимости N_e и т. Их занимают юкагиры, ульчи, чукчи, эвенки, коряки, нивхи, эвены, алеуты, удэгейцы, тофалары, нанайцы, якуты, эскимосы и буряты. Установлена промежуточная зона (территории долган, кетов, хакасов, тувинцев, шорцев, алтайцев и нганасан) и зона нарушения обратной зависимости N_e и m (территории селькупов, хантов, манси и ненцев). Авторы объясняют в качестве причины авторегуляции произведения нарушения N_em на указанных территориях проводимое государством укрупнение поселений при переводе коренного населения на оседлость. По их мнению, формирование крупных поселков приводит к увеличению иммиграции, росту внутрипопуляционного и падению межпопуляционного генетического разнообразия, а, следовательно, нарушает принцип поддержания внутрипопуляционного разнообразия в рамках адаптивного оптимума (Алтухов, 1995). Как подчеркивают авторы, представленные данные отражают некоторую усредненную характеристику популяций в 1959–1987 гг.

В разделе 4 было показано, что многие сибирские популяции находятся в настоящее время в состоянии активной ассимиляции друг другом и пришлым населением и, по-видимому, большая их часть может быть

отнесена к зоне нарушения естественной обратной зависимости N_e и m. Проблемы нарушения адаптивного оптимума генетического разнообразия в популяциях такого типа еще ждут своих исследователей (Алтухов, 2003).

Инбридинг, генный дрейф

Согласно работам (Jacquard, 1975; Reid, 1973) в инбридинг вкладывается несколько различных понятий: наличие родства между индивидами, генного дрейфа, эффекта подразделенности популяции, отклонения от панмиксии и от равновесия по Харди-Вайнбергу. Разночтение понятий не удается преодолеть путем разложения инбридинга на случайную и неслучайную компоненты, так как существующие методы анализа инбридинга строятся на разных концепциях, и до сих пор не найдено способов взаимного конвертирования оценок. В настоящее время коэффициент инбридинга изучают с помощью следующих основных методов: 1) анализ дисперсии генных частот; F-статистика; 2) анализ родословных индивидов популяции; 3) метод изонимии; 4) модели миграции. Методы 2—4 используются в генетической демографии. Наиболее распространенными являются методы оценки коэффициента инбридинга по родословным и коэффициента родства по изонимии, определяемого по частотам фамилий (Crow, Mange, 1965; Lasker, 1977, 1980; Lasker, Kaplan, 1985).

Как видно из таблицы 3, минимальное значение коэффициента инбридинга (0,000058) наблюдается у северных хантов, максимальное (0,0115) – у лесных ненцев. Эти оценки согласуются с соотношением численности и количества родов (фамилий) в данных популяциях: более 7 тыс. чел. и 265 фамилий у северных хантов и около 1,5 тыс. чел. и 8 фамилий у лесных ненцев. За исключением двух указанных крайних значений, в остальных сибирских популяциях с изученной генеалогией значение коэффициента инбридинга находится в пределах 0,001-0,005. Столь малые различия объясняются, с одной стороны, небольшим разнообразием фамилий. С другой стороны, родословные, как правило, ограничены сравнительно небольшим числом поколений, и

Таблица 3 Коэффициент инбридинга по родословным (F), коэффициент родства по изонимии (R_i), случайная (F_{st}), неслучайная (F_{is}) и ожидаемая (F_{it}) величина инбридинга в сибирских популяциях

Популяция	Год изучения	Число фами- лий	F	$R_{\rm i}$ по изонимии	Частота родственных браков, %
1	2	3	4	5	6
Нганасаны ^{1, 2}	1976–1978	12	0,0022	$R_{i} = 0,0614$ $F_{st} = 0,0307$ $F_{is} = 0,0157$ $F_{it} = 0,0460$	21,0
Авамские нганасаны ²	1991	8	0,0016	$R_{i} = 0,0460$ $F_{st} = 0,0230$ $F_{is} = 0,0000$ $F_{it} = 0,0230$	18,3
Лесные ненцы ³	1975–1979	8	0,0115	_	25,1
Тундровые ненцы ⁴	1992–1994	16	0,003	_	5,1
Северные ханты ⁵	1982–1983	265	0,00058	$\begin{array}{c} R_i = \ 0,006 \\ F_{st} = \ 0,0138 \\ F_{is} = -0,0130 \\ F_{it} = \ 0,0010 \end{array}$	4,5

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6
Эвенки Средней Сибири	1969–1971		0,0052	_	19,1
Алтайцы южные ⁶ (с. Кулада)	1981–1998	153	-	$\begin{array}{ccc} R_i = & 0,0000 \\ F_{st} = & 0,100 \\ F_{is} = -0,112 \\ F_{it} = & 0,0000 \end{array}$	
Алтайцы южные ⁶ (с. Бешпельтир)	1981–1998	15	-	$R_{i} = 0,0000$ $F_{st} = 0,109$ $F_{is} = -0,122$ $F_{it} = 0,0000$	
Алтайцы северные ⁶ (с. Курмач-Байгол)	1981–1998	15	-	$R_{i} = 0,0000$ $F_{st} = 0,109$ $F_{is} = -0,122$ $F_{it} = 0,0000$	
Тувинцы ⁷ (Шинаанская по- пуляция)	1993–1997	209	_	$R_i = 0.0169$ $F_{st} = 0.0023$ $F_{is} = 0.0019$ $F_{it} = 0.0042$	_
Тувинцы ⁷ (Бай-Тайгинская популяция)	1993–1997	504	_	$\begin{array}{l} R_i = \ 0.0292 \\ F_{st} = \ 0.0094 \\ F_{is} = -0.0022 \\ F_{it} = \ 0.0073 \end{array}$	_
Тувинцы ⁷ (Тоджинская популяция)	1993–1997	237	_	$R_{i} = 0.0200$ $F_{st} = 0.0041$ $F_{is} = -0.0003$ $F_{it} = 0.0038$	_
Удэгейцы ⁸ (пос. Агзу)	до 1982*	_	0,001	_	_
Хакасы – кызыльцы ⁹	до 1986*	42	0,0012	$F_{st} = 0,0260$ $F_{is} = -0,0143$ $F_{it} = 0,0121$	8,9
Хакасы — сагайцы ⁹	до 1986*	35	0,0025	$F_{st} = 0,0420$ $F_{is} = -0,0230$ $F_{it} = 0,0200$	5,9
Якуты ¹⁰				$F_{st} = 0,00070$ $F_{is} = 0,002232$ $F_{it} = 0,002930$	_

Примечание. * Приводится дата публикации, так как в статье не указан год проведения экспедиции. $1-\Gamma$ ольцова, 1981; $2-\Gamma$ ольцова, Абанина, 2000; 3- Абанина, Сукерник, 1980; 4- Посух и др., 1996; 5- Пузырев и др., 1987; Лемза, 1986; 6- Кучер и др., 20056; 7- Санчат, 1998; 8- Козлова и др., 1982; 9- Казаченко, 1987, 1990; Кучер и др., 20046.

основанный на них коэффициент инбридинга оказывается в большей мере заниженным в популяциях малой численности с запретом на близкородственные браки. Например, у нганасан, следовавших запрету на браки между родственниками до третьего колена по отцовской и материнской линии, коэффициент инбридинга по родословным не превышает 0,002. Напротив, поощрение родственных браков, например в роде матери у лесных ненцев, приводит к высокой частоте их выявляемости (25,1 %) уже в пределах трех поколений родословной, поэтому коэффициент инбридинга по родословным у лесных ненцев значительно выше, чем у нганасан (0,0115), несмотря на наличие межэтнических браков в периферийных субпопуляциях и более низкий уровень средней гетерозиготности (Дуброва и др., 1990а). Значения коэффициента родства по изонимии в сибирских популяциях на порядок превышают коэффициент инбридинга по родословным (табл. 3).

Это объясняется тем, что не все популяции отвечают требованиям, необходимым для использования данного метода: происхождение фамилии от одного предка, равноценная брачная миграция мужчин и женщин (женщины мигрируют при браке чаще мужчин. Преимущество метода изонимии заключается в том, что он позволяет оценить случайную (F_{ST}) и неслучайную (F_{IS}) компоненты инбридинга, оценить коэффициент родства не только на уровне популяции в целом, но и между субпопуляциями (Кучер и др., 2004б). Часто наблюдаемое отличное от нуля значение F_{IS} в сибирских популяциях (см. табл. 3) указывает на отклонение от панмиксии и свидетельствует о брачной ассортативности, например, об избегании браков внутри рода.

Другой подход к оценке генного дрейфа основан на моделях миграции. Для его использования важны реконструкция динамики эффективного размера и миграции на уровне популяции и ее субъединиц и определение их средней величины (гармонической средней), а также пространственной ориентации миграционных потоков. В случае двумерной миграции коэффициент инбридинга оценивают по островной модели (Wright, 1969), при одномерной (ступенчатой) миграции – по модели ступен-

чатой миграции (Kimura, Weiss, 1964). Применяют поправку на число сменившихся в популяции поколений с момента ее формирования (Wright, 1951), а также на число субпопуляций (Nei et al., 1977). Согласно условиям моделей миграции предполагается, что исходные частоты генов в момент образования популяции существенно отличались от 0 или 1. Поэтому важно иметь представление об основателях популяции и их генетическом разнообразии, о котором можно судить по числу различных этнических компонентов, участвующих в формировании популяций, числу родоплеменных групп, родов или фамилий основателей популяции, общей численности основателей и наличии или отсутствии родственных отношений между ними. Этот метод достаточно сложен, но информативен. Для использования моделей миграции важна стабильность территориальной подразделенности и потоков миграции во времени. Не обсуждая этих ограничений, отметим, что оценка, полученная на их основе, имеет существенное значение для сопоставления с другими методами оценки инбридинга. На основе моделей миграции получены теоретические оценки генного дрейфа (инбридинга) для некоторых популяций, занимающих периферию территории расселения сибирских народов: коряки Камчатки – 0,0602–0,0978 (Шереметьева, Горшков, 1981), алеуты Командорских островов - 0,1613 (Рычков, Шереметьева, 1972б). Высокий коэффициент инбридинга соответствует малой численности и длительной изоляции алеутов Командорских островов, территориальной изоляции корякских поселений в недавнем прошлом и относительной изоляции нганасан с конца XVIII в. до 1970-х гг. и подтверждает на примере нганасан недооценку коэффициента инбридинга по родословным и переоценку по методу изонимии.

Из приведенных в таблице 3 данных следует, что коэффициент инбридинга в сибирских популяциях не так велик, как можно было ожидать на основании малого эффективного размера популяций (субпопуляций), за редким исключением. Означает ли это, что генный дрейф в сибирских популяциях не является доминирующим фактором микроэволюции? Несмотря на то, что результа-

ты анализа генетической дифференциации популяций по частотам генов часто интерпретируются в пользу действия генного дрейфа, этот вопрос, на наш взгляд, остается открытым по причине недостаточной его изученности, несовершенства методов оценки, малого числа работ по реконструкции генетико-демографической структуры популяций в прошлом. Кроме того, данный вопрос не может быть решен только на уровне элементарных популяций. Необходим анализ популяционных систем на разных уровнях их иерархии, подходы к которому изложены в работе Алтухова и Рычкова (1970) и реализованы при изучении дифференциации коренного населения Северной Азии по 5 генетическим системам (Спицын и др., 1981) и при изучении географии случайного инбридинга по частотам фамилий у адыгов (Балановская и др., 2000). По мнению Ю.Г. Рычкова (1986), «человек как вид эволюционно молод, и ни одна его популяция не имела запаса времени, чтобы в процессе случайного дрейфа генов полностью утратить предковые гены, общие с другими популяциями». Как показано в предыдущих разделах, с одной стороны, многие сибирские популяции относительно молоды (300-400 лет и более – для большинства популяций, 100 лет – для долган), их характеризует наличие межэтнических браков в прошлом и настоящем, их субпопуляционная структура достаточно изменчива – все эти факторы противодействуют генному дрейфу. С другой стороны, современный этап истории малочисленных народов характеризуется процессами активной ассимиляции коренных этносов другими народами. Поэтому уровень инбридинга в них в настоящем, возможно, ниже, чем был в прошлом. Следует добавить, что значительное генетическое разнообразие народов Сибири обусловлено и генетическим разнообразием формирующих их этносов (Балановская, Рычков, 1990).

Результаты изучения естественного отбора на основе индекса Кроу

Давление естественного отбора является одним из ведущих факторов микроэволюции популяций человека. Несмотря на существо-

вание различных подходов к его изучению, он наиболее трудно поддается прямой оценке (Jorde, 1980). Величину потенциально возможного естественного отбора на основе методов генетической демографии оценивают по индексу Кроу (Crow, 1958). Он включает в себя компоненту дифференциальной смертности и дифференциальной плодовитости. Предполагается, что дифференциальная смертность и дифференциальная плодовитость являются генетически детерминированными параметрами. Это подтверждено в ряде исследований, в том числе последних лет (Madrigal et al., 2003; Pettay et al., 2005), при изучении азиатских сельских популяций с естественным характером репродукции. Л.И. Большакова и А.А. Ревазов (1988) установили наследуемость таких параметров репродукции, как дожитие детей до возраста репродукции, интервал между вступлением в брак и первыми родами, интервал между последующими родами. Анализ индекса Кроу в 278 популяциях мира, характеризующихся различным антропологическим типом, религией, культурой и широким спектром условий природной среды (Kurbatova et al., 2005), позволил сделать заключение о том, что популяции с различным типом экономики имеют различные адаптивные стратегии. Авторы констатируют, что в нативных (племенных) популяциях (к которым еще недавно в полной мере относились сибирские популяции) обе компоненты естественного отбора - дифференциальная смертность и дифференциальная плодовитость вносят эквивалентный вклад, варьируя в соответствии с жесткостью природной среды и не изменяясь во времени. Для урбанизированных популяций современных индустриальных стран характерно драматическое ослабление отбора во времени, что обусловлено резким снижением детской смертности и фертильности (как и ее вариансы) в связи с планированием размеров семьи. Почти 10-кратное падение компоненты дифференциальной смертности в СССР было выявлено в период 1926–1987 гг. (Тимаков, Курбатова, 1991). Авторы установили предел вариации I_m в этнических группах сельских районов – 0,030–0,121, соотношение перинатальной к общей дорепродуктивной смертности выше было в тех республиках, где ниже значения компоненты I_m. Величина индекса дифференциальной плодовитости I_f для этнических групп СССР в 1980-е гг. варьировала в пределах 0,148-0,643. Гетерогенность значений индекса Кроу и его составляющих в популяциях объясняется различиями в социально-экономическом статусе и климатогеографических условий среды (Спицын и др., 1994). Авторы выделяют кроме урбанизированных и нативных популяций охотников-собирателей третью, промежуточную категорию, к которой относят небольшие города и сельские популяции со сбалансированными репродуктивными показателями и выдвигают предположение, что последние соответствуют «некоторому экологическому оптимуму».

Итоги изучения индекса Кроу в сибирских популяциях были представлены ранее в обзоре Карафет и др. (1994), в котором отмечены достаточно высокие индексы Кроу с преобладающим вкладом компоненты дифференциальной смертности, отражающей влияние экстремальных природных условий Сибири. В таблице 4 даны значения индекса Кроу в более широком круге сибирских популяций и динамика данного показателя в некоторых из них, а также год изучения популяции, что позволяет достаточно корректно интерпретировать межпопуляционные различия и некоторые тенденции изменения анализируемых показателей во времени. Как видно из таблицы 4, сибирские популяции, населяющие самые северные территории (нганасаны, лесные ненцы, азиатские эскимосы, береговые чукчи, коряки и др.), характеризуются в целом более высоким индексом Кроу и доминирующим вкладом в него компоненты дифференциальной смертности по сравнению с южными популяциями Алтая и Тувы. Максимальных значений (1,91) индекс потенциального отбора достигает в одной из субпопуляций самой северной народности - нганасан Таймыра (Гольцова, 1998), минимальных (0,48) – у тувинцев Бай-Тайгинского района Тувы (Кучер и др., 1999б) и якутов Усть-Алданского улуса Республики Саха (Якутия) (Кириллина и др., 2001). Наблюдается устойчивое доминирование у якутов в 1990-2000-е гг. компоненты дифференциальной фертильности над компонентой дифференциальной смертности. По мнению В.И. Кириллиной с соавторами (2001), невысокие значения индекса Кроу и компоненты дифференциальной смертности у якутов «неудивительны для популяций, ведущих оседлый образ жизни в поселках с относительно комфортабельными условиями проживания, каковыми являются также популяции южных алтайцев».

Значения индекса Кроу и компоненты дифференциальной смертности в сибирских популяциях значительно превысили верхние пределы, указанные В.В. Тимаковым и О.Л. Курбатовой (1991) для сельских популяций СССР, что подтверждает связь данных показателей с экстремальностью среды, с одной стороны, и меньшей доступностью медицинской помощи для кочевого и полукочевого населения отдаленных районов, с другой. Наибольшие значения I_t в сибирских популяциях характерны для более раннего периода их изучения – в 1970-е-начале 1980-х гг., когда еще не был завершен перевод кочевого населения на оседлость, а репродукция женщин старшего поколения приходилась на период, предшествовавший этому событию. Переселение в поселки способствовало увеличению доступности медицинской помощи населению, что повлекло за собой снижение детской смертности и соответствующей компоненты Кроу. Как видно из таблицы 4, компонента дифференциальной смертности у нганасан пос. Волочанка Таймырского автономного округа снизилась в период с 1974–1976 по 1991 гг. с 1,38 до 0,33 (в 4 раза), а индекс потенциального отбора – с 1,91 до 0,92 (в 2 раза) (Гольцова, Сукерник, 1979; Гольцова, 1998). Это совпадает с полным завершением у нганасан перехода на оседлость к 1990 г. Аналогичное двукратное уменьшение I_t наблюдается и у хантов Шурышкарского района Ямало-Ненецкого автономного округа: с 0,80 в 1982–1983 гг. до 0,45 в 2000–2002 гг. при одновременном двукратном снижении компоненты дифференциальной смертности.

Различия по индексу Кроу у лесных ненцев (Абанина, 1982, 1983; Пузырев, 1994) и субпопуляции тундровых ненцев пос. Самбург (Пуровский район Ямало-Ненецкого АО), населяющих сходные по природным условиям сопредельные территории (Посух и др., 1996), обусловлены, на наш взгляд, пример-

 Таблица 4

 Репродуктивные параметры, индекс Кроу и его составляющие в сибирских популяциях

	1			1	ı	
Популяция	Год изу- чения	Число женщин пострепро- дуктивного возраста	Среднее чис- ло рождений на женщину	I_{m}	$ m I_f$	I_{tot}
Нганасаны ¹	1974–1976	83	7,29	1,17	0,18	1,56
Нганасаны (пос. Волочанка) ¹	1974–1976	45	7,00	1,38	0,22	1,91
Нганасаны (пос. Волочанка) ²	1991	30	5,39	0,33	0,44	0,92
Лесные ненцы ^{3, 4}	1975–1979	64	6,92	0,79	0,20	1,15
Тундровые ненцы (Самбургская тундра) ⁵	1992–1994	55	7,75	0,47	0,19	0,75
Северные селькупы ⁶	1988–1992	55	7,09	0,46	0,24	0,81
Северные ханты ⁷ (Шу- рышкарский р-н ЯНАО)	1982–1983	_	8,7	0,45	0,24	0,80
Северные ханты ⁸ (Шу- рышкарский р-н ЯНАО)	2000–2002	291	6,43	0,22	0,19	0,45
Кеты ⁹	1993–1997	40	5,3	0,21	0,33	0,60
Азиатские эскимосы ¹⁰	1979–1984	91	7,03	1,04	0,15	1,35
Азиатские эскимосы ¹¹	1978–1983	54	7,15	0,82	0,22	1,22
Береговые чукчи11	1978–1983	191	6,60	0,96	0,20	1,36
Оленные чукчи ¹¹	1978–1983	78	6,40	0,60	0,21	0,94
Коряки ¹¹	1978–1983	73	6,06	0,54	0,31	1,01
Эвены (Чукотка) ¹¹	1978–1983	56	6,16	0,59	0,22	0,94
Эвены (Якутия) ¹²	1985–1990	88	7,23	0,30	0,25	0,62
Якуты ¹³ (Нюрбенский улус, Республика Caxa)	2000	38	4,0	0,10	0,41	0,55
Якуты ¹³ (Усть-Алданский улус, Республика Саха)	2000	62	3,35	0,10	0,31	0,44
Якуты ¹⁴	до 2002	_	4,6	0,10	0,34	0,48
Якуты (Усть-Алданский улус) ¹⁵	до 2004	-	-	0,093	0,487	0,625
Тувинцы ¹⁶ (Шинаанская популяция)	1993–1995	47	5,00	0,19	0,34	0,59
Тувинцы ¹⁶ (Бай- Тайгинская популяция)	1993–1995	33	5,82	0,18	0,26	0,48
Тувинцы ¹⁶ (Тоджинская популяция)	1993–1995	25	3,54	0,23	0,55	0,90
Южные алтайцы ¹⁷ (пос. Мендур-Соккон)	1993, 1995	27	4,9	0,16	0,40	0,63

Примечание. 1 – Гольцова, Сукерник, 1979; 2 – Гольцова, 1998; 3 – Абанина, 1982; 4 – Абанина, 1983; 5 – Посух и др., 1996; 6 – Карафет и др., 1994; 7 – Пузырев, 1988; 8 – Осипова и др., 2005; 9 – Кашинская, 2001; 10 – Вибе, 1992; 11 – Соловенчук, 1989; 12 – Посух и др, 1990а; 13 – Кириллина и др., 2001; 14 – Тарская и др. 2002; 15 – Кучер и др., 2004а; 16 – Кучер и др., 1999б; 17 – Осипова и др., 1997.

но 18-летней разницей в сроках экспедиционного изучения репродукции в данных популяциях и отражают описанные выше закономерности снижения дорепродуктивной смертности в сибирских регионах в процессе перехода на оседлость: лесные ненцы в период их исследования вели кочевой образ жизни, 50 % тундровых ненцев на указанный момент жили в поселках. В то же время оценки индекса Кроу, полученные разными исследователями по результатам почти одновременного исследования азиатских эскимосов (Вибе, 1990, 1992; Соловенчук, 1989), принципиально не различаются, а небольшие расхождения обусловлены эффектом выборки.

Сравнение репродуктивных показателей и индекса Кроу у азиатских эскимосов, коряков, эвенов, береговых и оленных чукчей (экспедиции 1978–1983 гг.) позволило Л.Л. Соловенчуку (1989) сделать заключение о том, что изученные показатели отражают степень адаптированности популяций к окружающей среде. Автор понимает под неблагоприятным воздействием окружающей среды на популяцию не столько экстремальность природно-климатических факторов, сколько «несоответствие между физической средой и средой социально организованной, призванной уменьшить неблагоприятное воздействие на популяцию».

Некоторые коренные народности характеризуются значительными субпопуляционными различиями по индексу Кроу. Например, у эвенов Якутии (Посух, 1992) при среднем значении I_t, равном 0,62, наблюдаются его колебания между поселками в пределах 0,48-1,19, а для $I_m - 0,26-0,46$. Максимальное значение I_t в пос. Березовка объясняется сравнительно недавней на момент исследования консолидацией в данном поселке эвенов, кочевавших ранее в труднодоступных районах тайги и лесотундры, не затрагиваемых социальными преобразованиями и не имевших доступной медицинской помощи. В целом достаточно низкий индекс потенциального отбора у эвенов Якутии, не прибегавших к контролю размера семьи, заслуживает внимания и дальнейшего анализа.

Различия индекса Кроу между субпопуляциями возможны и при наличии их территориальной и репродуктивной изоляции.

При изучении демографической структуры популяции нганасан мы обнаружили, что территориальная изоляция вадеевских нганасан от более многочисленных авамских нганасан в условиях перевода на оседлость привела к репродуктивной изоляции их друг от друга вследствие большого расстояния между поселками и ухудшения транспортного сообщения. Это ограничило возможности выбора брачного партнера у вадеевских нганасан в соответствии с нормами билинейной родовой экзогамии, что привело к безбрачию, сокращению границ репродуктивного периода, уменьшению числа живорожденных и живых детей и снизило величину индекса потенциального отбора и его составляющих в тех же экологических условиях, что и у авамских нганасан.

Таким образом, при оценке индекса потенциального отбора важное значение имеет учет и вычленение влияния социальных факторов на его величину. Одновременно со снижением детской смертности, как видно из таблицы 4 на примере нганасан и хантов, происходит уменьшение числа рождений на женщину пострепродуктивного возраста: у нганасан – с 7,0 до 5,4, у хантов – с 8,7 до 6,4, обусловленное появлением и увеличением роли контроля размеров семьи. Например, доля женщин-нганасан пос. Волочанка, прибегающих к искусственному прерыванию беременности или к контрацептивам, в несмешанных семьях увеличилась с 7 % до 14 % за период 1976-1991 гг., а в смешанных семьях составила в 1991 г. 53 %. Достаточно низкий индекс потенциального отбора у тувинцев, возможно, также объясняется не только более мягкими условиями среды в сравнении с регионами Крайнего Севера и северо-востока Сибири, как отмечают авторы, но и практикой контроля репродукции в исследуемый период. Так, доля беременностей тувинских женщин пострепродуктивного возраста, завершившихся медицинскими абортами, составляла в трех изученных районах Тувы от 17,3 % (Шинаанская популяция) до 37,7 % (Тоджинская популяция) (Кучер и др., 1999б). Эти данные собраны в экспедициях 1993-1997 гг. и соответствуют обнаруженным ранее в других популяциях тенденциям перехода коренных народностей Сибири к контролю рождаемости, например,

у южных алтайцев начиная с 1990-х гг. (Кучер и др., 2005б).

Вклад перинатальной смертности в индекс Кроу оценен в немногих популяциях Сибири. Учет перинатальных потерь у эвенов Якутии по формуле, предложенной F.E. Johnston, К.М. Kesinger (1971), увеличивает индекс Кроу с 0,62 до 0,74, т. е. на 16 % (Посух, 1992). При снижении в условиях оседлости детской смертности у женщин-нганасан пострепродуктивного возраста обнаружено более высокое число мертворождений и выкидышей в несмещанных браках, что подтверждает сохранение или увеличение значимости вклада перинатальных потерь в индекс Кроу (Гольцова, 1998) в популяциях переходного периода.

Сравнивая индексы Кроу в мировых популяциях, находящихся на различных ступенях технологического развития (от индейцев Ксаванты, сельского населения Пакистана до населения США), Ю.П. Алтухов (2003) отметил, что компонента дифференциальной смертности достигает максимальной величины у народов, ведущих примитивное аграрное хозяйство, и минимальна в промышленно развитых странах, в которых компонента дифференциальной плодовитости имеет максимальную величину.

Как видно из таблицы 4, сибирские народности после их перехода на оседлость (конец 1980-х-1990-е гг.) можно относить к популяциям переходного типа, но еще рано делать заключение о «сбалансированности» соотношения вклада дифференциальной смертности и плодовитости, следуя терминологии в работе В.А. Спицына и др. (1994). Данное соотношение в популяциях существенно варьирует, хороль компоненты дифференциальной смертности снижается (возможно, за исключением вклада перинатальных потерь). Что касается вклада дифференциальной плодовитости, то он существенно зависит от степени и давности перехода популяции к контролю рождаемости и, следовательно, зависит от доли женщин старшего поколения, не прибегавших к контрацепции.

Связь гетерозиготности с репродукцией

Популяционно-генетическое изучение дифференциальной плодовитости человека (Дуброва и др., 1988) позволило сделать за-

ключение, что в результате действия стабилизирующего отбора преимущество получают женщины с оптимальным уровнем гетерозиготности.

На основании вышеизложенного целесообразно кратко рассмотреть результаты анализа связи гетерозиготности с плодовитостью в сибирских популяциях, проведенного ранее в обзоре Т.М. Карафет и др. (1994). Данные исследования выполнены на популяциях лесных ненцев, нганасан, селькупов и эвенов Якутии. Установлены достоверная положительная корреляция между числом беременностей и уровнем гетерозиготности у лесных ненцев и ее отсутствие у нганасан и селькупов (Дуброва и др., 1990а; 1993). Авторы объясняют это различием в системе браков: избегание кровнородственных браков у нганасан и селькупов и отсутствие запретов на родственные браки и, соответственно, более высокий уровень инбридинга по родословным у лесных ненцев. Предполагается, что у лесных ненцев чаще встречаются индивиды, гомозиготные по значительному числу локусов, что негативно отражается на плодовитости. Авторы изучили зависимость дисперсии числа беременностей от уровня индивидуальной гетерозиготности. Женщины были разбиты на три группы: низко-, средне- и высокогетерозиготные. Установлено, что минимальные значения дисперсии и наименьшая компонента дифференциальной плодовитости характерны для женщин со средней гетерозиготностью. Обратные закономерности – для женщин с низкой индивидуальной гетерозиготностью. дало основание предположить, что в популяциях лесных ненцев, нганасан и селькупов максимальной приспособленностью обладают женщины со средней гетерозиготностью.

Вместе с тем в популяции эвенов Якутии не получено положительной корреляции гетерозиготности с плодовитостью (Дуброва и др., 1990б). С одной стороны, это обусловлено тем, что авторы не разделяли женщинэвенов на три категории в зависимости от уровня гетерозиготности. С другой стороны, набор генетических маркеров, по которым авторы определяли уровень гетерозиготности у эвенов, не содержит локус Ss, т. е. один из двух локусов, по которым были получены достоверные различия средних зна-

чений и дисперсии числа беременностей между гомо- и гетерозиготными по 13 локусам женщинами у лесных ненцев и нганасан (Дуброва и др., 1990а). Следовательно, имеет значение не только гетерозиготность по большому числу локусов, но и вклад отдельных локусов в установленную связь плодовитости с гетерозиготностью.

Значения индекса естественного отбора Кроу у женщин со средней гетерозиготностью в популяциях лесных ненцев, нганасан и селькупов минимальны по сравнению с группами женщин, характеризующихся низкой и высокой гетерозиготностью. Авторы не нашли достоверных корреляций между гетерозигностью женщин и показателями дифференциальной смертности среди их потомков. Это соответствует рассмотренным выше данным о быстром снижении значения компоненты дифференциальной смертности в условиях социального комфорта и доступности медицинской помощи населению. Однако значение вклада ранних дорепродуктивных потерь в компоненту дифференциальной смертности заслуживает более пристального внимания и изучения.

Как показано выше, многие сибирские популяции при их относительной изоляции являются в той или иной степени инбредными. Ю.П. Алтухов (2003) высказывает точку зрения, что преимущество гетерозиготных состояний в инбредных популяциях, приводящее к снижению частот рецессивных заболеваний, не может быть абсолютным, и исследования проблем аутбридинга заслуживают не меньшего внимания, чем проблемы инбридинга. Автор отмечает сложность выделения генотипической компоненты индивидуальных и групповых различий в приспособленности у человека, но только на этом пути видит перспективы количественной оценки мутационной и сегрегационной компонент наследственной отягощенности современных популяций человека и, добавим от себя, сибирских популяций, находящихся на различных стадиях ассимиляции другими народами.

Проблемы интерпретации факторов микроэволюции с точки зрения генетической демографии

Рассмотренные выше особенности динамики численности, расселения и миграции, картины репродукции в сибирских популяциях позволяют, на наш взгляд, определить следующие факторы, значение которых недооценивается при интерпретации результатов изучения генетического разнообразия популяций и факторов микроэволюции:

- 1. Динамика брачной структуры популяции в прошлом и настоящем.
- 2. Отсутствие «стабильной картины подразделенности» в ряде популяций, изменявших территории или характер своего расселения в кочевой период, а также подвергнутых укрупнению и реорганизации поселков в советский период при переводе населения на оседлость.
- Недостаточное изучение репродукции и влияния социальных факторов на репродуктивные различия внутри и между популяциями при оценке индекса Кроу.
- Неравный вклад полов в генофонд популяции: дифференцированная по полу брачная миграция извне, выход мужчинаборигенов из репродукции в процессе ассимиляции пришлым населением и др.
- 5. Влияние вышеуказанных факторов на особенности формирования репрезентативной выборки для анализа генетических маркеров.

В оригинальных исследованиях в 1960-1980-х гг., когда многие сибирские популяции еще сохраняли традиционный образ жизни, мы встречаемся с несколько различным толкованием соотношения ведущих факторов генетической дифференциации одних и тех же сибирских популяций разными исследователями. Например, Л.Л. Соловенчук (1989) при обобщении генетикодемографических исследований эскимосов Азии и Аляски, береговых и оленных чукчей, коряков и эвенов Чукотки (экспедиции 1976-1981 гг.) пришел к заключению, что корреляция демографических и генетических различий между популяциями, а также тех и других с географическими расстояниями между популяциями может отражать особенности адаптации этих популяций к окружающей среде и экологическую обусловленность специфических черт генетической структуры каждой из них. В анализе автор опирается на оценку индекса Кроу и некоторых других генетико-демографических параметров. Эта работа привлекает внимание своей основательностью. Она частично совпадает с выводами других авторов (Шереметьева, Горшков, 1981; Sukernik et al., 1981) о действии не только генного дрейфа, но и естественного отбора в северо-восточных популяциях и противоречит предположениям А.Н. Евсюкова с соавторами (2000) о доминирующем действии генного дрейфа на Камчатке и северном побережье Охотского моря. Позднее вновь была подтверждена ключевая роль естественного отбора в формировании структуры ядерного и митохондриального генома коряков, чукчей и азиатских эскимосов (Малярчук, Соловенчук, 1997).

Р.И. Сукерник с соавторами (Sukernik et al., 1981) на основании представительных выборок показали роль генного дрейфа в дифференциации субпопуляций чукчей и эскимосов по локусам MNSs, Rh и P, стабилизирующего отбора в субпопуляциях чукчей по локусу АсР и дизруптивного отбора по локусу Р. При анализе генетической дифференциации эскимосов Азии и Аляски авторы рассмотрели такие вопросы, как резкое сокращение численности эскимосов в результате эпидемий второй половины XIXпервой четверти XX вв., миграция части эскимосов с Чукотки на Аляску, эффект основателя. Таким образом, на генетическую дифференциацию популяций северо-востока Сибири оказало влияние множество различных факторов помимо естественного отбора. Возможно, для снятия противоречий в трактовке факторов микроэволюции дальневосточных популяций коренных жителей необходимо более полное ретроспективное изучение картины миграции, с одной стороны, и репродукции – с другой.

При изучении эвенов Чукотки на основе анализа генетической структуры по 33 локусам эритроцитарных и сывороточных полиморфных систем и вкусовой чувствительности было показано, что эвены Чукотки значимо ближе к корякам, чукчам и эскимосам, чем к эвенкам Сибири (Соловенчук, Глушенко, 1985а), что авторы объяснили процессами адаптации эвенов к экологическим условиям Северо-Восточной Азии. Не ставя под сомнение влияние экстремальных условий среды данных регионов и роли естественного отбора как одного из факторов, определивших сходство генетической структуры изученных популяций, нельзя не учиты-

вать роли коряков и юкагиров в формировании эвенов, а также брачной миграции между эвенами, коряками, чукчами и эскимосами за последние 200 лет проживания эвенов на Чукотке. Подобного анализа в работе не приводится.

В настоящее время возрастает значение проведенного в период относительной сохранности популяции (1960-е гг.) изучения распределения частот генов групп крови (ABO, MNSs и Rh) в трех субпопуляциях тофаларов, а также у тувинцев-тоджинцев и тувинцев (Рычков и др., 1969). Полученные результаты позволили авторам сделать предположение об исходной гетерогенности субпопуляций тофаларов, благодаря действию случайного дрейфа генов в условиях разобщенности и инбридинга. Кроме того, авторы установили наличие потока миграции генов в направлении от Тувы через Тоджу в Тофаларию, при этом обратное движение генов происходило в 10 раз медленнее. К сожалению, полученные данные основаны на анализе генных частот и не подкреплены анализом динамики миграционных потоков между популяциями, оценкой коэффициента инбридинга и распределения родов (в том числе общих с тувинцами по происхождению). Перечисленные факторы также могли повлиять на выявленные внутрипопуляционные различия по генетическим частотам. Так, при сравнении тофаларов пос. Алыгджер с тувинцами по маркерам мтДНК (Деренко, Малярчук, 2002) объясняют близость их в филогенетическом древе общностью этнической истории и участием рода Чогда, имеющего общее происхождение с тувинцами, в формировании субпопуляции Алыгджер у тофаларов.

На основании анализа генеалогии алеутов и их генетической структуры по локусам ABO, MNSs, Rh, Diego, Lewis, P, Kell, Duffy, Tf, Hp и PTC в экспедиции 1970 г. Ю.Г. Рычков и В.А. Шереметьева (1972 а, б) сделали заключение о том, что ядро поколений алеутов на тот момент непосредственно восходит к алеутам и креолам – основателям популяции, а смешение алеутов с инородным населением не оказало значительного влияния на их генофонд. Более поздние исследования популяции алеутов Командорских островов по локусам системы HLA-II

(Володько и др., 2003) позволили установить, что вклад иммигрантов в генофонд алеутов составил 52 %, однако авторами не обоснованы причины расхождения с заключением Ю.Г. Рычкова и В.А. Шереметьевой (1972а, б), не представлен анализ генетикодемографической структуры популяции на момент исследования с учетом изменений, которые произошли в популяции с 1970 г.

Заключение

Таким образом, сибирские популяции на протяжении длительной истории их развития характеризовались динамичностью картины расселения и межэтнической брачной миграции, что, возможно, противодействовало генному дрейфу в популяциях с малым эффективным размером. Изучение характера репродукции и индекса Кроу позволяет предположить существенную роль в прошлом естественного отбора в микроэволюции сибирских популяций с доминирующим вкладом в него дифференциальной смертности, наиболее высокой в регионах Севера. Переход кочевых народов на оседлость в советский период привел к резкому снижению роли дрейфа генов и естественного отбора, последнее, возможно, за исключением перинатальных потерь. Ведущим фактором, влияющим на дальнейшую эволюцию малочисленных сибирских популяций, становится их консолидация в межнациональных поселках, приводящая к росту частоты межэтнических браков и ассимиляции пришлым населением, причем указанные процессы иногда протекают в условиях относительной территориальной изоляции смешанных популяций. Данный процесс идет неравномерно и в значительно меньшей степени выражен в таких достаточно крупных популяциях, как тувинцы, ханты, якуты и некоторые другие.

В изучении генетико-демографической структуры сибирских популяций существует еще много белых пятен в отличие от ряда основательно изученных коренных народов европейской части России, например, марийцев (Наследственные болезни..., 2002), народов Дагестана (Булаева и др., 1995а, б, 1997).

Недостаточная изученность динамики генетико-демографических процессов в сибирских популяциях, их особенностей на современном этапе и в прошлом тормозит,

на наш взгляд, дальнейший успех в области изучения микроэволюции, филогенеза популяций человека и этногенетики.

По-прежнему нередко остаются нерешенными следующие вопросы:

- какие факторы в наибольшей степени определяли динамику популяционных процессов с момента формирования популяции и до настоящего времени;
- в какой мере выборка для исследований адекватна и отражает генетический портрет современной популяции и/или позволяет реконструировать ее историю.

Проблема реконструкции динамики популяционных процессов необычайно сложна. Поиск совместных подходов к анализу этих процессов с точки зрения генетики, этнографии, антропологии, демографии, археологии позволит подойти к ее решению.

Работа поддержана грантами РФФИ № 05-06-80333, № 05-06-88015 и Программой Президиума РАН № 24.4. «Динамика генофондов растений, животных и человека».

Литература

Абанина Т.А. Популяционная структура лесных ненцев: демографические характеристики, структура браков, миграция, анализ смешения // Генетика. 1982. Т. 18. № 11. С. 1884–1893.

Абанина Т.А. Генетико-демографическое исследование популяции лесных ненцев Западной Сибири. Брачная структура. Репродукция: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: Ин-т мед. генетики АМН СССР, 1983. 18 с.

Абанина Т.А., Сукерник Р.И. Популяционная структура лесных ненцев. Сообщение II. Результаты генеалогического изучения // Генетика. 1980. Т. 16. №1. С. 156–164.

Аксянова Г.А., Богашев А.Н., Богордаева А.А. и др. Этнография и антропология Ямала / Ред. А.Н. Богашев. Новосибирск: Наука, 2003. С. 139.

Алеуты http://www.acdi-cida.ru/cida_inform/chronika/august/08_45.html#13

Алтухов Ю.П. Внутривидовое генетическое разнообразие: мониторинг и принципы сохранения // Генетика. 1995. Т. 31. № 10. С. 1333–1357.

Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. М.: ИКЦ «Академкнига», 2003. С. 340–367.

Алтухов Ю.П., Рычков Ю.Г. Популяционные системы и их структурные компоненты. Генетическая стабильность и изменчивость // Журн. общ. биологии. 1970. Т. 31. № 5. С. 507–526.

- Арутюнов С.А., Крупник И.И., Членов М.А. Китовая аллея. М.: Наука, 1982. 175 с.
- Балановская Е.В., Почешкова Э.А., Балановский О.П., Гинтер Е.К. Геногеографический анализ подразделенной популяции. ІІ. География случайного инбридинга (по частотам фамилий у адыгов) // Генетика. 2000. Т. 36. № 8. С. 1126–1139.
- Балановская Е.В., Рычков Ю.Г. Этническая генетика: этногеографическое разнообразие генофонда народов мира // Генетика. 1990. Т. 26. N 1. С. 114–121.
- Бахолдина В.Ю., Шереметьева В.А. Миграционная структура как элемент адаптационной системы популяции (на примере нивхов Нижнего Амура и Сахалина) // Вопр. антропологии. 1989. Вып. 82. С. 3–12.
- Большакова Л.И., Ревазов А.А. Наследуемость плодовитости в популяциях человека и структура индекса Кроу // Генетика. 1988. Т. 24. № 2. С. 340–349.
- Булаева К.Б., Курбатова О.Л., Павлова Т.А. и др. Генетико-демографическое исследование горских популяций Дагестана и мигрантов из них на равнину. Сравнение основных параметров приспособленности // Генетика. 1995а. Т. 31. № 9. С. 1300—1307.
- Булаева К.Б., Павлова Т.А., Бодя И.Е. и др. Генетико-демографическое исследование горских популяций Дагестана и мигрантов из них на равнину. Изучение генетической и брачной структуры // Генетика. 1995б. Т. 31. № 8. С. 1154—1162.
- Булаева К.Б., Рогова И.Е., Павлова Т.А. и др. Сравнительное изучение генетической адаптации жителей высокогорного Кавказа к историческим и городским условиям среды // Генетика. 1997. Т. 33. № 11. С. 1565–1571.
- Васильев В.И. Проблемы формирования северосамодийских народностей. М.: Наука, 1979. 242 с.
- Васильевский Р.С. Происхождение и древняя культура коряков. Новосибирск, 1971. 176 с.
- Вдовин И.С. Очерки истории и этнографии чукчей / Ред. Л.П. Потапов. М.: Наука, 1965. 403 с.
- Вибе В.П. Популяционно-генетическое изучение азиатских эскимосов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск: ИЦиГ СО АН СССР, 1990. 16 с.
- Вибе В.П. Генетико-демографические процессы в современной популяции азиатских эскимосов // Популяционно-генетическое изучение северных народностей / Ред. В.К. Шумный, С.Н. Родин. Новосибирск: ИЦиГ СО РАН, 1992. С. 66–76.
- Воронина В.Г. Генетико-антропологическая характеристика коренного населения Примор-

- ского края. Сообщение І. Популяционногенетические данные о народах Приморья // Вопр. антропологии. 1975. Вып. 50. С. 46–67.
- Володько Н.В., Дербенева О.А., Уйнук-оол Е.С., Сукерник Р.И. Генетическая история алеутов Командорских островов по результатам анализа изменчивости генов HLA-II // Генетика. 2003. Т. 39. № 12. С. 1710–1718.
- Всесоюзная перепись населения, 1989. http://demoscope.ru/weekly/ssp/rus_nac_89.php
- Всероссийская перепись населения РФ, 2002. www.demoscope.ru/weekly/ssp/rus2002 02.php
- Гоголев А.И. Якуты: проблемы этногенеза и формирования культуры. Якутск, 1993.
- Гольцова Т.В. Родственные браки, инбридинг и его эффекты у нганасан Таймыра // Генетика. 1981. Т. 17. № 5. С. 896–905.
- Гольцова Т.В. Динамика популяционной структуры нганасан Таймыра: генетикодемографические аспекты // Бюл. СО РАМН. 1998. № 3. С. 112–116.
- Гольцова Т.В., Абанина Т.В. Динамика популяционной структуры коренных жителей Таймыра нганасан: брачная миграция, инбридинг // Генетика и патология человека / Ред. В.П. Пузырев. Томск, 2000. С. 31–38.
- Гольцова Т.В., Осипова Л.П., Жаданов С.И., Виллемс Р. Влияние брачной миграции на генетическую структуру популяции нганасан Таймыра: генеалогический анализ по маркерам митоходриальной ДНК // Генетика. 2005. № 7. С. 954–965.
- Гольцова Т.В., Сукерник Р.И. Генетическая структура обособленной группы коренного населения Северной Сибири нганасан (тавгийцев) Таймыра Сообщение. IV. Изучение популяционной динамики // Генетика. 1979. Т. 15. № 4. С. 734—744.
- Гурвич И.С. Этническая история Северо-Востока Сибири // Труды ИЭ АН СССР. Т. 89. М.: Наука, 1966. 270 с.
- Гурвич И.С. Юкагиры. Северные якуты и долганы. Северо-восточные палеоазиаты и эскимосы // Этническая история народов Севера: Сб. статей ИЭ АН СССР. М.: Наука, 1982. С. 168–223.
- Деренко М.В., Малярчук Б.А. Генетическая история коренного населения Северной Азии // Природа. 2002. № 10. http://courier.com.ru/priroda/index1002.htm.
- Долгих Б.О. Происхождение нганасан // Сибирский этнографический сборник I / Труды Института этнографии. Новая серия. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1952. Т. 18. С. 5–87.
- Долгих Б.О. Родовой и племенной состав народов Сибири в XVIII веке // Труды Института этнографии. Новая серия. М.: Изд-во АН СССР, 1960. Т. 55. С. 119–128.

- Долгих Б.О. Родовая экзогамия у нганасан и энцев // Труды Института этнографии. Новая серия. М.: Изд-во АН СССР, 1962. Т. 78. С. 197–225.
- Долгих Б.О. Происхождение долган // Труды ИЭ. Т. 84. М., 1963.
- Долгих Б.О. Очерки по этнической истории ненцев и энцев. М., 1970. 270 с.
- Дуброва Ю.Е., Икрамов К.М., Кучер А.Н., Алтухов Ю.П. Популяционно-генетическое изучение дифференциальной плодовитости человека (на примере привычного невынашивания беременности). Сообщение VI. Неспецифические факторы риска для привычного невынашивания беременности // Генетика. 1988. Т. 24. № 2. С. 350–355.
- Дуброва Ю.Е., Карафет Т.М.,Осипова Л.П. Гетерозиготность и плодовитость у северных селькупов // Генетика. 1993. Т. 29. № 10. С. 1697–1701.
- Дуброва Ю.Е., Карафет Т.М., Сукерник Р.И., Гольцова Т.В. Изучение связи гетерозиготности с параметрами плодовитости у лесных ненцев и нганасан // Генетика. 1990а. Т. 26. № 1. С. 122–129.
- Дуброва Ю.Е., Посух О.Л., Сукерник Р.И. Отрицательная связь между гетерозиготностью и потенциальной плодовитостью в популяции эвенов Якутии // Генетика. 1990б. Т. 26. № 10. С. 1880–1883.
- Дыренкова Н.П. Тофаларский язык // Тюркологические исследования. М.; Л., 1963.
- Евсюков А.Н., Жукова О.В., Рычков Ю.Г., Шереметьева В.А. География генетических процессов народонаселения: генные миграции в Сибири и на Дальнем Востоке // Генетика. 2000. Т. 36. № 2. С. 271–282.
- Евсюков А.Н., Жукова О.В., Шереметьева В.А. и др. География эффективного размера сельского населения Северной Евразии. Географическая корреляция эффективного размера и уровня гетерозиготности // Генетика. 1996. Т. 32. № 11. С. 1583–1591.
- Казаченко Б.Н. Генетико-демографический подход в антропологических исследованиях. III. Использование фамилий для изучения структуры хакасских популяций // Науч. докл. высшей школы. Биологические науки. 1987. № 7. С. 78–83.
- Карафет Т.М., Посух О.Л., Осипова Л.П. Популяционно-генетические исследования коренных жителей сибирского севера // Сиб. экологический журнал. 1994. Т. 1. № 2. С. 113–127.
- Кашинская Ю.О. Сравнительный генетикодемографический анализ и особенности генетической структуры популяций южных алтайцев, кетов и казахов Алтая: Автореф.

- дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск: ИЦиГ СО РАН, 2001. 17 с.
- Кириллина В.И., Прокопьева Ю.Н., Губина М.А. и др. Динамика генетико-демографических процессов в популяциях Нюрбинского и Усть-Алданского улусов Республики Саха (Якутия) // Популяционно-генетическое изучение народа Саха. Якутск, 2001. С. 8–54.
- Козлова С.И., Анфалова Т.В., Рубановская Н.А. и др. Медико-генетическая характеристика удэгейцев Приморского края // Генетика. 1982. Т. 18. № 9. С. 1550–1553.
- Кривоногов В.П. Этнические процессы у малочисленных народов Средней Сибири. Красноярск: Изд-во КГПУ, 1998. 320 с.
- Кучер А.Н., Максимова Н.Р., Ноговицина А.Н., Сухомясова А.Л. Генетико-демографическое описание сельского населения Усть-Алданского улуса Республики Саха (Якутия): национальный и половозрастной состав, витальные статистики, фамильная структура // Генетика. 2004а. Т. 40. № 5. С. 677–684.
- Кучер А.Н., Максимова Н.Р., Ноговицина А.Н., Сухомясова А.Л. Генетико-демографическое описание сельского населения Усть-Алданского улуса Республики Саха (Якутия): миграция и структура браков // Генетика. 2004б. Т. 40. № 5. С. 685–690.
- Кучер А.Н., Пузырев В.П., Санчат Н.О., Эрдынеева Л.С. Генетико-демографическая характеристика сельского населения Республики Тува: национальный, родоплеменной, половозрастной состав // Генетика. 1999а. Т. 35. № 5. С. 688–694.
- Кучер А.Н., Пузырев В.П., Санчат Н.О., Эрдынеева Л.С. Генетико-демографическая характеристика сельского населения Республики Тува: репродуктивные показатели, структура индексов Кроу // Генетика. 1999б. Т. 35. № 6. С. 811–817.
- Кучер А.Н., Тадинова В.Н., Пузырев В.П. Генетико-демографическая характеристика сельских популяций Республики Алтай: динамика брачной структуры // Генетика. 2005а. Т. 41. № 2. С. 261–268.
- Кучер А.Н., Тадинова В.Н., Пузырев В.П. Генетико-демографическая характеристика сельских популяций Республики Алтай: половозрастной состав, фамильная и родовая структура // Генетика. 2005б. Т. 41. № 2. С. 254–260.
- Ларькин В.Г. Некоторые данные о родовом составе удэгейцев // Краткие сообщения Института этнографии АН СССР. 1957. Вып. 27. С. 35.
- Лемза С.В. Генетико-демографическая структура и взаимосвязь генетического полиморфизма с изменчивостью количественных признаков в популяции северных хантов: Автореф. дис. ...

- канд. биол. наук. М.: Ин-т мед генетики АМН СССР, 1986. 28 с.
- Ли Ч. Введение в популяционную генетику. М.: Мир, 1978. 555 с.
- Малярчук Б.А., Соловенчук Л.Л. Отрицательная связь между изменчивостью ядерного и мито-хондриального геномов в популяциях арктических монголоидов Северо-Восточной Азии // Генетика. 1997. Т. 33. № 4. С. 532–538.
- Наследственные болезни в популяциях человека / Под ред. Е.К. Гинтера. М.: Медицина, 2002. 304 с.
- Народы Сибири / Под ред. М.Г. Левина, Л.П. Потапова. М.: Изд-во АН СССР, 1956. 1083 с.
- Ненцы, http://www.narodru.ru/peoples1251.html
- Осипова Л.П. Полиморфизм аллотипов иммуноглобулинов (система Gm) в антропологических изолятах Северной Сибири: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск: ИЦиГ СО АН СССР, 1987. 16 с.
- Осипова Л.П. Генетические маркеры иммуноглобулинов (система Gm) для оценки процессов миграции и метисации в популяциях человека в Северной Сибири // Сиб. экол. журнал. 1994. № 2. С. 129–140.
- Осипова Л.П., Кашинская Ю.О., Посух О.Л. и др. Генетико-демографический анализ популяции южных алтайцев пос. Мендур-Соккон (Республика Алтай) // Генетика. 1997. Т. 33. № 11. С. 1559–1564.
- Осипова Л.П., Посух О.Л., Ивакин Е.А. и др. Генофонд коренных жителей Самбургской тундры // Генетика. 1996. Т. 32. № 6. С. 830–836.
- Осипова Л.П., Табиханова Л.Э., Чуркина Т.В. Динамика генетико-демографических процессов в популяциях коренного населения Шурышкарского района ЯНАО // Коренное население Шурышкарского района Ямало-Ненецкого автономного округа: демографические, генетические и медицинские аспекты / Отв. ред. Л.П. Осипова. Новосибирск: ИПП «Арт-Авеню», 2005. С. 9–45.
- Патканов С.К. Статистические данные, показывающие племенной состав населения Сибири, язык и роды инородцев. Спб., 1912. Т. III. С. 710–711.
- Пелих Г.И. Происхождение селькупов / Ред. Л.П. Потапов. Томск: Изд-во ТГУ, 1972. 424 с.
- Посух О.Л. Генетико-демографическое изучение популяций эвенов и юкагиров Якутии // Популяционно-генетическое изучение северных народностей / Отв. ред. В.К. Шумный, С.Н. Родин. Новосибирск: ИЦиГ СО РАН, 1992. С. 41–65.
- Посух О.Л., Вибе В.П., Сукерник Р.И. Генетическое и экологическое изучение коренных жителей Северо-Востока Сибири. Сообщение III.

- Демографическая структура трех современных популяций эвенов Якутии // Генетика. 1990а. Т. 26. № 9. С. 1628–1636.
- Посух О.Л., Вибе В.П., Сукерник Р.И. и др. Генетическое и экологическое изучение коренных жителей Северо-Востока Сибири. Сообщение IV. Генофонд и генетическая структура трех современных популяций эвенов Якутии // Генетика. 1990б. Т. 26. № 9. С. 1637–1647.
- Посух О.Л., Осипова Л.П., Крюков Ю.А., Ивакин Е.А. Генетико-демографический анализ популяции коренных жителей Самбургской тундры // Генетика. 1996. Т. 32. № 6. С. 822–829.
- Потапов В.П. Очерк народного быта тувинцев. М.: Наука, 1969. 402 с.
- Пузырев В.П. Народности Севера: генетические аспекты здоровья (к концепции развития). Томск, 1988. 27 с.
- Пузырев В.П. Генетико-демографические события и экологическое напряжение в народонаселении Сибири // Сиб. экол. журнал. 1994. Т. 1. № 2. С. 101–112.
- Пузырев В.П., Абанина Т.А., Назаренко Л.П. и др. Медико-генетическое исследование хантыйского населения сельского Совета Овгорт Ямало-Ненецкого автономного округа // Генетика. 1985. Т. 21. № 2. С. 332–337.
- Пузырев В.П., Абанина Т.А., Назаренко Л.П. и др. Комплексное медико-генетическое изучение населения Западной Сибири. І. Постановка проблемы. Цели и задачи исследования. Популяционно-генетическая характеристика северных хантов // Генетика. 1987. Т. 23. № 2. С. 355–363.
- Пузырев В.П., Эрдынеева Л.С., Кучер А.Н., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование населения Тувы. Томск: STT, 1999. 255 с.
- Рычков Ю.Г. Генетика демографических процессов в народонаселении // Вопр. антропологии. 1982. Вып. 70. С. 3–12.
- Рычков Ю.Г. Геохронология исторических событий // Вопр. антропологии. 1986. Вып. 77. С. 3–18.
- Рычков Ю.Г., Перевозчиков И.В., Шереметьева В.А. и др. К популяционной генетике коренного населения Сибири. Восточные Саяны // Вопр. антропологии. 1969. Вып. 31. С. 3–32.
- Рычков Ю.Г., Таусик Н.Е., Таусик Т.Н. и др. Генетика и антропология популяций таежных охотников-оленеводов Сибири (эвенки Средней Сибири). Сообщение І. Родовая структура, субизоляты и инбридинг в эвенкийской популяции // Вопр. антропологии. 1974а. Вып. 47. С. 3–26.

- Рычков Ю.Г., Таусик Н.Е., Таусик Т.Н. и др. Генетика и антропология популяций таежных охотников-оленеводов Сибири (эвенки Средней Сибири). Сообщение ІІ. Эффективный размер, временная и пространственная структура популяции и интенсивность миграции генов // Вопр. антропологии. 1974б. Вып. 48. С. 3–17.
- Рычков Ю.Г., Шереметьева В.А. Популяционная генетика алеутов Командорских островов (в связи с проблемами истории народов и адаптации населения древней Берингии). Сообщение I // Вопр. антропологии. 1972а. Вып. 40. С. 45–69.
- Рычков Ю.Г., Шереметьева В.А. Популяционная генетика алеутов Командорских островов (в связи с проблемами истории народов и адаптации населения древней Берингии). Сообщение II. Командорский масштаб для изучения генетической дифференциации на севере Тихоокеанского бассейна // Вопр. антропологии. 19726. Вып. 41 С. 3–18.
- Рычков Ю.Г., Шереметьева В.А. Популяционная генетика народов Севера Тихоокеанского бассейна в связи с проблемами истории и адаптации населения. III. Популяции азиатских эскимосов и чукчей побережья Берингова моря // Вопр. антропологии. 1972в. Вып. 42. С. 3–30.
- Рычков Ю.Г., Шереметьева В.А. Факторы генетической дифференциации популяционной системы коренного населения Северной Азии. Сообщение ІІ. Структура генной миграции в Сибири и адаптивная ценность АВО в Северной Азии // Генетика. 1974. Т. 10. № 8. С. 147–159.
- Рычков Ю.Г., Ящук Е.В. Генетика и этногенез // Вопр. антропологии. 1980. Вып. 64. С. 23–39.
- Рычков Ю.Г., Ящук Е.В. Генетика и этногенез. Историческая упорядоченность генетической дифференциации популяций человека (модель и реальность) // Вопр. антропологии. 1985. Вып. 75. С. 97–116.
- Санчат Н.О. Популяционно-генетическое изучение народонаселения Республики Тува: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск: ТНЦ СО РАМН, 1998. 24 с.
- Сердобов Н.А. История формирования тувинской нации. Кызыл: Тув. кн. изд-во, 1971. 482 с.
- Скобелев С.Г., 2001. www.kyrgyz.ru/?page=271
- Соколова З.П. О происхождении обско-угорских имен и фамилий // Личные имена в прошлом, настоящем и будущем. М.: Наука, 1970. С. 268.
- Соловенчук Л.Л. Корреляция генетических и демографических различий между популяциями коренного населения Северо-Востока СССР // Генетика. 1989. Т. 24. № 4. С. 744–751.
- Соловенчук Л.Л., Глушенко А.Н. Генетическая

- структура популяций коренных жителей Северо-Востока СССР. Сообщение V. Эвены Чукот-ки // Генетика. 1985а. Т. 21. № 9. С. 1557–1565.
- Соловенчук Л.Л., Гельфгат Е.Л., Глушенко А.Н. Генетическая структура популяций коренных жителей Северо-Востока СССР. Сообщение IV. Коряки Камчатки // Генетика. 1985б. Т. 21. № 8. С. 1387–1397.
- Спицын В.А., Агапова Р.К., Спицына Н.Х. Эффекты максимально возможного потенциального отбора в мировой популяции. Новые данные о структуре отбора в CIS нациях // Генетика. 1994. Т. 30. № 1. С. 115–118.
- Спицын В.А., Казаченко Б.Н., Шебан Г.В. Генная дифференциация коренного населения Северной Азии: степень генного разнообразия на различных уровнях иерархической структуры // Популяционно-генетические исследования народов Южного Урала. Уфа, 1981. С. 72–82.
- Сукерник Р.И., Вибе В.П., Карафет Т.М. и др. Генетическое и экологическое изучение коренных жителей Северо-Востока Сибири. Сообщение ІІ. Полиморфные системы крови, аллотипы иммуноглобулинов и другие генетические маркеры у азиатских эскимосов. Генетическая структура эскимосов Берингова моря // Генетика. 1986а. Т. 22. № 9. С. 2369–2380.
- Сукерник Р.И., Осипова Л.П., Карафет Т.М. и др. Генетическое и экологическое изучение коренных жителей Северо-Востока Сибири. Сообщение І. Gm-гаплотипы и их частоты в десяти чукотских популяциях. Генетическая структура оленных чукчей // Генетика. 1986б. Т. 22. № 9. С. 2361–2368.
- Тарская Л.А., Ельчинова Г.И., Варзарь А.М., Шаброва Е.В. Генетико-демографическая характеристика якутов: параметры репродукции // Генетика. 2002. Т. 38. № 7. С. 985–991.
- Тимаков В.В., Курбатова О.Л. Значения индексов потенциального отбора для населения СССР // Генетика. 1991. Т. 27. № 5. С. 928–937.
- Туголуков В.А. Эвены // Этническая история народов Севера / Под. ред. И.С. Гурвича. М.: Наука, 1982. С. 155–167.
- Шереметьева В.А., Горшков В.А. Коряки Камчатки. Генетическая дифференциация популяции // Генетика. 1981. Т. 17. № 7. С. 1309–1312.
- Шереметьева В.А., Горшков В.А. Коряки Камчатки. Пространственная структура. Эффективный размер и миграции генов в популяции // Генетика. 1982. Т. 18. № 8. С. 1363–1370.
- Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. The Genetics of Human Populations. San Francisco: W.F. Freeman Co., 1971. 962 p.
- Crow J.F. Some possibilities for measuring selection intensities in man // Hum. Biol. 1958. V. 30. № 1. P. 1–13.

- Crow J.P., Mange A.P. Measurement of inbreeding from the frequency of marriages between persons of the same surname // Eug. Quarterly. 1965. V. 12. № 4. P. 199–203.
- Current Developments in Anthropological Genetics. Vol. 1. Theory and Methods / Ed. J.H. Mielke, M.H. Crawford. New-York; London: Plenum Press, 1980. 436 p.
- Jacquard A. Inbreeding: one word, several meanings // Theor. Population Biol. 1975. V. 7. № 3. P. 338–363.
- Johnston F.E., Kesinger K.M. Fertility and mortality differentials and their implications for microevolutionary change among the Cashinahua // Hum. Biol. 1971. V. 43. № 3. P. 356–364.
- Jorde L.B. The genetic structure of subdivided human populations: a review // Current Developments in Anthropological Genetics / Eds J.H. Mielke, M.H. Crawford. N.Y.: Plenum Press, 1980. V. 1. P. 135–208.
- Kimura M., Weiss G.H. A stepping-stone model of population structure and the decrease of genetic correlation with distance // Genetics. 1964. V. 49. № 4. P. 561–576.
- Kimura M., Ohta T. Theoretical Aspects of Population Genetics. Princeton (N.J.): Princeton Univ. Press, 1971. 219 p.
- Kurbatova O.L., Pobedonostseva E.Yu., Privalova V.A. Strategies of adaptation: interpopulation selection differentials // J. Physiol. Anthropol. Appl. Human Sci. 2005. V. 24. № 4. P. 363–365.
- Lasker G.W. A coefficient of relationship by isonymy: a method for estimating the genetic relationship between populations // Hum. Biol. 1977. V. 49. № 3. P. 489–493.
- Lasker G.W. Surnames in the study of human biology // Amer. Anthropol. 1980. V. 82. № 3. P. 525–538.
- Lasker G.W., Kaplan B.A. Surnames and genetic structure: repetition of the same pairs of names

- of married couples, a measure of subdivision of the population // Hum Biol. 1985. V. 57. № 3. P. 431–440.
- Madrigal L., Relethford J.H., Crawford M.H. Heritability and anthropometric influence on human fertility // Am. J. Hum. Biol. 2003. V. 15. № 1. P. 16–22.
- Nei M., Chakravarti A., Tateno Y. Mean and F_{ST} in a finite number of incompletely isolated populations // Theor. Pop. Biol. 1977. V. 11. № 3. P. 291–306.
- Pettay J.E., Kruuk L.E., Jokela J., Lummaa V. Heritability and genetic constraints of life-history trait evolution in preindustrial humans // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. V. 102. № 8. P. 2838–2843.
- Reid R.M. Inbreeding in human populations // Methods and Theories of Anthropological Genetics / Ed. M.H. Crawford, P.H. Workman. Albuquerque: University of New Mexico Press, 1973. P. 83–116.
- Sukernik R.I., Lemza S.V., Karaphet T.M., Osipova L.P. Reindeer Chukchi and Siberian Eskimos: studies on blood groups, serum proteins, and red cell enzymes with regard to genetic heterogeneity // Amer. J. Phys. Anthropol. 1981. V. 55. P. 121–128.
- Ward R.H., Neel J.V. Gene frequencies and microdifferentiation among the Makiritare Indians. IV. A comparison of a genetic network with ethnohistory and migration matrices; a new index of genetic isolation // Am. J. Hum. Genet. 1970. V. 22. № 5. P. 538–561.
- Wright S. The genetic structure of populations // Ann. Eugen. 1951. V. 15. P. 323–354.
- Wright S. The interpretation of population structure by F-statistics with special regard to systems of mating // Evolution. 1965. V. 19. P. 395–420.
- Wright S. The theory of gene frequencies // Evolution and the Genetics of Populations. V. 2. Chicago: University of Chicago Press, 1969.

GENETIC DEMOGRAPHY STRUCTURE OF ABORIGINE SIBERIAN POPULATIONS IN CONNECTION WITH PROBLEMS OF MICROEVOLUTION

T.V. Goltsova^{1, 2}, L.P. Osipova¹

 ¹ Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Science, Novosibirsk, Russia, e-mail: ibch@soramn.ru, ludos@bionet.nsc.ru,
 ² Scientific Research Institute, Biochemistry of Russian Academy of Medical Science, Novosibirsk, Russia, e-mail: ibch@soramn.ru

Summary

The basic characteristics of the Siberian populations are considered: dynamics population, age, changes of territory and subpopulation structure, interethnic marriages, the effective population size, migration, an inbreeding estimation on family trees, isonymy and to migration models, Crow index, connection of heterozygosity with a reproduction. It is shown, that the most part of the Siberian populations from the moment of their formation is characterized by a relative youth (100–400 years), relative variability of territorial subdivision, the small effective size of the subpopulations, traditional marriages with the neighbour ethnic groops. Transition most of nomadic peoples into settled way of life has led to their assimilation by each other and by the newcoming population, first of all, small Siberian populations (Entsy, Tofalars, Yukaghirs, Kets, Asian Eskimos, etc.). It is shown, that the given process proceeds non-uniformly in space and in time. The greatest safety characterizes now Tuvinians, Yakuts, Northern Khants and some others. The index of potential natural selection tends to decrease in time due to sharp decrease in prereproductive mortality and expansion of the family size control. Some problems of microevolution factors interpretation are considered from the genetic demography point of view.

ГОРОДСКИЕ ПОПУЛЯЦИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДЕМОГРАФИИ (МИГРАЦИЯ, ПОДРАЗДЕЛЕННОСТЬ, АУТБРИДИНГ)

О.Л. Курбатова, Е.Ю. Победоносцева

Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия, e-mail: kurbatova@vigg.ru

Рассмотрено своеобразие городского населения как объекта популяционно-генетического исследования. Описаны методы генетической демографии, позволяющие оценить важнейшие параметры популяционной структуры городов на основе статистических данных и архивных материалов. На основе проводимого авторами многолетнего изучения московской популяции с привлечением литературных данных по другим городам России и ближнего зарубежья проанализирована динамика параметров миграции, брачной структуры и территориальной неоднородности расселения. Представлена модель генетико-демографических процессов в мегаполисе - новом аутбредном типе популяционной структуры, превращающемся в центр панмиксии различных этнотерриториальных групп населения. Ведущим фактором популяционной динамики, приводящим к нестабильности генофонда мегаполиса, является центростремительная миграция, увеличивающая его внутрипопуляционное генетическое разнообразие. Дан прогноз динамики частот некоторых генетических маркеров, в том числе генов наследственных заболеваний, в городской популяции под воздействием миграции. Сформулированные в статье представления о сложности и динамичности популяционной структуры городов могут представить интерес не только для фундаментальной науки, но и для специалистов в области медицинской генетики, профилактической и судебной медицины.

Введение

Городские популяции являются «неудобным» объектом для популяционной генетики, иногда даже высказывается мнение, что сам термин «популяция» неприменим к городскому населению. В то же время развернутое определение популяции, данное в знаменитой книге Н.В. Тимофеева-Ресовского, Н.Н. Воронцова и А.В. Яблокова (1969), не содержит таких ограничений, которые отказывали бы городам в праве называться популяциями.

Каковы же отличительные особенности городов? Представители разных наук, вне всякого сомнения, по-разному ответят на этот вопрос. Согласно определению «Демографического энциклопедического словаря» (1985), город — населенный пункт, обладающий значительной (критерии устанавливаются законодательством государства) численностью населения, занятого главным образом вне сельского хозяйства. С точки зрения эколога, город — это специфическая экологическая ниша, в которой достигается высочайшая

концентрация населения, хозяйственной деятельности, торговли, власти и идеологической жизни, что обусловливает и высокую профессиональную дифференциацию жителей (Алексеев, 1993). Медики отметят дестабилизацию эпидемиологической обстановки, связанную с высокой плотностью населения, стрессом, гиподинамией и загрязнением окружающей среды, а также особый - усредненный тип питания, основанный на пищевой индустрии и отличающийся более калорийной, богатой белками и разнообразной (в том числе и «экзотической») пищей. С точки зрения психолога, в городах происходит модификация пространственного восприятия окружающей и психологических стереотипов (замкнутое пространство); расширение кругозора, увеличение интенсивности общения, усложнение психологической сферы, связанное с необходимостью дисциплины и подчинения. Антропологи отмечают особенности конституциональных типов городского населения и большую выраженность процессов акселерации (Алексеева, 1998).

Генетиков смущает, помимо огромного размера и подчас пестрого этнического состава, нестабильность городских популяций, проистекающая из-за большой интенсивности миграционных процессов и неблагополучия процессов естественного воспроизводства населения. Эти особенности очень удачно сформулированы в книге одного из основоположников экологии человека В.П. Алексеева (1993) в виде образного выражения: «Городская популяция — проточный пруд, вода в котором постоянно меняется, но очертания берегов сохраняются надолго».

Но как бы то ни было, большая часть человечества в настоящее время проживает в городах, например, в России по данным последней переписи (Итоги Всероссийской переписи населения 2002 г., 2005) - 73 % (более 106 млн чел.), в 13 городах-«миллионниках» проживает почти пятая часть населения страны. Возрастает необходимость создания баз данных по генетической структуре населения городов с использованием как классических, так и ДНК-маркеров в практических целях – для медицинской генетики и профилактической и судебной медицины (Животовский, Хуснутдинова, 2003). Однако, если лабораторные методы одинаковы для популяций всех типов, то методы анализа популяционной структуры должны иметь свою специфику. Это предмет отдельной области популяционной генетики демографической генетики (Рычков, 1979, 1985) или, как чаще ее называют в англоязычной литературе, генетической демографии (Cavalli-Sforza, Bodmer, 1971).

В то время как для «маркерной» популяционной генетики основной параметр – частота гена, для демографической генетики – это половозрастная, этническая и брачная структуры населения, показатели миграции, витальные статистики. Для человеческих популяций имеется большое число письменных источников, по которым можно рассчитать эти параметры (данные демографической статистики, материалы ЗАГС о браках, родившихся, умерших; медицинская документация родильных домов, больниц; для более ранних этапов - разнообразные архивы, церковно-приходские книги). И конечно, нужную информацию можно собирать путем анкетирования или личного опроса.

Большую сложность при изучении город-

ских популяций представляет специфика проявления всех основных факторов популяционной динамики: миграции, естественного отбора, мутационного процесса и генного дрейфа. Первые три фактора видоизменились как в количественном, так и в качественном выражении, а генный дрейф, столь эффективный на протяжении большей части истории человечества, практически потерял значение в силу огромного объема популяций (Алтухов, 2003). Поэтому модели и методы, разработанные для изучения изолятов и «малых народов», мало пригодны для мегаполисов.

Актуальность генетико-демографического изучения современного городского населения обусловлена тем, что без учета особенностей его сложной популяционной структуры невозможно даже грамотное формирование выборки для исследования методами «маркерной» генетики. Кроме того, лишь демографическая генетика дает исследователю инструмент прогнозирования динамики генофондов.

Исторически демографическая генетика городского населения получила большее развитие в СССР, чем за рубежом. Исследования в этом направлении были начаты одним из авторов этой статьи в конце 1960-х гг. на кафедре антропологии МГУ под руководством проф. Ю.Г. Рычкова и затем продолжены в ИОГен РАН. В результате многолетнего изучения московской популяции создана модель генетико-демографического процесса в мегаполисе (Курбатова, 1975, 1977; Курбатова и др., 1984, 1997; Курбатова, Победоносцева 1988а, б. 1992, 2004; Победоносцева и др., 1998; Свежинский и др., 1999; Kurbatova, Pobedonostseva, 1991, 1992). Была защищена первая в стране диссертация по этой теме (Курбатова, 1977). В процессе работы приходилось приспосабливать и модифицировать традиционные методы демографической генетики, разрабатывать новые подходы. Параллельно начиная с 1970-х гг. школой А.А. Ревазова и Е.К. Гинтера в рамках комплексных медико-генетических программ МГНЦ РАМН проводились генетикодемографические исследования во многих регионах прежнего СССР, где наряду с сельским населением отдельных областей были изучены и некоторые города. К настоящему

времени многие города стали объектами специальных исследований методами генетической демографии: Ангарск, Томск и города Томской области, Курск и Белгород, города Украины, Алма-Ата, Ашхабад. Разные авторы, естественно, используют в своих исследованиях разные методы, что затрудняет сравнительный анализ полученных данных.

Цель данной статьи – продемонстрировать возможности методов демографической генетики в плане изучения городских популяций. Динамика генофондов городского населения складывается под воздействием целого ряда этнодемографических и социально-экологических факторов. В представленных разделах будут рассмотрены три аспекта, три фактора: миграция, подразделенность и аутбридинг.

Влияние миграции на генофонды городских популяций

Теоретические предпосылки

В популяционной генетике миграция рассматривается как один из основных факторов популяционной динамики, изменяющих уровень генетического разнообразия популяций (Ли, 1978; Cavalli-Sforza, Bodmer, 1971). Следует сразу отметить, что трактовка генетических последствий миграции кардинальным образом зависит от уровня рассматриваемой популяционной структуры — влияние миграции на межпопуляционное и внутрипопуляционное разнообразие противоположно.

Наиболее известная модель популяционной структуры – «островная» – представляет собой совокупность частично изолированных популяций, обменивающихся мигрантами (модель «изоляты»). Такая популяционная структура была характерна для большей части истории человечества, а к настоящему времени в явном виде сохранилась на малозаселенных и труднодоступных территориях условиях географической изоляции (островные популяции, горные аулы, малочисленные народы). В неявном виде подразделенность существует и в современных городских популяциях при наличии социальных барьеров (например, если отдельные городские кварталы населены преимущест-

венно представителями одной этнической или религиозной группы). В такой системе степень генетических различий между субпопуляциями обратно пропорциональна размеру субпопуляций (N) и интенсивности миграций (т) между ними (Ли, 1978). Аналогичным образом связан с этими демографическими параметрами и коэффициент инбридинга. Таким образом, увеличение интенсивности миграций между субпопуляциями, с одной стороны, уменьшает уровень межпопуляционного разнообразия, а с другой – уменьшает инбридинг и уровень генетического груза в популяции в целом (за счет снижения частоты аутосомнорецессивных патологий).

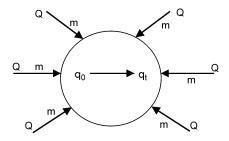
При изучении городских популяций нас чаще интересует судьба отдельной популяции, в которую направлен поток мигрантов с обширных территорий (модель «мегаполис») (рис. 1). В этом случае миграция увеличивает не только численность, но и наследственное разнообразие популяции. Изменение генофонда за поколение зависит от интенсивности миграции и качественного состава мигрантов. Генетический эффект тем значительнее, чем больше доля мигрантов и чем больше различия между ними и коренными жителями (в частности, чем разнообразнее этнический состав и больше географическое расстояние от места рождения мигрантов до населенного пункта, в который они прибыли).

Согласно теории, динамика частоты гена в поколениях выглядит следующим образом (Ли, 1978):

$$q_t = (1-m)^t (q_0 - Q) + Q,$$
 (1)

где q_t — частота гена через t поколений. q_0 — исходная частота гена в популяции, Q — частота гена у мигрантов, m — доля мигрантов в популяции.

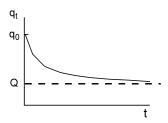
В конечном счете при любых соотношениях q_0 и Q в неограниченно долгой чреде поколений $q_t \to Q$, т. е. генофонд коренного населения будет полностью замещен генофондом мигрантов, причем скорость процесса тем выше, чем больше интенсивность миграции (рис. 2). Этой закономерности подчиняются не только гены «нормальной» изменчивости, но и гены, ответственные за возникновение наследственной патологии. Так, если



поток генов:

$$q_t = (1 - m)^t (q_0 - Q) + Q$$

Если $Q < q_0$, частота гена снижается:



Если Q > q₀, частота гена растет:

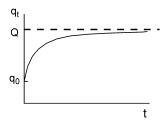


Рис. 1. Генетические последствия миграции. Модель «мегаполис».

частота какого-либо гена у мигрантов выше, чем у аборигенов ($Q > q_0$), то его частота в популяции будет постепенно возрастать; при обратном соотношении ($Q < q_0$) — падать до уровня, характерного для мигрантов.

Для прогнозирования динамики частот сцепленных с полом и митохондриальных локусов следует учитывать возможные гендерные различия в параметрах миграции. Для митохондриальных генов значение коэффициента *т* в формуле (1) соответствует только женской миграции; для генов, находящихся в Y-хромосоме, — только мужской, а для X-сцепленных генов формула (1) приобретает следующий вид:

$$q_t = [1 - (2/3 \times m_{\odot} + 1/3 \times m_{\odot})]^t (q_0 - Q) + Q,$$
 (1a)

где m_{\circlearrowleft} — коэффициент женской миграции, m_{\circlearrowleft} — коэффициент мужской миграции.

Таким образом, в том случае, если параметр *т* для мужчин больше, чем для женщин, то наибольший темп замены будет характерен для Y-хромосомных генов, а далее темп изменений будет убывать в следующем порядке: аутосомные; сцепленные с X-хромосомой; митохондриальные локусы. Кроме того, скорость изменения частот генов, локализованных в Y-хромосоме, будет выше, чем митохондриальных генов, при условии, что мужская миграция отличается большей дальностью и более пестрым этническим составом мигрантов (в этом случае увеличивается разность между Q и q₀).

В принципе к современным городским популяциям применимы обе представленные модели. С одной стороны, город можно рассматривать как открытую генетическую систему, внутрипопуляционное разнообразие которой увеличивается за счет потока генов мигрантов (модель «мегаполис»). С другой стороны, практически любую городскую популяцию можно рассматривать как закрытую систему, подразделенную на ряд субпопуляций, в качестве которых выступают различные этнические или социальные группы населения (модель «изоляты»). Малые изолированные группы внутри этой системы могут накапливать значительный уровень инбридинга. Миграция между группа-

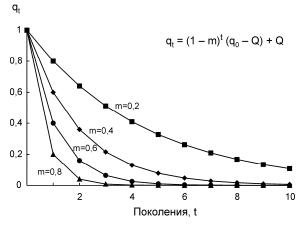


Рис. 2. Темп замены исходного генофонда популяции.

 q_t — частота гена через t поколений, q_0 — исходная частота гена в популяции, Q — частота генов у мигрантов. График построен в предположении максимальных генетических различий между мигрантами и коренным населением (Q=0, q_0 = 1).

ми в виде смешанных браков уменьшает генетические различия между ними.

Коэффициент миграции может быть рассчитан на основе данных демографической статистики несколькими способами: 1) как доля неместных уроженцев в общей структуре населения по данным переписи; 2) как число прибывших за определенный год, умноженное на 25 (длина поколения) и деленное на среднегодовую численность населения за рассматриваемый период; 3) как доля мигрантов (неместных уроженцев) среди вступающих в брак; 4) как доля неместных уроженцев среди отцов и матерей, чьи дети родились в данном населенном пункте. Последний способ расчета наиболее качественно отражает генетический вклад мигрантов в популяцию, поскольку первые три способа опираются на сведения обо всех мигрантах, зарегистрированных в переписях или ежегодных демографических сводках, в том числе и о тех, кто не внес репродуктивный вклад в принимающую их популяцию.

Генетико-демографические аспекты миграционных процессов в городах России и Украины

Давление миграции является преобладающим фактором популяционной динамики городского населения. Для Москвы на протяжении всей ее многовековой истории миграционные процессы были основным источником роста численности населения и главным фактором увеличения его генетического разнообразия. Особенно быстрыми темпами население Москвы росло со второй половины XIX в. Приток мигрантов резко усилился после крестьянской реформы 1861 г. и достиг максимума в годы первой мировой войны. Согласно данным переписей, в этот период уроженцами города являлись лишь 23 % мужчин и 33 % женщин. Коэффициенты миграции, рассчитанные на основе данных церковно-приходских книг как доля неместных уроженцев среди вступающих в брак, на рубеже XIX и XX вв. были чрезвычайно высокими: 0.7 < m < 0.8 (Свежинский, Курбатова, 1999). В то же время дальность перемещения мигрантов была невелика (в среднем 230 км) - наибольший вклад в генофонд москвичей вносили уроженцы самой Москвы, Московской губернии и близлежащих Нечерноземных губерний. Более или менее заметное влияние оказывала миграция из Черноземья, Поволжья, украинских, белорусских и северо-западных губерний. Вклад мигрантов из других регионов был совсем незначительным (менее 1 %). Такие особенности миграционных потоков обусловили абсолютное преобладание славянского компонента (96 %) в составе московского населения конца XIX в.

В 1955 г. среди вступающих в брак в Москве неместные уроженцы составили 76 %, т. е. коэффициент миграции составил ту же величину, что и на рубеже XIX и XX вв. (табл. 1), однако средняя дальность перемещения мигранта увеличилась до 562 км. В 1980 г. коэффициент брачной миграции упал до 0,4, а дальность миграции возросла почти вдвое - до 1076 км, при этом увеличился вклад мигрантов из южных и восточных регионов СССР (Курбатова и др., 1984). В начале 1990-х гг. по официальным данным миграционный прирост впервые за весь послевоенный период стал отрицательным. В последующие годы сальдо миграций стало вновь положительным, но по сравнению с предшествующим десятилетием прирост стал значительно меньше (примерно 60 тыс. чел. ежегодно). Есть основания полагать, что учет прибывших в Москву страдает неполнотой - по экспертным оценкам число нелегальных (незарегистрированных) мигрантов в столице составляет до 1,5 млн чел. (Миграционная ситуация в Москве..., 1997). В связи с этим данные по брачной миграции хотя и требуют трудоемкого сбора и анализа, все же представляются более информативными в генетическом плане. Для вступающих в брак в 1994–1995 гг. коэффициент миграции составил 0,38 (т. е. он практически не снизился по сравнению с 1980-ми годами), при этом доля мигрантов у мужчин -40 %, – несколько больше, чем у женщин – 36 % (Курбатова и др., 1997). В 1990-е гг. заметно изменились пространственногеографи-ческие параметры миграции - в потоке мигрантов уменьшилась доля уроженцев всех регионов России (за исключением Северо-Кавказского, Уральского и Северо-Западного, а также Московской обл.) и возросла доля выходцев из республик прежне-

 Таблица 1

 Динамика коэффициентов брачной миграции в некоторых городах России и Украины

	Временной интервал					
Город (источник данных)	1865– 1873	1892– 1918	1955– 1960	1967– 1985	1985– 1990	1990– 2000
Москва ^{1, 2}		0,76-0,78	0,76	0,40		0,38
Курск ^{3, 4}	0,19	0,34	0,72	0,68	0,54	0,47
Города Курской обл. ³	0,14	0,26		0,74		0,62
Tomck ⁵				0,78	0,63	
Города Томской обл. 6				0,75		
Кострома ⁷					0,54	
Города Костромской обл. 7					0,51	
Белгород ⁸			0,83		0,68	0,58
Харьков ⁸			0,74		0,58	0,50
Донецк ⁹			0,72		0,55	0,37
Полтава 10			0,71		0,64	0,41
Луганск ¹²			0,69	0,54	0,47	0,36

Примечание. ¹ Курбатова и др.,1997; ² Свежинский, Курбатова, 1999; ³ Васильева, 2002; ⁴ Иванов и др., 1996; ⁵ Салюкова и др., 1997; ⁶ Салюкова, 1993; ⁷ Петрин, 1992; ⁸ Атраментова, Филипцова, 2005а; ⁹ Атраментова и др., 2000; ¹⁰ Атраментова, Филипцова, 1999.

го СССР (за исключением Беларуси). Особенно резко возрос вклад в генофонд московской популяции уроженцев Закавказья: по сравнению с 1980 г. – в 3 с лишним раза, с 1955 г. – почти в 15 раз. Средняя дальность миграции увеличилась до 1175 км (Победоносцева и др., 1998). Миграционные процессы имеют ярко выраженные гендерные особенности: среди мигрантов из некоторых регионов наблюдается неравное соотношение полов – из Московской области прибывает больше женщин, а из Закавказья, Средней Азии и с Северного Кавказа – мужчин (Победоносцева и др., 1998; Свежинский и др., 1999), поэтому мужская миграция отличается не только большей интенсивностью, но и большей дальностью.

Согласно «Итогам Всероссийской переписи населения 2002 г.» (Т. 10, 2005), лица, родившиеся не в Москве, составляют примерно 47 % от всех жителей столицы, что соответствует коэффициенту миграции

m=0,47 (расчет по первому из указанных выше способов). Таким образом, в начале XXI в. интенсивность миграционного потока в столицу возросла по сравнению с 1990-ми гг. К сожалению, исключение графы «национальность» из паспортных данных с конца 1990-х гг. не позволяет анализировать этнический состав мигрантов на основе данных текущей демографической статистики и материалов $3A\Gamma C$.

Динамика коэффициентов миграции по другим городам России и Украины демонстрирует единую с Москвой тенденцию (табл. 1): вплоть до 60-х гг. XX в. отмечаются чрезвычайно высокие коэффициенты миграции (0,7 < m < 0,8), соответствующие этапу стихийного неограниченного роста городских популяций; затем коэффициенты миграции снижаются до 0,4–0,5, что отражает введение мер по регулированию численности городского населения и экономиче-

ский кризис городов. При таких масштабах миграции генофонд популяции практически полностью обновляется за несколько поколений: при m = 0.8 - 3a 3; при m = 0.4 - 3a 8 поколений (рис. 2). В каждом городе динамика генетической структуры будет зависеть от соотношения частот генов у коренного населения (q_0) и у мигрантов (Q), которое определяется этнотерриториальными параметрами миграции. Здесь следует учитывать, что при общей тенденции к увеличению дальности миграции каждый город имеет свою специфику миграционных связей, зависящую от размера города и его значения для территории. Москва по-прежнему является центром миграционного притяжения для всего населения бывшего СССР, а Курск (Васильева, 2002) или Кострома (Гинтер и др., 1992) – только для своей области. Зона миграционного притяжения Петербурга традиционно охватывает северо-западный и северный регионы страны (Юхнёва, 1984). Наибольшие миграционные расстояния (в среднем 3865 км) характерны для промышленных городов Сибири и Дальнего Востока (Курбатова, Победоносцева, 1992).

Наиболее адекватной моделью, учитывающей географические параметры миграции, является модель Малеко (Morton, 1977), предполагающая, что степень генетических различий между индивидуумами является функцией расстояния между местами их рождения (d): $\varphi_{(d)} = ae^{-bd}$, где e — основание натурального логарифма, a и b — параметры модели.

Примененный нами вариант этой модели основывается на расчете расстояний от Москвы мест рождения женихов и невест, вступающих в брак в столице; при этом предполагается, что они соответствуют расстояниям между местами рождения родителей и их будущих детей (расстояния «родительпотомок»). В таблице 2 приведены оценки следующих параметров: \overline{d} и s – среднее арифметическое и среднее квадратическое расстояния (в км) между местами рождения родителей и детей; $m_l = P (d_l > 4s)$ – доля «дальних» миграций; s' – среднее квадратическое расстояние для «ближних» миграций $(d_i < 4s)$; $k = P (s'/10 < d_i < 4s)$ – доля «ближ-

них» миграций; $m_e = \sqrt{m_l(m_l+2k)} -$ эффективная миграция; $b = \sqrt{2m_e} / s' -$ степень изоляции расстоянием.

Для московской популяции были рассчитаны параметры модели для нескольких временных когорт (Победоносцева и др., 1998; Свежинский, Курбатова, 1999) (табл. 2). На рубеже XIX и XX вв. средний радиус миграции (s) составлял 330 км, т. е. охватывал практически всю территорию современного Центрального района, а радиус московской популяции r = s'/10 = 28 км, что позволяет отнести к ней и часть территорий Московского и соседних с ним уездов. Параметр b, измеряющий степень изоляции расстоянием, равнялся 0,0016, а генетически эффективная миграция (m_e) составила примерно $^{1}/_{7}$ от общего коэффициента миграции т. К середине XX в. величины s и r увеличились более чем в 2 раза, к концу века – в 3 раза. Согласно модели, в настоящее время к московской популяции следует относить все население прилегающих к столице территорий в радиусе 81 км, что примерно соответствует размерам московской городской агломерации и радиусу «маятниковой» миграции. Доля «ближних» мигрантов в 1955 г. была практически такой же, как и в дореволюционный период, хотя диапазон территорий, отнесенных к «ближним», существенно расширился. Однако к концу века «ближняя» миграция уменьшилась вдвое; доля «дальних» мигрантов (расстояния от Москвы больше 4 тыс. км) была максимальной в брачной когорте 1980 г. Степень изоляции расстоянием в середине XX в. по сравнению с его началом уменьшилась вдвое, к концу века - втрое. Интересно отметить, что при этом величина m_e за 100 лет практически не изменилась, хотя в настоящее время она составляет уже 1/4 от величины m.

Параметры модели Малеко, рассчитанные для некоторых городов Украины (Атраментова и др., 2002а–в), в целом проявляют ту же временную тенденцию, что и в Москве (табл. 2), за исключением того, что в 1990-е гг. степень изоляции расстоянием в Донецке и Полтаве возросла по сравнению с 1980 гг.

Таблица 2 Основные параметры модели изоляции расстоянием Малеко в популяциях Москвы и некоторых городов Украины

329 0,1021 340 0,1019	0,0016 0,0016	0,77				
329 0,1021 340 0,1019		0,77				
329 0,1021 340 0,1019		0,77				
340 0,1019	0.0016					
	0,0010	0,74				
950 0,1109	0,0008	0,76				
200 0,1211	0,0006	0,40				
130 0,0932	0,0005	0,38				
Полтава ²						
256 0,1251	0,00122	0,71				
764 0,1180	0,00075	0,64				
232 0,0968	0,00098	0,41				
528 0,1329	0,00103	0,72				
936 0,1124	0,00077	0,55				
612 0,0981	0,00083	0,37				
X арьков 4						
0,1498	0,00123	0,74				
0,1338	0,00086	0,58				
628 0,1085	0,00081	0,50				
	950 0,1109 200 0,1211 130 0,0932 256 0,1251 764 0,1180 232 0,0968 528 0,1329 936 0,1124 612 0,0981 280 0,1498 944 0,1338	950 0,1109 0,0008 200 0,1211 0,0006 130 0,0932 0,0005 256 0,1251 0,00122 764 0,1180 0,00075 232 0,0968 0,00098 528 0,1329 0,00103 936 0,1124 0,00077 512 0,0981 0,00083 280 0,1498 0,00123 044 0,1338 0,00086				

^{*} По данным переписи 1897 г. о местах рождения жителей Москвы; 1 Свежинский, Курбатова, 1999; Победоносцева и др., 1998; 2 Атраментова и др., 20026; 3 Атраментова и др., 2002в; 4 Атраментова и др., 2002а.

Существенным ограничением рассмотренной выше модели является то, что она игнорирует этнический состав мигрантов, предполагая, что генетическая эффективность миграции зависит лишь от расстояния. Вместе с тем очевидно, что для Москвы дан-

ное положение было бы справедливо лишь в том случае, если бы поток мигрантов состоял преимущественно из русских. Так и было еще в XIX в., когда московская популяция пополнялась в основном за счет уроженцев коренных русских губерний. Однако в конце

ХХ в. среди прибывающих в Москву русские составляли лишь 70 %, армяне – 5 %, грузины и азербайджанцы – по 2 % (среди уроженцев города соответственно 95 %, 0,45 %, 0,17 % и 0,03 %). Особую миграционную привлекательность столица представляет не только для народов Закавказья и Северного Кавказа, но также и украинцев. Приток мигрантов, представляющих все национальности бывшего СССР и ряд народов зарубежной Азии, приводит к увеличению этнического, а, следовательно, и генетического разнообразия московской популяции. К противоположным результатам приводит эмиграция москвичей в страны дальнего зарубежья, которая при кажущейся незначительности в количественном отношении (по явно заниженным официальным данным – 10 тыс. в год), имеет ярко выраженный селективный характер в отношении национальности: из Москвы избирательно эмигрируют евреи, немцы, греки и армяне (Курбатова и др., 1997; Курбатова, 1998).

Резкие различия этнического состава мигрантов и коренного населения обусловливают неравномерный миграционный прирост этнических групп. Среднегодовые индексы миграционного прироста, рассчитанные на основе данных текущей миграционной статистики Мосгоркомстата (Курбатова, Победоносцева, 2004), показывают, что при сохранении современных тенденций можно ожидать увеличения представительства народов Северного Кавказа (чеченцев, ингудагестанцев, осетин), шей, Закавказья (армян, грузин, азербайджанцев), а также таджиков, украинцев и молдаван (значения индекса больше 1). Значительно сократится доля евреев и немцев (значения индекса меньше 1) вследствие их избирательной эмиграции. Более высокие индексы миграционного прироста характерны для народов, представляющих мусульманскую конфессию, причем для них характерно весомое преобладание мигрантов-мужчин батова и др., 2002).

Подобные тенденции характерны для большинства крупных городов России и страны в целом, что приведет в долговременной перспективе к существенному изменению структуры генофонда населения.

Прогноз динамики частот конкретных генов под воздействием миграции

На основе данных о частотах генетических маркеров в различных этнических группах и регионах бывшего СССР, материалов миграционной статистики Госкомстата РФ и с использованием формул (1) и (1а) разработан прогноз динамики частот нескольких аутосомных генов и одного гена, сцепленного с Х-хромосомой, в населении Москвы под воздействием миграции (рис. 3 и 4). При этом были использованы коэффициенты миграции, рассчитанные по данным о брачной структуре московской популяции середины 1990-х гг.: m = 0.38; $m_{\odot} = 0.36$; $m_{\odot} = 0.40$ (Курбатова и др., 1997). Частоты генов у мигрантов рассчитаны как средневзвешенная величина по всем компонентам миграции: $Q = \sum Q_i f_i$, где Q_i – частота гена в этнической или региональной группе (Рычков и др., 2000; банк данных ИОГен РАН «Генофонд»), f_i – доля представителей этой группы в общем потоке прибывших в Москву (по данным миграционной статистики Мосгоркомстата). Частоты генов у москвичей взяты из публикаций (Курбатова, 1996; Алтухов и др., 1981; Икрамов и др., 1986; Рычков и др., 2000).

Расчеты показывают, что в долговременной перспективе в московской популяции можно ожидать увеличения частоты гена Oсистемы групп крови АВО (рис. 3а) и уменьшения частот аллеля d системы групп крови Rhesus (и, соответственно, уменьшения доли резус-отрицательных лиц) и аллеля A локуса кислой фосфатазы эритроцитов (АСР1*А) (рис. 36). Прогнозируется увеличение частоты аллеля GC*I группоспецифического компонента - сывороточного белка, функциональная роль которого в организме связана с транспортом витамина D3 (рис. 3e). Данный вывод представляет особый интерес, поскольку аллель GC*I обусловливает более высокую продукцию белка и, соответственно, лучшее связывание витамина D3. Частоты аллелей локуса GC коррелируют с географической широтой местности и среднегодовой температурой. По мнению ряда авторов, более высокая частота аллеля GC*1 у темнопигментированных групп населения компенсирует слабое проникновение ульт-

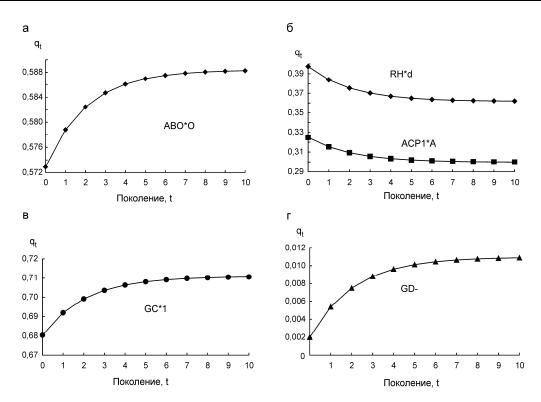


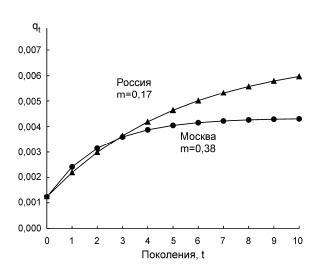
Рис. 3. Динамика частот аллелей в поколениях москвичей под воздействием миграции.

рафиолетовых лучей в глубокие слои кожи (Спицын, 1985). Таким образом, прогнозируемая для Москвы динамика частот аллелей локуса *GC* косвенно свидетельствует о постепенном замещении коренного населения умеренных широт выходцами из более южных регионов.

Наиболее выраженная динамика ожидается для частоты аллеля GD-локуса, контролирующего синтез эритроцитарного фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и локализованного в Х-хромосоме (рис. 3г). Данный локус интересен тем, что его полиморфные варианты имеют ярко выраженный селективный характер. Мужчины-носители аллеля GD- (на самом деле это совокупность аллельных форм) и гомозиготные женщины обладают сниженной активностью фермента. При обычных условиях недостаточность *G6PD* редко имеет клинические проявления, однако прием ряда лекарственных препаратов и пищевых продуктов (конских бобов) может спровоцировать острую гемолитическую анемию (Бочков, 1997). Ареал высокой частоты аллеля GD- в популяциях человека совпадает с распространением очагов малярии, что позволило выдвинуть гипотезу о защитном механизме данного ферментативного дефекта. В пределах Северной Евразии наиболее высокие частоты G6PD-недостаточности характерны для народов Кавказа (особенно азербайджанцев) и Средней Азии (Рычков и др., 2000). В результате значительного притока мигрантов из этих регионов частота аллеля GD- в Москве за 10 поколений возрастет более чем в 5 раз (рис. 3z) и в результате каждый сотый мужчина будет носителем данной энзимопатии, а одна из каждых пятидесяти женщин будет гетерозиготна по этому варианту.

Аналогичная динамика прогнозируется и для других малярийно-ассоциированных систем генетического полиморфизма, в частности, для бета-талассемии (рис. 4a). Бета-талассемия — редкое наследственное гематологическое заболевание. Лица, имеющие по две копии соответствующего гена, страдают от тяжелой анемии и редко доживают до взрослого состояния, поскольку для поддержания жизни постоянно нуждаются в переливании крови и пересадке костного мозга. Кроме того, значительная часть носителей только одной копии этого гена (гетерозиготные носители), также имеют серьезные отклонения от нормы,

а



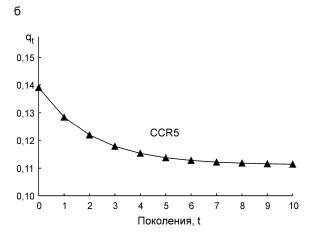


Рис. 4. Динамика частот генов в поколениях под воздействием миграции. а – гена β-талассемии в населении Москвы и России; б – делеционного аллеля *CCR5*Δ32 в поколениях москвичей.

обостряющиеся в условиях стресса и экстремальных нагрузок. Генетическая природа заболевания — мутация гена, контролирующего синтез гемоглобина. Предполагают, что эта мутация в гетерозиготном состоянии защищает человека от малярии и поэтому распространилась в странах «малярийного пояса» (в Европе — это Средиземноморский регион) (Фогель, Мотульски, 1990). Благодаря исследованиям А.Ю. Асанова (1997) выявлена картина распространенности бета-талассемии в населении бывшего СССР. В большинстве регионов России, Белоруссии, Украины и Прибалтики частота гена бета-талассемии крайне мала (1 × 10⁻³), поэтому эта болезнь здесь

практически неизвестна (теоретически ожидаемая частота: 1 больной на миллион населения). В то же время в республиках Средней Азии и Закавказья распространенность этого гена намного выше, например, в Азербайджане — в 20 раз. Расчеты показывают, что в результате миграции населения из этих республик частота гена бета-талассемии за 10 поколений может увеличиться: в Москве в 3 раза, в России в 6 раз (рис. 4а), при этом число больных возрастет соответственно в 12 и 23 раза. Даже в этом случае бета-талассемия останется редким заболеванием, однако число гетерозиготных носителей составит уже значительную величину: 77 тыс. в Москве и 1761 тыс. в России.

Важно отметить, что приведенный расчет выполнен для одной конкретной патологии, для которой имеются надежные данные о распространенности в регионах бывшего СССР, и поэтому может рассматриваться как модельный для будущих исследований. На сегодняшний день известно уже несколько тысяч наследственных заболеваний, обусловленных генными мутациями (Пузырев, Степанов, 1997), многие из которых встречаются с неодинаковой частотой в разных этнических группах. При относительной редкости каждой отдельно взятой патологии их суммарный вклад в величину генетического груза популяции может быть весьма существенным. Проблема изменения спектра наследственной патологии актуальна не только для России, например, в Германии, принявшей несколько миллионов мигрантов из Турции, Италии, Греции, стран Ближнего Востока и Африки, рост числа случаев бетаталассемии зарегистрирован еще в начале 1980-х гг. (Holzgreve et al., 1992). Заметное изменение частот некоторых наследственных заболеваний вследствие притока мигрантов из Азии и Африки отмечено в Великобритании и ряде других стран (Minority Populations..., 1992).

Миграционные потоки могут изменять частоты не только обычных генных маркеров и моногенных патологий, но и генов, предрасполагающих к развитию заболеваний, в том числе и инфекционных. Недавно была обнаружена мутация, повышающая устойчивость к СПИДу – делеция в локусе хемокинового рецептора (*CCR5del32*), что стимулировало исследования ее распростра-

ненности в различных популяциях и этнических группах (Лимборская и др., 2002). Наши расчеты показывают, что в результате притока мигрантов из регионов, где эта делеция практически отсутствует, в московской популяции ее частота будет постепенно падать (рис. 4δ).

Прогноз изменения частот наследственной патологии под воздействием миграции может служить основой для своевременного планирования объема и характера специализированной медицинской помощи и целенаправленной подготовки специалистов. Прогноз динамики нормальной генетической изменчивости (группы крови, полиморфные биохимические и ДНК-локусы) важен для понимания общих тенденций изменения генофонда популяции.

Социально-демографические и генетические последствия миграции

Краткое рассмотрение современных особенностей миграционных процессов в России показывает, что они оказывают как положительное, так и отрицательное воздействие на генетико-демографическую структуру городского населения.

Социально-демографические последствия. Принимая во внимание сложившуюся в России демографическую ситуацию, внутренние источники роста численности ее городского населения можно считать близкими к исчерпанию и пополнение следует ожидать лишь из-за рубежа. Главным позитивным эффектом миграции можно считать тот факт, что в условиях характерного для современной России суженного воспроизводства она является единственным фактором, препятствующим депопуляции. По расчетам демографов (Вишневский, Андреев, 2001), для поддержания неизменной численности населения России на протяжении последующих 50 лет необходим миграционный прирост в размере от 35 млн чел. (примерно 690 тыс. в год) в случае наиболее благоприятной эволюции рождаемости и смертности и до 69 млн (1,4 млн в год) при их неблагоприятной динамике. Для того чтобы обеспечить устойчивый рост населения страны на 0,5 % в год, миграционный прирост должен составить от 76 до 118 млн чел. за 50 лет, или от 1,5 до 2,4 млн ежегодно. Вопрос о том, насколько реалистичны эти прогнозы и в состоянии ли российское общество «переварить» такое количество мигрантов, выходит за рамки данной статьи. В то же время очевидно, что последствия будут зависеть не только от масштабов, но и от качественного состава мигрантов.

Вся русская диаспора в ближнем зарубежье оценивается в 25 млн чел. и теоретически может быть исчерпана за 25 лет. Всего за период с 1989 по 2000 гг. в Россию репатриировалось лишь примерно 13 % русских, оказавшихся после распада СССР в ближнем зарубежье (эта доля значительно варьирует по республикам: Армению, Азербайджан, Грузию и Таджикистан покинули около половины проживавших там русских, другие республики Средней Азии – четверть, а Белоруссию и Украину – только 1–3 %) (Население России, 2000). Таким образом, очевидно, что суммарный миграционный потенциал русских ближнего зарубежья, даже при его полной мобилизации, не в состоянии восполнить депопуляцию в России и, следовательно, разработанные демографами сценарии миграционного прироста могут быть обеспечены только за счет притока из республик бывшего СССР и развивающихся стран Азии и Африки.

Не вызывает сомнения то обстоятельство, что многомиллионный приток выходцев из ближнего и дальнего зарубежья в Россию окажет кардинальное воздействие на все стороны жизни российского общества и приведет к значительному изменению этнического и конфессионального состава населения. Этот процесс уже заметно обозначился в ряде регионов - так, южные регионы (Краснодарский и Ставропольский края) активно заселяются армянами и туркамимесхетинцами; прикаспийские территории казахами; Дальний Восток и Приморье китайцами. Наиболее значительно увеличивается этническое разнообразие населения крупных городов, где мигранты заполняют бреши на «рынке труда».

С другой стороны, в результате выбытия представителей «нетитульных» этносов некоторые национальные республики в составе РФ становятся практически моноэтничными (в Ингушетии удельный вес русских уже упал

до 2 %, в Дагестане – до 6 %). Такие же процессы характерны и для большинства новых государств ближнего зарубежья.

Миграция носит избирательный характер не только в отношении национальности. Мигранты отличаются от оседлой части популяции по половозрастному составу (чаще всего преобладают молодые мужчины) и в отношении ряда других генетически значимых демографических (уровень образования, профессия) и личностных характеристик (социальная активность, уровень интеллекта). В 1990-е гг. уровень образования мигрантов, прибывающих в Россию, был в среднем выше, чем у местного населения в основном за счет русских репатриантов из стран ближнего зарубежья, среди которых была достаточно высока доля лиц с высшим средним специальным образованием (последнее заключение не справедливо для Москвы, где образовательный уровень коренного населения в среднем выше, чем у прибывающих мигрантов).

Как пример селективной миграции можно рассматривать эмиграцию, которая приводит не только к уменьшению численности населения, но и к потере этнического разнообразия. Избирательная эмиграция представителей определенных этнических групп приводит к заметному уменьшению их удельного веса в населении страны. Кроме того, эмиграция сопровождается «утечкой умов», вследствие того что образовательный уровень эмигрантов, как правило, выше чем в популяции в целом: например, для Москвы доля лиц с высшим образованием среди эмигрантов составляет 50 %, а в популяции в целом – 30 % (Курбатова и др., 1997). Выезд наиболее образованной части населения за рубеж наносит ущерб трудовому, интеллектуальному и культурному потенциалу общества.

Генетические последствия. Пестрота этнического состава мигрантов, которые представляют гены всех этнотерриториальных групп прежнего СССР, а в последнее время – и ряда стран зарубежной Азии, может обусловить увеличение внутрипопуляционного генетического разнообразия городского населения сверх оптимального уровня. Прогнозируются изменение частот некоторых генетических маркеров (в частности, групп крови) и изменение спектра на-

следственных болезней (Курбатова и др., 2000; Курбатова, 2001; Курбатова, Победоносцева, 2004). При этом уровни гетерозиготности по отдельным локусам меняются разнонаправлено (см. рис. 3 и 4), однако в целом следует ожидать увеличения среднего уровня гетерозиготности городских популяций. Наиболее значительный прирост гетерозиготности ожидается для локусов, контролирующих системы малярийно-зависимых полиморфизмов (гемоглобинопатии, недостаточность G6PD), поскольку такие аномальные варианты белков практически отсутствуют у русских и встречаются с повышенной частотой у коренного населения Кавказа и Средней Азии.

Что касается межпопуляционного генетического разнообразия, то его динамика труднопредсказуема. С одной стороны, если поток «разноплеменных» мигрантов из стран ближнего и дальнего зарубежья будет распределяться равномерно по городам России, то на фоне увеличения разнообразия внутри каждой городской популяции межпопуляционное разнообразие может сохраниться на прежнем уровне или даже уменьшиться. С другой стороны, в связи с уменьшением объема внутренней миграции в России можно ожидать увеличения уровня генетических различий между регионами, который, согласно модели «изоляты», обратно пропорционален интенсивности миграции. Дифференциальное выбытие представителей «нетитульных» национальностей из ряда республик в составе РФ, приводящее к более выраженной дифференциации этнического состава регионов страны, также приведет к увеличению генетических различий между регионами.

Однозначно неблагоприятна с генетической точки зрения селективная эмиграция представителей отдельных этнических групп, наиболее образованных и квалифицированных кадров, обедняющая генетическое разнообразие городских популяций и приводящая к «утечке мозгов». А если учесть, что уровень интеллекта на 80 % определяется генетическими факторами (Фогель, Мотульски, 1990), то становится очевидной и угроза генетической безопасности страны. В то же время массовая миграция из села в город, благодаря своей селективности, благоприят-

но сказывается на генофонде городского населения и неблагоприятно для сельского: из села уезжают наиболее активные и дееспособные люди, «увозя с собой» свои гены.

Отдельного рассмотрения заслуживает проблема адаптации «дальних» мигрантов, которая имеет не только социальные, но и генетические аспекты. Поскольку генофонды коренного населения любого региона сформировались в процессе длительного эволюционного приспособления к конкретным условиям среды (Рычков, Балановская, 1996), то миграция может приводить к снижению адаптации. Образно говоря, то, что было хорошо «там» и «тогда», может стать неадекватным «здесь» и «теперь». В результате резкой смены «экологической ниши» значительно возрастает общая заболеваемость как взрослого, так и детского контингента мигрантов (Дуброва, Шенин, 1992), что приводит к обратному оттоку пришлого населения. Исследования, проведенные в городах северо-восточных регионов России, показали, что приживаемость мигрантов на новом месте выше в том случае, если они по своей генетической конституции схожи с коренным населением (Соловенчук, 1992). Миграция последнего десятилетия часто носит стрессовый характер (беженцы и вынужденные переселенцы), что приводит к обострению проблем адаптации на новом месте (городские жители бывших союзных республик направляются в сельскую местность средней полосы России). Одним из способов адаптации мигрантов к иноэтничной среде является их сплочение в пределах одной локальности - этот механизм характерен в основном для представителей коренного населения Кавказа, Средней Азии и стран зарубежной Азии, что приводит к формированию в российских городах и сельской местности территорий с повышенной концентрацией определенной этнической группы и выходцев из определенных регионов.

Поскольку культурная ассимиляция мигрантов в городах представляет собой длительный процесс, то отдельные группы пришлого населения могут быть долгое время частично изолированными в генетическом отношении, что приводит к нарушению панмиксии городских популяций (это возвращает нас к модели «изоляты»). Поэтому мас-

штабы миграции, увеличивающие генетическое разнообразие, лишь создают предпосылки для увеличения наблюдаемой гетерозиготности, но не могут сами по себе являться показателем аутбридинга. Процессы перемешивания этого генетического разнообразия и, следовательно, уровень индивидуальной гетерозиготности городских жителей будут во многом зависеть от степени генетической подразделенности популяции, проявляющейся в структуре браков. Рассмотрению этих факторов посвящены два следующих раздела.

Генетическая подразделенность городских популяций

Теоретические предпосылки

Городское население традиционно рассматривается как модель большой панмиксной популяции, предполагающая случайное образование брачных пар в отношении всех генетически значимых признаков. В действительности городские популяции обладают сложной инфраструктурой, обусловливающей некоторую степень подразделенности их генофондов (модель «изоляты»). Подразделенная система, в принципе, более устойчива, чем деструктурированная (Алтухов, 2003; Рычков, Балановская, 1996). Одним из факторов, нарушающих генетическую целостность городской популяции, является пространственно-территориальная подразделенность, вызванная неоднородностью расселения на городской территории представителей разных профессиональных и этнических групп или выходцев из различных регионов. В крупных городах дальние мигранты издавна стремились консолидироваться в пределах одной локальности, что, очевидно, облегчало их адаптацию к иной этнокультурной среде. Так образовывались жилые кварталы с повышенной концентрацией представителей отдельных этнических групп или рас (разноэтничные «махалля» в древних среднеазиатских городах, «Чайнатаун» или «Гарлем» в США). Пространственно-территориальная подразделенность приводит к нарушению панмиксии только в том случае, если браки заключаются по соседству. Другой вид внутрипопуляционной подразделенности, особенно заметно проявляющийся в популяциях крупных городов, положительная брачная ассортативность вызван стремлением заключать браки по принципу «подобное с подобным» (Susanne, 1979). Такая подразделенность «виртуальный» характер, поскольку не имеет зримого материального воплощения в городском пространстве – ее можно выявить лишь при изучении структуры браков. В многонациональном городе даже при равномерном расселении, как правило, существуют этнокультурные, религиозные и сословные барьеры, что оборачивается не только социальной, но и генетической изоляцией отдельных групп населения (Свежинский, Курбатова, 1999). Положительная брачная ассортативность характерна не только для этнодемографических (возраст, национальность, место рождения, профессия, уровень образования), но и для многих морфофизиологических признаков (рост, цвет кожи, глаз, волос) и личностных характеристик (уровень интеллекта) (Spuhler, 1968; Cavalli-Sforza, Bodmer, 1971). Репродуктивные барьеры могут быть и следствием некоторых наследственных и приобретенных дефектов, ограничивающих круг потенциальных брачных партнеров - в качестве примера можно привести избирательные браки между глухонемыми, лилипутами или карликами, а также лицами, страдающими психическими заболеваниями или ставшими инвалидами в результате травм. Положительная брачная ассортативность всегда приводит к нарушению панмиксии и имеет последствия, аналогичные инбридингу, в том случае, когда признаки, по которым подбираются брачные партнеры, имеют генетическую основу. Наиболее очевидно это для признаков с аутосомно-рецессивным типом наследования (например, браки между глухонемыми поддерживают высокую частоту этого дефекта в популяции). Избегание браков между гетерозиготными носителями таких рецессивных дефектов, как фенилкетонурия, серповидноклеточная анемия, талассемия (по сути отрицательная брачная ассортативность по генотипу) может рассматриваться как мера профилактики наследственных заболеваний у потомков (Cavalli-Sforza, Bodmer, 1971). Есть примеры и обратного рода — положительная брачная ассортативность резусотрицательных лиц благоприятно сказалась бы на состоянии здоровья потомства. Положительная ассортативность по полигенным количественным признакам увеличивает аддитивную компоненту их изменчивости. Подбор пар по многим этнодемографическим признакам также может быть генетически значимым явлением, поскольку эти характеристики часто сопряжены с генетическими различиями, что может обусловить вторичную ассортативность по фенотипическим признакам.

Пространственно-территориальная подразделенность городской популяции (на примере Москвы)

Известно, что в средние века Москва обладала своеобразной этнической топографией – существовали отдельные слободы и участки территорий с преобладанием армянского, грузинского, татарского населения, выходцев из стран Западной Европы (Немецкая слобода). Белоруссии и Литвы (Мещанская слобода). В городской топонимике отражалась и дифференциация населения по роду профессиональной деятельности (Кожевники, Сокольники, Хамовники, Котельники, Мясницкая, Гончарная, Ямская, Поварская, Мытная, Кузнецкий мост, переулки: Каретный, Столешников, Хлебный, Скатертный и т. д.). Некоторые следы неоднородности расселения москвичей сохранились и в более поздние времена.

Материалы переписей 1882 и 1897 гг. позволили оценить степень пространственной подразделенности московской популяции в конце XIX в. по этническому, конфессиональному, сословному и региональному (место рождения) признакам (Свежинский, Курбатова, 1999; Курбатова и др., 2002; Курбатова, Победоносцева, 2004). Для наглядного представления этноконфессиональной и этнодемографической топографии города нами использован индекс неоднородности расселения $I_{ik} = (X_{ik} - X_i)/X_i$, где X_{ik} – частота і-й этнической, конфессиональной или региональной группы в к-й субпопуляции (части города); X_i – частота данной группы в популяции в целом. Положительные значения индекса свидетельствуют об избира-

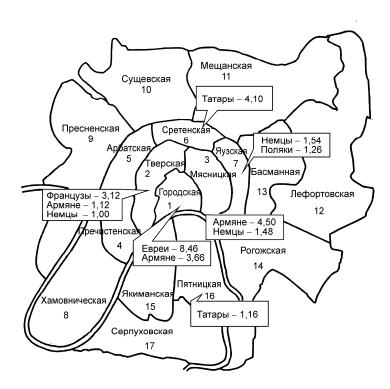


Рис. 5. Этническая топография Москвы в 1882 г. Рассчитано по материалам переписи населения Москвы 1882 г. (Свежинский, Курбатова, 1999). В рамках даны индексы неоднородности расселения (I > 1) для наиболее многочисленных этнических групп.

тельной концентрации («сгущении») отдельных групп в данной части города.

В 1882 г. этническая топография Москвы, подразделенной в административном отношении на 17 «полицейских частей» (далее части, чч.), была отчетливо выражена (рис. 5). Наибольшие «сгущения» обнаруживают евреи, армяне и татары. Очевидно, что этнические меньшинства концентрировались преимущественно в центральных частях города (чч. 1–7) и, как следствие, – в этих районах снижена доля русского населения. Аналозакономерность была выявлена Н.В. Юхнёвой (1984) при изучении этнической топографии Санкт-Петербурга XIX в. В Москве, по данным переписи 1897 г., выявляются в основном те же локальности с повышенной концентрацией отдельных этнических групп. Однако в целом этническая топография к концу XIX в. приобрела более сглаженный вид.

Конфессиональная топография Москвы естественным образом отражала этническую. «Сгущения» отдельных конфессиональных групп локализовались главным образом в центральных частях (Курбатова и др., 2002) и сопряжены с соответствующими этническими группами (мусульмане с татарами, иудеи с евреями, протестанты с немцами и т. д.). Так, большая часть татар, представляющих в Москве того времени самую многочисленную этническую группу мусульман, проживала в трех частях города -Сретенской, Пятницкой и Тверской.

Пространственная подразделенность характерна и для признака «место рождения жителя» - расселение мигрантов из разных губерний и регионов по территории города обнарузначительную неоднородность. «Дальние» мигранты образовывали «сгущения» в центральных частях города, население которых оказывалось более гетерогенно по признаку «место рождения», по сравнению с периферией. «Ближние» мигранты – из уездов Московской губернии - напротив, накапливались в периферийных частях города, наиболее близких к родному уезду.

Используя рассмотренные признаки как «квазигенетические маркеры», мы можем оценить степень пространственной подразделенности московской популяции в конце XIX в. при помощи параметра G_{ST} . По этническому признаку подразделенность уменьшилась к 1897 г. по сравнению с 1882 г. почти в 3 раза (с 2.8×10^{-2} до 1×10^{-2}). Конфессиональная и сословная топография в 1897 г. была выражена в той же степени, что и этническая (1.1×10^{-2}). По признаку «место рождения» уровень подразделенности в 1882 г. был в 6 раз ниже ($G_{ST} = 0.5 \times 10^{-2}$), чем по этнической принадлежности.

Рассмотренные данные свидетельствуют о том, что еще в конце XIX в. этноконфессиональные, профессиональные и региональные факторы играли существенную роль в пространственно-территориальной стратификации московской популяции. Однако генетический эффект такая стратификация будет иметь лишь в том случае, если браки в основном заключаются в пределах одной локальности. В феодальной Москве и до крестьянской реформы 1860-х гг., когда город еще сохранял отпечаток помещичьего уклада, такая особенность брачной структуры была характерна для большинства сословий, кроме дворян.

В настоящее время старая этническая топография города исчезла, и лишь древние названия улиц и переулков напоминают о былом своеобразии населения этих районов. Расчеты, выполненные нами на основе материалов переписи 1989 г., показали, что параметр G_{ST} за 100 лет уменьшился на порядок, однако для некоторых этнических групп — евреев, татар, армян и грузин — были отмечены значимые индексы «сгущения» в некоторых районах столицы (Курбатова, Победоносцева, 1996). Центральная часть города по-прежнему имела более пестрый этнический состав, чем новые периферийные районы.

Новые волны мигрантов, порожденные социально-экономическими преобразованиями последнего десятилетия, создают новую неравномерность расселения этнических групп, которую можно будет проанализировать лишь по итогам переписи 2002 г. Материалы недавних газетных публикаций свидетельствуют о формировании в Москве мест компактного проживания китайской общины, выходцев из стран Юго-Восточной Азии, азербайджанцев, грузин. Армяне попрежнему тяготеют к юго-западу столицы. Признавая тот факт, что принцип расселения «среди своих» облегчает социальную

адаптацию мигрантов, следует все же отметить, что для городского сообщества в целом наличие стратификации территории по любому демографическому признаку (этническому, имущественному) таит угрозу социальной напряженности и потери управляемости. Пока трудно сказать, насколько эта новая этническая топография будет связана с генетической подразделенностью популяции, поскольку не все мигранты обзаводятся семьей в столице. Однако в целом можно сказать, что фактор территориальной неравномерности расселения в настоящее время не играет столь существенной, как в прошлом, роли в формировании брачной структуры московской популяции по двум причинам: 1) слабой выраженности этнической топографии горожан; 2) высокой мобильности жителей столицы, в связи с этим будущие супруги намного чаще знакомятся по месту работы или в местах досуга, чем «по соседству». В то же время на первый план выходит «виртуальная» подразделенность, проявляющаяся на уровне выбора брачного партнера и неслучайного формирования супружеских пар.

Положительная брачная ассортативность и инбридинг

Степень неслучайности образования брачных пар по количественному признаку может быть оценена при помощи коэффициента корреляции Пирсона, а по качественным признакам — при помощи полихорического показателя связи K (Плохинский, 1970). Для вычисления степени брачной избирательности по отдельным градациям качественного признака используется индекс брачной ассортативности, аналогичный индексам брачности, применяемым в демографии и этнографии (Чуйко, 1975; Ганцкая, Дебец, 1966):

$$A = (N.O. - N.E.)/N.E. = (N.O. \times N_{\Sigma}/N_{\odot} \times N_{\odot}) - 1,$$

где N.O. — наблюдаемое число брачных пар с данным сочетанием признаков; N.E. — ожидаемое число таких пар при панмиксии исходя из числа женихов (N_{\circlearrowleft}) и невест (N_{\updownarrow}) с изучаемым признаком в данной брачной когорте; N_{Σ} — общее число заключенных бра-

ков. Положительная брачная ассортативность проявляется в положительных значениях индекса А для диагональных элементов матриц, представляющих сочетания признаков у мужа и жены. Этот индекс обладает тем существенным недостатком, что его величина зависит от удельного веса группы с данным признаком в популяции. Например, наблюдаемое число внутриэтнических браков определенного типа лимитируется наличием в популяции соответствующих женихов и невест, т. е. $N.O._{\text{max}} = N_{\circlearrowleft}$, если женихов данной национальности меньше, чем невест; при обратной ситуации $N.O._{\max} = N_{\odot}$. Таким образом, при полной брачной ассортативности максимальная величина индекса

$$A_{\max} = (N_{\Sigma}/N_{\tilde{G}}) - 1$$
, если $N_{\tilde{G}} > N_{\mathbb{Q}}$ или $A_{\max} = (N_{\Sigma}/N_{\mathbb{Q}}) - 1$, если $N_{\mathbb{Q}} > N_{\tilde{G}}$.

Из этих соотношений очевидно, что индекс положительной брачной ассортативности может достигать астрономических величин для малочисленных этнических групп и не может быть большим для преобладающей группы. Поэтому более адекватную оценку степени положительной брачной ассортативности дает модифицированный индекс A', выраженный в процентах от максимально возможной для данной группы (Курбатова, Победоносцева, 1996): $A' = A/A_{\text{max}} \times 100$.

Величина индекса A' может варьировать от 0 (в случае панмиксии) до 100 % (при полной положительной ассортативности).

Анализ структуры браков, выполненный нами по материалам ЗАГС и церковноприходским книгам г. Москвы (Курбатова, Победоносцева, 1988а, б. 1992, 1996; Свежинский, Курбатова, 1999), подтверждает, что при выборе супруга большинство москвичей отдают предпочтение ровесникам, землякам, представителям своей этнической и социальной группы (табл. 3). Коэффициент корреляции по возрасту супругов (в репродуктивной части популяции) на протяжении всей второй половины XX в. варьирует незначительно (0.75 < r < 0.79), а на рубеже XIX и XX вв. был значительно ниже (0,59). Высокие значения корреляции между возрастом мужа и жены и небольшая разница в возрасте супругов (2-3 года) являются типичными для городских популяций и положительно сказываются на процессе естественного воспроизводства населения. Ассортативность по признаку «место рождения» была особенно велика в конце XIX-начале XX вв. (K = 0.71), что может быть связано с неоднородностью расселения мигрантов и местных уроженцев, рассмотренной в предыдущем разделе. В этот период высокие индексы брачной ассортативности были характерны для коренных москвичей и уроженцев большинства центральных и белорусских губерний, а также Кавказа (Свежинский, Курбатова, 1999). К концу XX в. этот вид брачной ассортативности значительно ослаб (K = 0.12), однако доля браков между коренными москвичами по-прежнему выше ожидаемой в условиях панмиксии; заметное предпочтение внутрирегиональных браков наблюдается для уроженцев Закавказья и Северного Кавказа. Предпочтительное заключение браков между земляками характерно и для других городских популяций (табл. 3), что приводит к увеличению генетического сходства между супругами, т. е. эквивалентно увеличению инбридинга.

Для городского населения всегда была характерна брачная избирательность по социально-профессиональной принадлежности супругов. В дореволюционной России браки заключались в основном внутри сословий. В советский период истории предпочтение супруга сходной профессии характерно для всех категорий рабочих и служащих, особенно велики индексы положительной брачной ассортативности для учащихся, рабочих сферы производства, медицинских и научных работников, военнослужащих, пенсионеров. В последние годы стратификация городских популяций по профессии $(0,2 \le K \le 0,5)$ и уровню образования $(0,2 \le K \le 0,4)$ выше, чем по другим демографическим признакам (табл. 3). Эти типы брачной избирательности могут вызвать вторичную ассортативность по фенотипическим признакам, поскольку антропологами выявлена связь профессиональной дифференциации с соматотипом, проявляющаяся, в частности, в увеличении частоты встречаемости астенического и пикнического типов телосложения среди служащих (Алексеева, 1998), а брачное предпочтение по уровню образования может вызвать ассортативность по величине ІО, в значительной степени обусловленную гено-

Таблица 3 Показатели ассортативности браков в нескольких городах России и Украины

Годы	Возраст	Национальность	Место рождения	Образование	Профессия
]	Москва		
1892–1918	0,59	0,79*	0,71	_	_
1955	0,76	0,33	0,16	_	0,27
1980	0,79	0,23	0,12	_	0,32
1994–1995	0,75	0,21	0,12	0,31	0,31
			Курск ¹	1	
1865-1873			0,27		
1895-1900			0,39		
1960	0,697	0,440	0,19		
1967-1970			0,16		
1989	0,809	0,405	0,16		
1993-1995			0,17		
		Б	елгород ²		
1960	0,74	0,095	0,15	_	
1985	0,62	0,11	0,13	0,296	0,212
1995	0,80	0,09	0,14	0,350	0,231
		X	Карьков ³		
1923	_	0,64	_	_	_
1960	_	0,21-0,45	0,15-0,18	_	0,19-0,57
1985	_	0,23-0,35	0,16-0,18	0,27-0,31	0,27-0,35
1993	_	0,14-0,15	0,21-0,33	0,22-0,31	0,21-0,22
			Д онецк ⁴	1	
1960	0,72	0,34	0,15	_	0,23
1985	0,79	0,20	0,09	0,36	0,22
1992	0,80	0,22	0,10	0,39	0,22
		Γ	Іолтава ⁵	1	l
1960	0,89	0,32	0,16	_	0,24
1985	0,92	0,14	0,14	_	0,24
1995	0,91	0,05	0,09	_	_
	1	E	впатория ⁶	I	ı
1960	0,77	0,26		_	0,18
1985	0,81	0,22		0,18	0,17
1994	0,80	0,28		0,23	0,22

 $^{^*}$ 1936 г. 1 Иванов и др.,1996; Васильева, 2002; 2 Атраментова, Филипцова, 20056, 3 Атраментова, 1991а, 6; Атраментова, Филипцова, 1998; 4 Атраментова и др., 2000; 5 Атраментова, Филипцова, 1999; 6 Атраментова, Мещерякова, 2006.

Индексы внутриэтнической
брачной ассортативности в Москве

Таблица 4

Национальность	1936	1955	1980	1994– 1995
Русские	54,3	38,7	26,9	22,3
Украинцы	20,1	9,2	4,2	5,2
Белорусы	13,1	10,7	6,3	7,6
Армяне		66,5	24,2	38,6
Немцы	18,4			
Евреи	66,3	61,8	56,6	29,0
Татары	90,3	67,2	43,6	33,4
Азербайджанцы			49,7	15,1

типической компонентой (Фогель, Мотульски, 1990).

Особую генетическую значимость имеет брачная ассортативность по признаку «национальность». До революции 1917 г. высокая степень этноконфессиональной эндогамии была обусловлена брачным законодательством. Но даже в 1936 г. московская популяция была далека от панмиксии по национальному признаку (K = 0.79) – большинство этнических групп в Москве, в том числе и русские, отличались высокими индексами A' (табл. 4). В 1936 г. самой эндогамной этнической группой в Москве были татары, а в 1955 и 1980 гг. – евреи, татары, азербайджанцы и армяне. К середине 1990-х гг. степень внутриэтнической ассортативности снизилась для всех национальностей, что приблизило московскую популяцию к состоянию панмиксии (K = 0.21). Аналогичные тенденции наблюдаются и в других городах России и СНГ (см. табл. 3).

О роли конфессиональных и языковых факторов среды в определении брачного выбора свидетельствует также анализ данных Госкомстата СССР за 1988 г. об этнической структуре браков в городском населении союзных республик (Население СССР..., 1989). Наши расчеты показали, что русские проявляли низкую степень этнической эндогамии, проживая среди славянского населения Украины и Белоруссии, чья культура исторически сложилась

на основе единых православных традиций (10 % < A' < 20 %). Так же неудивительно, что русские обладали высокими индексами внутриэтнической брачной ассортативности в традиционно мусульманских популяциях Средней Азии и Азербайджана (70 % < A' < 90 %). В то же время высокая этническая эндогамия была характерна и для русских, проживающих в православной Грузии, где коренное население говорит на языке картвельской лингвистической семьи, и для русских, проживающих в Эстонии, - среди лютеран, говорящих на языке угро-финской группы уральской языковой семьи. Наибольший индекс A' > 90 % отмечен у азербайджанцев в Армении. (Последующие события показали, что величина данного индекса коррелирует со степенью межнациональной напряженности в регионе). В то же время татары обладали примерно одинаковыми индексами и в православной России (50 %), и в мусульманской Средней Азии, где языки коренного населения преимущественно принадлежат также к тюркской группе алтайской семьи.

Данные по отдельным городам, собранные на основе публикаций (см. Курбатова, Победоносцева, 2004), подтверждают описанные закономерности: русские проявляли более высокую ассортативность в Алма-Ате и Ашхабаде, чем в городах России (Курск, Ангарск, Томск, города Томской обл.) и Украины (Харьков, Донецк, Полтава), татары – относительно высокую ассортативность во всех изученных популяциях. Некоторые этнические группы – евреи в Курске, казахи, уйгуры и корейцы в Алма-Ате, туркмены в Ашхабаде, буряты в Ангарске - обладают чрезвычайно высокими индексами A', а азербайджанцы в г. Стрежевой Томской области при всей своей малочисленности в этом городе характеризовались 100 %-й этнической эндогамией. Положительная брачная ассортативность по национальному признаку сужает круг потенциальных брачных партнеров и у этнических меньшинств может быть сопряженной с довольно значительным по городским меркам инбридингом. Так, в Алма-Ате инбридинг оказался весьма значительным для немцев, уйгур и корейцев, но на порядок меньше для русских и казахов наиболее многочисленных национальностей в городе (Святова и др., 1988). Аналогичное

явление наблюдалось и в Ашхабаде: большинство браков между туркменами были внутриплеменными, при этом инбридинг в браках между представителями племени Нохурли, заключенных в городе, оказался выше, чем в сельском изоляте этого племени (Некрасова, 1992). Этот кажущийся парадокс объясняется тем, что представители этнических групп, недавно проживающие в большом городе, часто вступают в браки со своими земляками (уроженцами тех мест, откуда они мигрировали в прошлом), которые с повышенной вероятностью могут оказаться их родственниками.

Несмотря на то, что все мировые религии регламентируют заключение браков между близкими родственниками, среди мусульманского населения инбридинг и в наши дни обычное явление и в городской, и в сельской местности. Доля кровнородственных браков (в основном между двоюродными сибсами или дядей и племянницей) в ряде стран Азии и Африки варьирует от 20 до 55 % (Bittles, 1990). И объясняется это отнюдь не малой численностью или изолированностью популяций, а сознательным предпочтением таких браков, дающих значительные материальные и социальные выгоды семьям (не дробится земельная или иная собственность, уменьшается калым, или приданое, облегчается вхождение зятя или снохи в новую семью). Перенесение мигрантами этих обычаев в иную этнокультурную среду приводит к тому, что даже в западных мегаполисах этнические меньшинства, тяготеющие к заключению браков внутри своей общины, могут сохранять высокий уровень инбридинга (например, турки в Германии).

Наши исследования показали, что подобная картина наблюдается и в Москве. Внутриэтнические браки представителей малочисленных этнических групп часто оказываются изолокальными. В 1955 и 1980 гг. примерно четверть, а в 1994–1995 гг. почти половина таких браков заключена между земляками (уроженцами одной области), а среди «внутриобластных» более половины являются «внутрирайонными» (0 < d_i < 20 км), в том числе между уроженцами одной деревни или одного города. В качестве примера можно привести целый кластер браков, заключенных в Москве между лицам татарской националь-

ности - уроженцами нескольких сел, расположенных в юго-восточной части Горьковской области (Сергачский р-н) на расстоянии до 20 км друг от друга (Курбатова, Победоносцева, 1996). Данный кластер обладает определенной временной стабильностью: среди татар, вступающих в брак в Москве, доля уроженцев Горьковской области на протяжении десятилетий устойчиво сохраняется на уровне 20–30 % (эти цифры подтверждаются и материалами переписи 1989 г.). Сергачский уезд Нижегородской губернии упоминается как территория с высокой концентрацией татарского населения (15,5 %) еще в документах конца XVIII в. (Кабузан, 1990). Этот пример убедительно показывает, что брачная ассортативность по месту рождения может быть сопряжена с ассортативностью по национальности. Для москвичей русской национальности тенденция к заключению изолокальных браков прослеживается лишь в дореволюционный период: среди браков, заключенных в Москве в период 1892-1918 гг., 16,8 % являлись «внутригубернскими», среди них почти половину составляли «внутриуездные» (Свежинский, Курбатова, 1999). В 1955 г. «внутриобластных» браков было уже 9,4 %, а в последующие годы - менее 2 %. Среди межэтнических браков доля изолокальных была всегда незначительной.

Этническая эндогамия может быть сопряжена не только с брачной ассортативностью по месту рождения, но и с ассортативностью по профессиям, поскольку отдельные виды занятий являются традиционными для некоторых этнических групп. Так, по данным Мосгоркомстата о «распределении населения отдельных национальностей по занятиям» в 1989 г., преимущественно умственным трудом было занято 54,9 % русских, 61,9 % украинцев, 53,4 % белорусов, 85,3 % евреев и 36,0 % татар. Среди евреев с частотами, превышающими среднепопуляционные, представлены инженерно-технические работники, лица, занятые в науке, образовании, медицине и культуре, лица творческих профессий, руководители предприятий, организаций и их структурных подразделений. Среди украинцев и белорусов чаще представлены руководители органов государственного управления и их структурных подразделений, а также работники охраны собственности и общественного порядка. Для татар, занятых преимущественно физическим трудом, наиболее характерна работа в строительстве, на городском транспорте, в торговле и общественном питании, в системе жилищно-коммунального, хозяйственного и бытового обслуживания. Для русских, составляющих большинство населения города, распределение по профессиям совпадало с общемосковским. В последнее десятилетие в Москве сформировалось много новых этнических общин, преимущественно занятых в торговле и других сферах обслуживания, а также в строительстве.

В 1990-е гг. в московской популяции обозначились новые тенденции в динамике индексов внутриэтнической брачной ассортативности, приведшие к более резкому проявлению межконфессиональных различий по этим показателям. Эти тенденции можно проследить по материалам Мосгоркомстата, ежегодно представляющего данные о числе детей, рожденных женщинами разных национальностей, состоящих во внутринациональных и межнациональных браках. Рассчитанные на основе этих данных индексы ассортативности свидетельствуют о том, что для большинства этнических групп, относящихся к православной конфессии (за исключением грузин, осетин и якутов) и западнохристианским конфессиям, стремление заключать внутринациональные браки почти исчезло. Более того, у русских с 1997 г. индексы А' стали отрицательными - это означает, что количество внутриэтнических браков, заключенных русскими женщинами, стало меньше ожидаемого в условиях панмиксии. Такая же картина характерна для латышей и эстонцев. В то же время в Москве сформировалось много новых этнодисперсных групп, характеризующихся повышенным тяготением к заключению внутриэтнических браков. Среди них наибольшими индексами брачной ассортативности отличаются представители мусульманских народов Северного Кавказа, Закавказья, Средней Азии и Поволжья (кроме башкир). Этническая эндогамия по-прежнему характерна для армян и евреев. Высокие показатели ассортативности браков - индикаторы заметных этнокультурных барьеров, приводящих к социальной и генетической изоляции этих групп. Слабая выраженность этнической топографии современной Москвы и высокая мобильность ее жителей не позволяют объяснить эти барьеры неравномерностью расселения этнических групп по территории города.

Социально-демографическое брачной ассортативности заключается в поддержании численности малой этнодисперсной группы в условиях мегаполиса (иначе ей бы грозило растворение в многомиллионном населении). Генетический смысл ассортативности состоит в том, что она является фактором стратификации (подразделения) популяции, способствующим увеличению инбридинга в малочисленных этнических группах. Консолидация населения по национальному признаку увеличивает этническую эндогамию и нарушает генетическую целостность популяции. В то же время в городских популяциях действует и противоположно направленный фактор, стремящийся перемешать генетическую информацию жителей всех регионов и национальностей. Рассмотрению этого фактора посвящен следующий раздел.

Процессы аутбридинга и их генетические последствия

Теоретические предпосылки

Ведущие западные ученые прогнозировали для будущего человечества принципиально иную модель брачной структуры, получившую у генетиков название «аутбридинг», а у гуманитариев - «плавильный котел» (Фогель, Мотульски, 1990). Эта идеология, возникшая в США, подразумевает «переплавку в котле» американской культуры представителей разных рас и этнокультурных групп, которые в итоге объединяются в одну нацию. Гуманитарии часто рассматривают такой процесс как показатель целостности и гармоничности общества, а также степени интегрированности в него «этнических меньшинств» (Coleman, 1992). Правда, на сегодняшний день трудно найти популяцию, полностью отвечающую модели «плавильного котла». Максимальные масштабы аутбридинга характерны для Южной и Центральной Америки, в частности Бразилии и стран Карибского бассейна, где большинство населения представлено метисами, а число межрасовых браков приближается к панмиксному. В США - стране родоначальников и поборников этой идеи - во второй половине XX в. большинство браков заключалось между представителями своей расы (99 %), своей религии (90 %) и своего социального класса (от 50 до 80 %). Число браков между белым и небелым населением в целом по стране составляло только 2,3 % от величины, ожидаемой при панмиксии, варьируя по разным штатам от 0 до 45,8 % (Гаваи) (Cavalli-Sforza, Bodmer, 1971). Примерно с середины 1970-х гг. в США идеология «плавильного котла» постепенно уступает место концепции «мультикультурности», признающей ценность многообразия; в научном и общественном обиходе запестрели термины «толерантность», «политкорректность» (и «ксенофобия» как антитеза). Концепция «мультикультурности» в большей степени соответствует моделям, описанным в предыдущем разделе.

В генетике под аутбридингом подразумеваются расширение круга брачных связей (увеличение среднего расстояния между местами рождения мужа и жены), уменьшение доли гомолокальных браков и широкое распространение межнациональных (межрасовых) браков. В отличие от инбридинга генетические последствия аутбридинга мало изучены, а мнения по этому поводу противоречивы (Morton et al., 1967). Часто они рассматриваются как благоприятные, приводящие к «обогащению наследственности», гетерозису (Penrose, 1955). Гетерозис почти постоянно проявляется во внутривидовых скрещиваниях и у межвидовых гибридов растений и животных в виде увеличения общих размеров. Антропологи, занимающиеся изучением процессов метисации у человека, пришли к выводу, что по средним величинам антропометрических признаков метисы занимают промежуточное положение между исходными типами; в первых поколениях увеличивается изменчивость признака (варианса), а его распределение приобретает плосковершинный характер (отрицательный эксцесс); корреляции между признаками снижаются в отдельных случаях до нулевых значений (Бунак, 1980). Развитие генетики количественных признаков проливает свет

на генетические основы этих процессов. Еще из классических работ Гальтона и Пирсона следует, что изменчивость антропометрических признаков контролируется системами полигенов с аддитивными эффектами. Поэтому наиболее гетерозиготные по этим полигенам индивидуумы должны концентрироваться в средней части распределения (Алтухов, Курбатова, 1990). Сказанное не исключает возможности проявления гетерозисных эффектов по отдельным локусам и новых типов межлокусных взаимодействий у потомков как межнациональных, так и внутринациональных аутбредных браков (Дуброва, Гаврилец, 1989; Дуброва, Богатырева, 1993). В частности, с гетерозисом часто связывают явление акселерации, наблюдаемое на протяжении всего ХХ в. в большинстве популяций земного шара. Предложенная Ю.П. Алтуховым с соавторами (2000) модель объясняет связь межпопуляционных различий в средней гетерозиготности, длине тела и скорости полового созревания как эффект положительного соматического и репродуктивного гетерозиса.

Ожидаемое при аутбридинге увеличение общей гетерозиготности генома, согласно теории популяционной генетики, должно приводить к увеличению приспособленности как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях (Алтухов, 2003). Так, аутбридинг приводит к снижению частот аутосомно-рецессивных патологий, проявляющихся только в гомозиготном состоянии. В то же время выполненные в ИОГен РАН за последние десятилетия исследования привели к созданию представления об оптимуме гетерозиготности как компромиссе индивидуальной и популяционной составляющих процесса адаптации (Алтухов, 2003; Алтухов, Курбатова, 1990; Дуброва, Шенин, 1992; Курбатова, 1996). Согласно концепции адаптивной нормы, она представлена широким спектром генотипов, обладающих оптимальным уровнем гетерозиготности, минимальной изменчивостью адаптивно значимых морфофизиологических признаков и максимальной приспособленностью к конкретным условиям среды (Алтухов, Курбатова, 1990). Адаптивные комплексы могут возникать и поддерживаться в популяции за счет гаметической интеграции при наличии

даже слабого сцепления между локусами и небольшого давления отбора (Животовский, 1984). Поскольку адаптивная норма популяции есть продукт ее долгой эволюционной истории, она может разрушаться не только при инбридинге, но и при аутбридинге. Показано (Дубинин и др., 1976), что дети, относящиеся по совокупности морфофизиологических признаков к адаптивной норме (M°), чаще рождаются в браках между лицами, происходящими из смежных популяций; в то время как родители детей с низкими значениями антропометрических признаков (М-) чаще происходят из одной популяции, а родители крупных детей (М⁺) – из географически удаленных популяций. При этом группы М-и М+ отличаются от группы M^o повышенной частотой редких межлокусных комбинаций генотипов и пониженной приспособленностью (более высокой заболеваемостью и смертностью). Эти данные говорят о том, что в популяции существует оптимальный радиус круга брачных связей, превышение которого так же, как и уменьшение, приводит к снижению приспособленности потомков.

В целом можно сказать, что в генетическом плане эффекты аутбридинга изучены еще недостаточно - с одной стороны, несомненно, что этот процесс способствует увеличению гетерозиготности населения, с другой стороны - неизвестно, как этот процесс отразится на приспособленности в том случае, если гетерозиготность возрастет сверх оптимального уровня. Накапливаемый в результате этого процесса сегрегационный груз может оказаться для популяции «бомбой замедленного действия» (Алтухов и др., 2000). Существуют теоретически обоснованные опасения возможных отрицательных последствий аутбридинга – разрушение адаптивных комплексов генов, увеличение темпов рекомбинации и спонтанного мутационного процесса (Бочков, 1997).

Масштабы аутбридинга в городских популяциях России и сопредельных стран

Одним из показателей аутбридинга является доля гетеролокальных браков в популяции. На протяжении большей части истории человечества преобладали гомолокальные браки.

Крупнейший отечественный антрополог В.В. Бунак полагал, что гомогенность антропологического типа населения при одновременном сохранении генетического разнообразия может поддерживаться в популяции при такой величине круга брачных связей, которая обеспечивает заключение 70-75 % гомолокальных браков (Бунак, 1980). Еще в конце XIX в. для русских крестьян, составлявших большинство населения страны, был характерен именно такой тип популяционной структуры - почти 90 % браков заключалось в радиусе 10 км, т. е. между уроженцами одного села или соседних селений (данные по сельскому населению Серпуховского уезда Московской губернии) (Жомова, 1965). Сходная картина наблюдалась в позапрошлом веке и в первой половине прошлого столетия и в других сельских районах нашей страны, в селах и небольших городах России и Западной Европы. В городах России для некоторых сословий на «междугородний брак» требовалось даже специальное разрешение (Жирнова, 1980). По данным Л.И. Васильевой (2002), во второй половине XIX в. среди сельских жителей Курской губернии 96-97 % браков заключалось между уроженцами своего уезда, в том числе половина - между односельчанами. В малых городах доля браков между уроженцами своего уезда составляла 90-92 %, в том числе 1/3 браков заключалась между выходцами из одного села. Такие особенности брачной структуры создавали широкое поле для проявления эффектов инбридинга. Для крупных городов уже в этот период были характерны гетеролокальные браки, а доля гомолокальных браков была значительно ниже (табл. 5).

Так, в Курске доля браков между уроженцами города составляла 50–63 %, а доля браков между выходцами из Курского уезда – 23–25 % (Васильева, 2002). В Москве доля браков между местными уроженцами и в конце XIX в. и в середине XX в. составляла всего 10–12 %; 2/3 браков заключались между мигрантами, остальные – между москвичами и приезжими. (Правда, не следует забывать, что в это время в городах помимо браков между коренными жителями заключалось еще и много изолокальных браков между мигрантами). В 1960–1970-е гг. в Курске доля браков между курянами составляла лишь 12–14 % (Иванов и др., 1996; Ва-

 Таблица 5

 Параметры брачной структуры в различных городах России и Украины

Годы	Индекс эндогамии, %	Брачные расстояния, км	Межнациональные браки, %
		Москва	
1892–1918	12,49	256 ± 7	5 (14,7 в 1936 г.)
1955	9,65	503 ± 14	14,8
1980	37,20	646 ± 29	16,5
1994–1995	41,70	541 ± 24	22,1
		Курск ¹	
1865–1873	63	$78,39 \pm 6,56$	
1895-1900	50	$140,57 \pm 9,63$	
1960	12		7,71
1967-1970	14	$746,27 \pm 48,51$	
1989	27		7,39
1993–1995	32	$847,53 \pm 52,41$	
		Белгород ²	
1960	5,2	590 ± 39	16,9
1985	13,2	796 ± 35	14,9
1995	22,0	891 ± 43	15,6
		X арьков 3	
1960	5,8–12,6	548	48,1
1985	19,9–26,7	721	51,4
1993	30,03–30,83	627	52,0
		Донецк ⁴	
1960	12	654 ± 23	52,3
1985	23	658 ± 28	54,5
1992	46	536 ± 36	52,0
		Полтава ⁵	
1960	12,3	476 ± 38	27,9
1985	17,1	658 ± 34	33,1
1995	38,9	450 ± 31	26,2
		Луганск ⁶	
1960	12,12	654,1 ± 17,9	
1985	24,41	$759,5 \pm 21,6$	
1990	30,54	$717,9 \pm 21,7$	
2000	43,15	593,5 ± 31,1	

 $^{^1}$ Иванов и др.,1996; Васильева, 2002; 2 Атраментова, Филипцова, 2005б; 3 Атраментова, 1991а; Атраментова и др., 2002а; 4 Атраментова и др., 2000; 5 Атраментова, Филипцова, 1999; 6 Атраментова, Анцупова, 2006.

сильева, 2002); примерно такие же индексы эндогамии наблюдались в этот период в Харькове, Луганске, Донецке и Полтаве (Атраментова, 1991а; Атраментова, Филипцова, 1999; Атраментова и др., 2000; Атраментова, Анцупова, 2006), а в Белгороде они были еще ниже (Атраментова, Филипцова, 2005а). Таким образом, население крупных городов уже более столетия характеризуется принципиально иным типом популяционной структуры, который можно с полным основанием назвать аутбредным. К концу ХХ в. доля гомолокальных браков во всех изученных городах возросла, но все же составляет меньшую часть всех брачных союзов (от 22 % в Белгороде до 46 % в Донецке). В Москве примерно такую же величину составляют браки между коренными москвичами и приезжими, при этом заметно снизилась доля браков между мигрантами - до 18-20 %. Эти изменения отражают снижение коэффициентов брачной миграции, являющееся следствием административных мер по ограничению численности городского населения (см. раздел о миграции). Если многие городские популяции стали в последнее время более «закрытыми», то сельские – наоборот, более «открытыми», при этом уровень аутбридинга во всех типах популяций с различным уровнем урбанизации становится примерно одинаковым.

Другим генетическим параметром, отражающим степень генетических различий между брачными партнерами, а следовательно, и уровень аутбридинга, является расстояние между местами рождения супругов. Во второй половине XIX в. среднее арифметическое брачное расстояние составляло для сельского населения Курской области всего 7 км, для малых городов 15–20 км, в Курске – 78 км; на рубеже XIX и XX вв. - 141 км в Курске и 256 км в Москве (табл. 5). К концу ХХ в. этот параметр в сельской местности Курской области стал даже выше, чем в малых городах (463 и 431 км соответственно), а в Курске возрос до 847 км. В крупных городах Украины среднее брачное расстояние было максимальным в 1980-е гг. (658–759 км). В Москве в 1980-е гг. среднее брачное расстояние для русских составило 646 км, а к концу века уменьшилось до 541 км; в межэтнических браках расстояние последовательно возрастает - до 1300 км в 1990-е гг. Столь большие расстояния свидетельствуют о широте круга брачных связей современных горожан.

Наиболее наглядный показатель аутбридинга – увеличение доли межнациональных браков. До революции 1917 г. межнациональные браки в Центральной России являлись редким исключением. Так, даже в 1925 г. 99 % браков, заключенных русскими мужчинами на территории европейской части РСФСР, были внутринациональными. Этнический состав городского населения неизбежно становился более пестрым, чем в окружающей сельской местности. Но все же и в Москве доля межэтнических браков до революции не превышала 5 %, во многом вследствие ограничений, накладываемых брачным законодательством на межконфессиональные браки. К 1936 г. доля смешанных браков выросла почти в 3 раза, а в последней изученной нами брачной когорте 1994-1995 гг. превысила 22 % (табл. 5). Примерно такие же масштабы межнациональных браков характерны и для многих других городов России (Ангарск, Томск) и прежнего СССР (Алма-Ата, Ашхабад), а в некоторых городах Украины (Харьков, Донецк) смешанные браки (в основном русскоукраинские) составляют более половины (сводку данных см. Курбатова, Победоносцева, 2004).

Расчеты показывают, что в середине 1990-х гг. даже в Москве масштабы межэтнической брачности (22 %) в целом еще не достигли уровня панмиксии (26 %); при этом разные этнические группы находятся на разных этапах этого пути (Курбатова, Победоносцева, 2004). Дальше всего от состояния панмиксии находятся этнические группы, относящиеся к мусульманской конфессии, в то время как почти все этнические группы, представляющие христианские конфессии (за исключением армян, грузин и осетин), достигли или почти достигли этого состояния. К 1999 г. доля межэтнических браков, заключенных русскими женщинами, даже превысила уровень, ожидаемый при панмиксии, что и является истинным свидетельством наступления эры аутбридинга в московской популяции. Этот сдвиг, произошедший всего за 5 лет, отражает процесс снижения положительной брачной ассортативности по национальному признаку (или ее полное исчезновение у русских), рассмотренный в предыдущем разделе.

Генетические последствия аутбридинга (на примере межэтнических браков в Москве)

Для анализа этой проблемы необходимо вернуться к модели «изоляты», предположив, что разные этнические группы Москвы представляют собой отдельные субпопуляции, поток генов между которыми происходит в результате смешанных браков (см. раздел о миграции). Генетические последствия смешения генофондов разных этнических групп будут зависеть от структуры межнациональных браков. В московской популяции в межнациональные браки вступают в основном русские женщины - такие союзы составляют в разные годы от 55 % до 63 % от всех смешанных браков. Если в 1955 г. в их структуре преобладали русско-украинские, то в 1995 г. с ними почти сравнялись по частоте браки с армянами, грузинами и азербайджанцами, а традиционных для Москвы русско-еврейских, и русско-белорусских браков стало заметно меньше. Заметно увеличивается со временем доля браков между русскими женщинами и представителями северо-кавказских этносов, здесь следует подчеркнуть выраженную гендерную асимметрию (Курбатова, 1998; Курбатова, Победоносцева, 2004). Интересно отметить, что для русско-татарских браков такая асимметрия не характерна - соотношение числа браков русский × татарка и русская × татарин почти равное. Распространенность браков между русскими и мусульманами можно приблизительно оценить, просуммировав число браков с татарами, азербайджанцами и представителями народов Северного Кавказа. Получается, что в Москве в последние годы таковым является каждый пятый межнациональный брак (каждый четвертый для женщин и каждый шестой – для мужчин). Социокультурные аспекты такого смешения представляют несомненный интерес не только для специалистов, но и для городской администрации.

Если говорить о генетических последствиях для конкретных этнических групп, то следует в первую очередь определить направле-

ние потоков генов, которое будет зависеть от выбора национальности потомками от смешанных браков. Анализ соответствующих данных (индексов этнонимии) показывает, что в Москве большинство потомков межнациональных браков с участием русских считаются русскими (см. Курбатова, Победоносцева, 2004). Поэтому поток генов направлен в основном в сторону русских, а это означает, что генофонд русского населения Москвы как губка впитывает гены других этносов. Величину этого потока можно оценить, преобразовав матрицы «национальность мужа» - «национальность жены» в матрицу «родитель - потомок» с учетом индексов этнонимии. Вклад русских матерей в генофонд русских (по паспорту) детей $(R_{\circ} \to R)$ и соответствующий вклад русских отцов $(R_{\ensuremath{\beta}} \to R)$ выражаются следующим образом:

$$R_{\circ} \to R = \frac{(R \times R) + (R \times F)I_{R1}}{(R \times R) + (R \times F)I_{R1} + (F \times R)I_{R2}}$$
$$(R \times R) + (R \times F)I_{R2}$$

$$R_{\beta} \rightarrow R = \frac{(R \times R) + (R \times F)I_{R2}}{(R \times R) + (R \times F)I_{R1} + (F \times R)I_{R2}},$$

где $(R \times R)$ – число внутринациональных браков русских; $(R \times F)$ – число браков между русскими женщинами и мужчинами других национальностей; $(F \times R)$ – число реципрокных браков; I_{R1} и I_{R2} – индексы этнонимии (доля потомков, выбирающих русскую национальность) для прямых и реципрокных браков.

Соответственно вклад матерей и отцов других национальностей в генофонд русских детей ($F_{\circlearrowleft} \to R$ и $F_{\circlearrowleft} \to R$) будет выглядеть следующим образом:

$$F_{\varphi} \rightarrow R = \frac{(F \times R)I_{R2}}{(R \times R) + (R \times F)I_{R1} + (F \times R)I_{R2}}$$

$$F_{\tilde{C}} \rightarrow R = \frac{(R \times F)I_{R1}}{(R \times R) + (R \times F)I_{R1} + (F \times R)I_{R2}}.$$

Результаты соответствующих расчетов приведены в табл. 6. Они показывают, что в конце XX в. вклад русских матерей в генофонд следующего поколения русских детей составляет 93 %, а отцов — 88 %. Соответственно поток генов других этнических групп в генофонд русских москвичей за поколение составляет m=0.07 по материнской линии и m=0.12 — по отцовской. Максимальный

Таблица 6
Вклад отцов и матерей разных национальностей в генофонд русских детей (по данным о браках, заключенных в период с 1955 по 1995 гг.)

Национальность родителей	Год					
	1955		1980		1994–1995	
	отцы	матери	отцы	матери	отцы	матери
Русские	90,92	95,33	91,41	93,39	88,01	92,79
Украинцы	3,41	1,55	3,16	1,82	2,94	2,60
Белорусы	1,40	0,87	0,83	0,56	0,39	0,62
Евреи	1,54	0,58	1,31	0,45	0,98	0,55
Татары	0,29	0,49	0,95	1,15	0,75	0,67
Армяне	0,34	0,03	0,55	0,53	2,07	0,59
Грузины	0,15	0,09	0,23	0,12	1,52	0,28
Азербайджанцы	0,12	0,06	0,32	0,04	1,19	0,14
Мордва	0,26	0,42	0,13	0,35	0,04	0,22
Другие	1,58	0,56	1,10	1,59	2,13	1,53

вклад в этот поток на протяжении многих лет вносят украинцы, однако в последние годы заметно возрос поток генов закавказских народов по отцовской линии. Динамика этого процесса в поколениях, отраженная на рис. 6, выражается формулой

$$M = 1 - (1 - m)^t$$

где M — доля «примеси чужих генов» через t поколений; m — величина потока генов за поколение (коэффициент миграции) (Cavalli-Sforza, Bodmer, 1971).

Итог этого анализа заключается в следующем: генный поток по линии отцов (рис. 6а) приводит к тому, что через десять поколений генофонд русских Москвы на 70 % состоит из «чужих генов» (эта динамика будет характерна для Y-сцепленных генов), а по материнской линии (рис. 6б) «примесь» будет составлять половину генофонда (для митохондриальных генов). Для аутосомных генов динамика будет выглядеть усредненным образом. Располагая данными о частотах генетических маркеров в этнических группах, принимающих участие в смешении, на основе этой модели можно рассчитать динамику для конкретного локуса (как это сделано в разделе о миграции).

Таким образом, генетические последствия смешанных браков для русского населения Москвы состоят в постоянном увеличении уровня генетической изменчивости, что может обусловить своеобразие генофонда русских москвичей, по сравнению с генофондом русского этноса в целом. С другой стороны, асимметричный выбор национальности потомками от смешанных браков является единственным демографическим фактором, способствующим поддержанию численности русских в столице. Что касается других этнических групп Москвы, то их генетическое разнообразие значительно не изменится, поскольку поток «чужих» генов в их генофонд невелик. Так, в семьях, где муж русский, а жена татарка, лишь 6,4 % детей выбирают материнскую национальность, а в семьях, где муж татарин, а жена русская, 13,1 % потомков предпочитают этническую принадлежность отца. Такой выбор является единственным фактором, направленным на снижение численности «этнических меньшинств» в столице. Следовательно, процессы аутбридинга в Москве по-разному влияют на уровни генетического разнообразия и размеры самого многочисленного этноса -

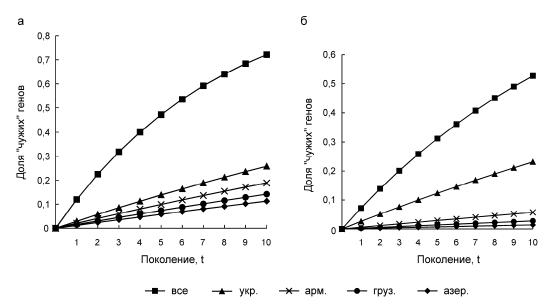


Рис. 6. Поток генов другой национальности в генофонд русских детей, родившихся в Москве. а – по линии отцов, б – по линии матерей.

русских и малочисленных этнодисперсных групп. Для популяции в целом распространение межэтнических браков приводит к уменьшению генетических различий между этнодисперсными группами (межсубпопуляционного разнообразия). В то же время изменение размеров этнических групп в городской популяции в основном зависит не от процессов ассимиляции, а от различий в темпах их миграционного и естественного прироста. Влияние этого последнего фактора требует отдельного рассмотрения.

Заключение

Материалы, представленные в данной статье, демонстрируют некоторые отличительные черты городов-мегаполисов как относительно новых популяционных структур: огромный эффективный объем; преобладающая роль центростремительной миграции, полиэтничный состав населения, сложная инфраструктура, сочетающая наличие внутренней подразделенности и аутбридинга. Другие особенности: нестабильный характер естественного воспроизводства населения, искусственная среда обитания, загрязнение среды генотоксическими агентами - остались за рамками нашего рассмотрения. Некоторые из перечисленных особенностей носят общий характер, другие имеют пространственную и временную специфику. В целом можно сказать, что современный мегаполис в историческом плане представляет новую, непривычную для человека среду обитания (для нашей страны – 4–5 поколений).

Основным фактором популяционной динамики для городского населения является давление миграции. Приток мигрантов, обеспечивающий рост городов, сам по себе приводил к нестабильному состоянию генофонда городского населения. Он постоянно обновляется за счет генов, привносимых мигрантами и в итоге представляет собой неслучайную и изменяющуюся во времени выборку генов из геномножества этнотерриториальных групп. Можно сказать, что городские популяции «перекачивают» межпопуляционное разнообразие и соседних, и дальних популяций в свое – внутрипопуляционное. Если принять во внимание еще и характерную для городского населения естественную убыль (вследствие превышения смертности над рождаемостью), то становится оправданным представление о городе как некоей «черной дыре». Как заметили авторы известной монографии (Cavalli-Sforza, Bodmer, 1971), гены рождаются в сельской местности и умирают в городе. Сам характер миграционных процессов также претерпевает изменения во времени - увеличивается радиус центростремительной миграции, ослабевает ее зависимость от географического расстояния (изоляция расстоянием), все более пестрым становится этнический состав прибывающих в город мигрантов. В результате увеличивается внутрипопуляционное генетическое разнообразие городских популяций. Как показано в статье, миграционные процессы могут способствовать не только уменьшению, но и увеличению генетического груза популяции (роль, обычно отводимая другим факторам популяционной динамики — мутационному процессу, релаксации отбора).

Характерной особенностью структуры городского населения является несоответствие модели панмиксной популяции, описываемой законом равновесия Харди-Вайнберга. В большинстве старых городов существовала (а кое-где еще существует) неоднородность расселения различных этнодемографических групп. Историческая преемственность развития отдельных городских частей приводит к тому, что «город на малом пространстве воспроизводит пространственную генетическую структуру населения обширных регионов страны, из которых шел приток в город» (Рычков, Балановская, 1996). Пространственная неоднородность генофонда в нативных популяциях сама по себе имеет адаптивное значение. В условиях пространственно деструктурированного генофонда потери в результате неблагоприятных средовых воздействий (например, эпидемий) выше, чем в естественной подразделенной системе. В городе адаптивный смысл подразделенности другой – она формируется не в результате адаптации к экологическим факторам, а консолидации среди «своих».

В российских городах характер генетикодемографических процессов имеет свою специфику. Население крупных городов издавна было полиэтничным и поликонфессиональным. К концу XX в. Москва стала центром панмиксии всех этнорегиональных групп населения прежнего СССР, а затем России и «ближнего зарубежья». Ослабли пространственная подразделенность городских популяций и положительная брачная ассортативность по большинству генетически значимых признаков. В настоящее время предпочтение внутриэтнических браков характерно лишь для «новых» национальных общин, еще не вполне интегрировавшихся в иноэтничную городскую среду. В Москве доля межэтнических браков приблизилась к величине, ожидаемой при панмиксии. Это оправдывает мелькающие на страницах печатных изданий упоминания о Москве как о «Новом Вавилоне». Максимальные масштабы аутбридинга характерны для русских женщин, потомки которых от смешанных браков в основном выбирают национальность матери.

Методы демографической генетики дают уникальную возможность прогнозирования дальнейших тенденций динамики генофондов городского населения. Очевидно, что межэтнические различия в темпах миграционного и естественного приростов обусловят в долговременной перспективе изменения этнического и конфессионального состава населения крупных городов (сделанный нами вариант прогноза для Москвы (Курбатова, Победоносцева, 2004) в большой степени оправдался материалами Всероссийской переписи населения 2002 г.). В результате следует ожидать динамики в последующих поколениях частот некоторых генных маркеров, распределение которых имеет выраженную этническую специфику. Вследствие асимметричного выбора национальности потомками от смешанных браков такая динамика прогнозируется не только для городской популяции в целом, но и для отдельных этнических групп. В том случае, если поток генов более интенсивен по мужской линии (что характерно для русских москвичей), с наибольшей скоростью будут изменяться частоты генов, локализованных в У-хромосоме, а с наименьшей скоростью – митохондриальный геном.

Авторы статьи отдают себе отчет в том, что реальные генетические процессы в популяциях должны, несомненно, изучаться методами биохимической и молекулярной генетики, основанными на анализе генетических маркеров, однако глубоко убеждены в том, что изучение методами демографической генетики должно предшествовать процессу формирования выборки для лабораторных исследований. Представление о городской популяции как о живом развивающемся организме важно не только для фундаментальной науки, но и для практических целей - профилактической медицины и медицинской генетики (динамика параметров генетического груза, изменение спектра наследственной патологии). Представления о

сложности и динамичности генетической структуры городского населения могут быть востребованы и в той области судебной медицины, которая занимается генетической идентификацией личности и установлением родственных связей между индивидуумами, поскольку все необходимые для таких анализов вероятностные расчеты должны быть основаны на данных о частотах аллелей в конкретной («референтной») популяции в конкретном временном интервале.

Авторы благодарят проф. Л.А. Животовского за ценные консультации. Исследования, положенные в основу данной статьи, в разные годы выполнялись благодаря финансовой поддержке ГНТП «Приоритетные направления генетики», Программы правительства Москвы «Наука — Москве», RSS HESP, РФФИ и Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Динамика генофондов растений, животных и человека».

Литература

- Алексеев В.П. Очерки экологии человека. М.: Наука, 1993. 191 с.
- Алексеева Т.И. Адаптация человека в различных экологических нишах Земли (биологические аспекты). Курс лекций. М.: МНЭПУ, 1998. 280 с.
- Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. М.: ИКЦ «Академкнига», 2003. 431 с.
- Алтухов Ю.П., Курбатова О.Л. Проблема адаптивной нормы в популяциях человека // Генетика. 1990. Т. 26. № 4. С. 583–598.
- Алтухов Ю.П., Курбатова О.Л., Ботвиньев О.К. и др. Генные маркеры и болезни: генетические, антропометрические и клинические особенности детей, больных острой пневмонией // Генетика. 1981. Т. 17. № 5. С. 920–931.
- Алтухов Ю.П., Шереметьева В.А., Рычков Ю.Г. Гетерозис как причина акселерации у челове-ка // Докл. РАН. 2000. Т. 370. № 1. С. 130–133.
- Асанов А.Ю. Популяционная динамика и геногеография бета-талассемии в республиках бывшего СССР: Автореф. дис. ... д-ра. биол. наук. М.: МГНЦ РАМН, 1997. 42 с.
- Атраментова Л.А. Брачная структура харьковской популяции по национальности и месту рождения // Генетика. 1991а. Т. 27. № 4. С. 737–745.
- Атраментова Л.А. Брачная структура населения г. Харькова в отношении генетически значимых социально-демографических призна-

- ков // Генетика. 1991б. Т. 27. № 5. С. 920–927. Атраментова Л.А., Анцупова В.В. Пространственно-географические характеристики брачной миграции в Луганской области // Генети-
- ка. 2006 (в печати). Атраментова Л.А., Мещерякова И.П. Динамика
- Атраментова Л.А., Мещерякова И.П. Динамика демографической и брачной структуры евпаторийской популяции // Генетика. 2006 (в печати).
- Атраментова Л.А., Мухин В.Н., Филипцова О.В. Генетико-демографические процессы в городских популяциях Украины в 90-х годах. Брачная структура донецкой популяции // Генетика. 2000. Т. 36. № 1. С. 93–99.
- Атраментова Л.А., Филипцова О.В. Генетикодемографические процессы в городских популяциях Украины в 90-х годах. Брачная структура харьковской популяции // Генетика. 1998. Т. 34. № 8. С. 1120–1126.
- Атраментова Л.А., Филипцова О.В. Генетикодемографические процессы в городских популяциях Украины в 90-х годах. Брачная структура полтавской популяции // Генетика. 1999. Т. 35. № 12. С. 1699–1705.
- Атраментова Л.А., Филипцова О.В. Пространственные характеристики брачной миграции в белгородской популяции // Генетика. 2005а. Т. 41. № 5. С. 686–696.
- Атраментова Л.А., Филипцова О.В. Генетикодемографическая структура белгородской популяции: возраст, национальность, образование, профессия // Генетика. 2005б. Т. 41. № 6. С. 823–829.
- Атраментова Л.А., Филипцова О.В., Осипенко С.Ю. Генетико-демографические процессы в городских популяциях Украины в 90-х годах. Этнический состав миграционного потока харьковской популяции // Генетика. 2002а. Т. 38. № 7. С. 972–979.
- Атраментова Л.А., Филипцова О.В., Осипенко С.Ю. Генетико-демографические процессы в городских популяциях Украины в 90-х годах. Национальность и место рождения мигрантов в полтавской популяции // Генетика. 2002б. Т. 38. № 9. С. 1276–1281.
- Атраментова Л.А., Филипцова О.В., Мухин В.Н., Осипенко С.Ю. Генетико-демографические процессы в городских популяциях Украины в 90-х годах. Этногеографические характеристики миграции в донецкой популяции // Генетика. 2002в. Т. 38. № 10. С. 1402–1408.
- Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: Медицина, 1997. 288 с.
- Бунак В.В. Род Ното, его возникновение и последующая эволюция. М.: Наука, 1980. 329 с.
- Васильева Л.И. Динамика генетико-демографической структуры населения курской области. Миграционные процессы // Генетика. 2002.

- T. 38. № 4. C. 546-533.
- Вишневский А., Андреев Е. В ближайшие полвека население России может расти только за счет миграции // Население и общество. Информационный бюллетень Центра демографии и экологии человека ИНП РАН. № 54. Июнь 2001.
- Ганцкая О.А., Дебец Г.Ф. О графическом изображении результатов статистического обследования межнациональных браков // Сов. этнография. 1966. № 3. С. 109–118.
- Гинтер Е.К., Ревазов А.А., Петрин А.Н. Влияние урбанизации на груз наследственных болезней в популяциях // Наследственность человека и окружающая среда / Ред. Ю.П. Алтухов. М.: Наука, 1992. Вып. 2. С. 22–35.
- Демографический энциклопедический словарь. М.: Сов. энцикл., 1985. С. 97–98.
- Дубинин Н.П., Алтухов Ю.П., Курбатова О.Л., Сусков И.И. Интегральная генетическая характеристика «адаптивной нормы» в популяциях человека // Докл. АН СССР. 1976. Т. 230. № 4. С. 957–960.
- Дуброва Ю.Е., Богатырева Л.В. Изменчивость антропометрических признаков у новорожденных потомков русско-бурятских браков // Генетика. 1993. Т. 29. № 10. С. 1702–1711.
- Дуброва Ю.Е., Гаврилец С.Ю. Эпистатическое взаимодействие генов у потомков отдаленных браков, заключенных в пределах русского населения // Докл. АН СССР. 1989. Т. 309. № 1. С. 211–215.
- Дуброва Ю.Е., Шенин В.А. Генетические факторы адаптации русского населения западного участка байкало-амурской магистрали // Наследственность человека и окружающая среда / Ред. Ю.П. Алтухов. М.: Наука, 1992. Вып. 2. С. 55–67
- Животовский Л.А. Интеграция полигенных систем в популяциях. М.: Наука, 1984. 183 с.
- Животовский Л.А., Хуснутдинова Э.К. Референтная популяция и судебно-медицинская ДНК-экспертиза: меж- и внутриэтнические различия по ДНК-маркерам и оценка вероятности идентификации // Мед. генетика. 2003. Т. 2. № 5. С. 201–206.
- Жирнова Г.В. Брак и свадьба русских горожан в прошлом и настоящем. М.: Наука, 1980. 150 с.
- Жомова В.К. Материалы по изучению круга брачных связей в русском населении // Вопр. антропологии. 1965. Вып. 21. С. 111–114.
- Иванов В.П., Чурносов М.И., Кириленко А.И. Брачная структура г. Курска // Генетика. 1996. Т. 32. № 3. С. 440–444.
- Икрамов К.М., Дуброва Ю.Е., Алтухов Ю.П., Подогас А.В. Популяционно-генетическое изучение дифференциальной плодовитости человека (на примере привычного невынаши-

- вания беременности). 2. Распределение генотипов и уровни гетерозиготности по совокупности биохимических маркеров генов // Генетика. 1986. Т. 22. № 8. С. 2192–2201.
- Итоги Всероссийской переписи населения 2002 г. Т. 10. Продолжительность проживания населения в месте постоянного жительства. М.: ИИЦ «Статистика России», 2005. 382 с.
- Кабузан В.М. Народы России в XVIII веке: численность и этнический состав. М.: Наука, 1990. 256 с.
- Курбатова О.Л. Опыт генодемографического исследования больших панмиксных популяций. Генетическая структура двух последовательных поколений жителей Москвы // Вопр. антропологии. 1975. Вып. 50. С. 30–45.
- Курбатова О.Л. Генетические процессы в городском населении (опыт генодемографического исследования популяции г. Москвы): Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.: МГУ, 1977. 22 с.
- Курбатова О.Л. Выявление адаптивного значения полиморфизма групп крови человека путем анализа совокупности локусов. Уровни гетерозиготности и разнообразие фенотипов в двух поколениях // Генетика. 1996. Т. 32. № 7. С. 996–1006.
- Курбатова О.Л. Этнодемографические процессы и экологическая ситуация в Москве в свете проблемы генетической безопасности населения // Безопасность России. Безопасность и устойчивое развитие крупных городов. М.: МГФ «Знание», 1998. С. 311–335.
- Курбатова О.Л. Эколого-генетические аспекты миграции // «Экология человека: от прошлого к будущему»: Докл. Всерос. науч. конф. «Научные труды МНЭПУ» Вып. 1. Сер. «Экология» / Сост. Р.В. Татевосов. М.: Изд-во МНЭПУ, 2001. С. 44–61.
- Курбатова О.Л., Победоносцева Е.Ю. Роль миграционных процессов в формировании брачной структуры московской популяции. Сообщение 2. Брачная ассортативность в отношении возраста, мест рождения и национальности супругов // Генетика. 1988а. Т. 24. № 9. С. 1679–1688.
- Курбатова О.Л., Победоносцева Е.Ю. Роль миграционных процессов в формировании брачной структуры московской популяции. Сообщение 3. Брачная ассортативность как фактор, противодействующий аутбридингу // Генетика. 1988б. Т. 24. № 9. С. 1689–1695.
- Курбатова О.Л., Победоносцева Е.Ю. Генетикодемографические процессы при урбанизации: миграция, аутбридинг и брачная ассортативность // Наследственность человека и окружающая среда / Ред. Ю.П. Алтухов. М.: Наука, 1992. Вып. 2. С. 7–22.

- Курбатова О.Л., Победоносцева Е.Ю. Генетикодемографические процессы в многонациональной популяции // Усп. соврем. генетики. 1996. Вып. 20. С. 38–61.
- Курбатова О.Л., Победоносцева Е.Ю. Урбанизированные популяции // Динамика популяционных генофондов при антропогенных воздействиях. Гл. 5.2. / Ред. Ю.П. Алтухов. М.: Наука, 2004. С. 433–516.
- Курбатова О.Л., Победоносцева Е.Ю., Имашева А.Г. Роль миграционных процессов в формировании брачной структуры московской популяции. Сообщение 1. Возраст, место рождения и национальность вступающих в брак // Генетика. 1984. Т. 20. № 3. С. 501–511.
- Курбатова О.Л., Победоносцева Е.Ю. Генетикодемографические процессы при урбанизации: миграция, аутбридинг и брачная ассортативность // Наследственность человека и окружающая среда / Ред. Ю.П. Алтухов. М.: Наука, 1992. Вып. 2. С. 7–22.
- Курбатова О.Л., Победоносцева Е.Ю., Свежинский Е.А. Генетико-демографические процессы в московской популяции в середине 1990-х годов. Миграция и эмиграция как факторы изменения генетического разнообразия популяции // Генетика. 1997. Т. 33. № 12. С. 1688–1997.
- Курбатова О.Л., Победоносцева Е.Ю., Свежинский Е.А. Влияние этноконфессиональных факторов на динамику генофонда населения Москвы // Мусульмане изменяющейся России. М.: Российская политическая энциклопедия (РОССПЭН), 2002. С. 142–172.
- Курбатова О.Л., Свежинский Е.А., Победоносцева Е.Ю., Асанов А.Ю. Прогноз временной динамики частот генов в населении России под воздействием притока мигрантов // Тез. 2-го (4-го) Российского съезда медицинских генетиков. Курск, 2000. С. 62–64.
- Ли Ч. Введение в популяционную генетику. М.: Мир, 1978. 555 с.
- Лимборская С.А., Хуснутдинова Э.К., Балановская Е.В. Этногеномика и геногеография народов Восточной Европы. М.: Наука, 2002. 261 с.
- Миграционная ситуация в Москве и основные направления работы миграционных служб г. Москвы. Аналитическая справка. М., 1997. 13 с.
- Население СССР 1988: Статистический ежегодник. М.: Финансы и статистика, 1989. 704 с.
- Население России. 1999. Седьмой ежегодный демографический доклад / Под ред. А.Г. Вишневского. М.: Книжный дом «Университет», 2000. 156 с.
- Некрасова Е.П. Популяционно-генетическая структура городской популяции Туркменистана и распространенность в ней моногенной наслед-

- ственной патологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1992. 24 с.
- Петрин А.Н. Наследственные болезни в популяциях с различной генетической структурой: Автореф. дис. . . . д-ра мед. наук. М., 1992. 37 с.
- Плохинский Н.А. Биометрия. М.: МГУ, 1970. 365 с. Победоносцева Е.Ю., Свежинский Е.А., Курбатова О.Л. Генетико-демографические процессы в московской популяции в середине 1990-х годов. Анализ этногеографических параметров миграции: изоляция расстоянием // Генетика. 1998. Т. 34. № 3. С. 423–430.
- Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск: Наука. Сиб. предприятие РАН, 1997. 224 с.
- Рычков Ю.Г. Сравнительное изучение генетического процесса в урбанизированной и изолированных популяциях // Вопр. антропологии. 1979. Вып. 63. С. 3–21.
- Рычков Ю.Г. Генетика человека (демографические аспекты) // Демографический энциклопедический словарь. М.: Сов. энцикл., 1985. С. 84–87.
- Рычков Ю.Г., Балановская Е.В. Концепция эколого-генетического мониторинга населения России // Усп. соврем. генетики. Вып. 20. М.: Наука, 1996. С. 3–37.
- Рычков Ю.Г., Жукова О.В., Шереметьева В.А. и др. Генофонд и геногеография народонаселения. Т. 1. Генофонд населения России и сопредельных стран. СПб.: Наука, 2000. 611 с.
- Салюкова О.А. Наследственные болезни и факторы в сельских районах и малых городах Томской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1993. 25 с.
- Салюкова О.А., Назаренко Л.П., Пузырев В.П., Салюков В.Б. Генетико-демографическая характеристика сельских районов и малых городов Томской области // Генетика. 1997. Т. 33. № 7. С. 1005–1011.
- Свежинский Е.А., Курбатова О.Л. Опыт исторической реконструкции генетико-демографической структуры московской популяции на рубеже XIX и XX веков // Генетика. 1999. Т. 35. № 8. С. 1149–1159.
- Свежинский Е.А., Курбатова О.Л., Победоносцева Е.Ю. Дифференциальный вклад мужчин и женщин разных национальностей в генофонд московской популяции // Мужчина и женщина в современном мире: меняющиеся роли и образы. Т. 2 (Труды III Междунар. конф. по гендерным исследованиям). М.: Ин-т этнологии и антропологии РАН, 1999. С. 150–161.
- Святова Г.С., Куандыков Е.У., Чулкина М.П. Генетико-демографическая характеристика популяции большого многонационального города: (на примере Алма-Аты) // Генетика.

- 1988. T. 24. № 7. C. 1269-1275.
- Соловенчук Л.Л. Генетические аспекты адаптации человека к экстремальным условиям среды // Наследственность человека и окружающая среда / Ред. Ю.П. Алтухов. М.: Наука, 1992. Вып. 2. С. 35–54.
- Спицын В.А. Биохимический полиморфизм человека. М.: МГУ, 1985. 214 с.
- Тимофеев-Ресовский Н.В., Воронцов Н.Н., Яблоков А.В. Краткий очерк теории эволюции. М.: Наука, 1969. 335 с.
- Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. Т. 3. М.: Мир, 1990. 366 с.
- Чуйко Л.В. Браки и разводы. М.: Статистика, 1975. 176 с.
- Юхнева Н.В. Этнический состав и этносоциальная структура населения Петербурга. Л.: Наука, 1984. 223 с.
- Bittles A.H. Consanguineous Marriage: Current Global Incidence and its Relevance to Demographic Research / Research Report. No 90-186. Population Studies Center. University of Michigan, 1990. 11 p.
- Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. The Genetics of Human Populations. San Francisco: Freeman and Co, 1971. 959 p.
- Coleman D. Ethnic intermarriage // Minority populations: Proc. of the 27th annual symposium of the Galton Institute / Eds A.H. Bittles, D.F. Roberts. London: McMillan, 1992. P. 208–240.
- Holzgreve W., Miny P., Tercanli S., Horst J. Health problems of the turkish minority in Germany:

- experiences with a prenatal β -talassaemia detection programme // Minority Populations. Genetics, Demography and Health / Ed. A.N. Bittles, D.F. Roberts. London: The Macmillan Press Ltd, 1992. P. 156–171.
- Kurbatova O.L., Pobedonostseva E.Yu. Genetic demography of the Moscow population: migration, outbreeding and assortative mating // Ann. Hum. Biol. 1991. V. 18. № 1. P. 31–46.
- Kurbatova O.L., Pobedonostseva E.Yu. Assortative mating among minority ethnic groups in Moscow and other large cities of the CIS // Minority Populations. Genetics, Demography and Health / Ed. A.N. Bittles, D.F. Roberts. London: The Macmillan Press Ltd., 1992. P. 241–256.
- Minority Populations. Genetics, Demography and Health / Ed. A.N. Bittles, D.F. Roberts. London: The Macmillan Press Ltd, 1992. 276 p.
- Morton N.E. Isolation by distance in human populations // Ann. Hum. Genet. 1977. V. 40. P. 361–365.
- Morton N.E., Chung C.S., Mi M.P. Genetics of Interracial Crosses in Hawaii. Karger, 1967. 158 p.
- Penrose L.S. Evidence for heterosis in man // Proc. Roy. Soc. Lond. 1955. V. 144B. P. 203–213.
- Spuhler J.N. Assortative mating with respect to physical characteristics // Eugenics Quart. 1968. V. 15. № 2. P. 128–140.
- Susanne C. Assortative mating: Biodemographical structure of human populations // J. Hum. Evol. 1979. V. 8. P. 799–804.

URBAN POPULATIONS: GENETIC DEMOGRAPHY APPROACH (MIGRATION, SUBDIVISION, OUTBREEDING)

O.L. Kurbatova, E.Yu. Pobedonostseva

N.I. Vavilov Institute of General Genetics, RAS, Moscow, Russia, e-mail: kurbatova@vigg.ru

Summary

Specific features of an urban population as an object of population-genetics study have been considered. Much attention has been given to the methods of genetic demography, that enable us to estimate main parameters of urban population structure using demographic statistics sources and records. Temporal dynamics of migration parameters, marriage structure and population spatial heterogeneity have been analyzed on the basis of a long-term study of the Moscow population fulfilled by the authors of the present paper with inclusion of published data on other urban populations of Russia and bordering countries. Presented is a model of genetic-demographic processes in a modern conurbation — a new outbred type of population structure, which is turning into a centre of panmixia of various ethnoterritorial groups. Centripetal migration that enlarges intrapopulation genetic variability proves to be the main factor of population dynamics accounting for the conurbation gene pool instability. A prediction of gene frequency temporal dynamics in an urban population under migration pressure has been elaborated for some genetic markers, including monogenic hereditary diseases. Ideas of complexity and instability of an urban population structure, that have been formulated in this paper, may be interesting not only for fundamental science, but also for specialists in clinical genetics, preventive and forensic medicine.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И СТРАТЕГИИ КАРТИРОВАНИЯ ГЕНОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ КОМПЛЕКСНЫЕ ПРИЗНАКИ ЧЕЛОВЕКА

Ю.С. Аульченко^{1, 2}, Т.И. Аксенович¹

¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия; ² Erasmus Medical Center Rotterdam, The Netherlands, e-mail: yurii@bionet.nsc.ru; i.aoultchenko@erasmusmc.nl

Данный обзор посвящен методологии поиска генов, аллельная вариация которых связана с риском развития комплексных болезней. Обсуждаются принципы, лежащие в основе статистических методов, используемых при анализе генетико-эпидемиологических данных, и проблемы, возникающие при их использовании. Рассматриваются две основные стратегии генетического картирования — анализ генов-кандидатов и позиционное клонирование — и обсуждаются их основные ограничения. Также анализируются некоторые проблемы, связанные с генетической гетерогенностью комплексных признаков и взаимодействием генов, участвующих в их контроле.

Комплексные признаки человека

Комплексными (или сложными, мультифакторными, полигенными) называются такие признаки, которые контролируются множественными взаимодействующими факторами как генетической, так и средовой природы. С точки зрения медицинской генетики наиболее интересными комплексными признаками являются распространенные болезни (например, диабет или гипертония), а также некоторые количественные признаки, выступающие в роли эндогенных факторов риска этих болезней (например, физическая активность, недостаток которой является фактором риска сердечно-сосудистых и других патологий; индекс массы тела, увеличение которого способствует развитию диабета и коронарной болезни сердца; курение и др.).

Средовые и генетические факторы, контролирующие формирование комплексных признаков, различаются по времени действия и степени детерминированности. Каждый человек получает от своих родителей генетические факторы в форме специфичных аллелей. Уже на стадии зиготы наличие этих факторов детерминировано, они не меняются на протяжении жизни. Средовые факторы определяются состоянием окружающей среды и образом жизни. Они варьи-

руют в разные периоды времени, и не всегда можно предсказать или проконтролировать их изменение. Для того чтобы понять механизм генетического контроля признака, необходимо не только идентифицировать гены, принимающие участие в контроле признака, описать их аллельные варианты и взаимодействие между ними, но и выяснить, существует ли взаимодействие между аллелями и средовыми факторами.

В чем заключается отличие комплексных болезней от классических моногенных? Для моногенных (таких, как фенилкетонурия или муковисцидоз) выполняется правило классической генетики «один ген - один белок один признак». Это значит, что причиной моногенной болезни является повреждение одного определенного гена, и проявление мутации этого гена, т. е. развитие болезни, слабо модифицируется другими генами и средовыми эффектами. В этом случае говорят о полной пенетрантности мутантного генотипа. Мутации, вовлеченные в моногенные болезни, как правило, приводят к качественным изменениям - полной потере геном его функции. Это могут быть делеции и мутации, приводящие к преждевременной остановке трансляции или изменению аминокислотной последовательности. Каждая из таких мутаций редко встречается в популяции, но ассоциированный с ними риск болезни превышает среднепопуляционный в десятки и сотни раз. Следует отметить, что определенные семейные формы распространенных заболеваний могут также контролироваться моногенно. Например, для болезни Альцгеймера (ОМІМ #104300) известны семейные формы, вызываемые редкими мутациями большого эффекта в генах *APP*, *PSEN1* и *PSEN2*.

Как правило, мутации, вовлеченные в контроль комплексных заболеваний, имеют количественный эффект, т. е. приводят не к полному отсутствию определенного белка, а к изменению его концентрации, зачастую только в определенной ткани и/или на определенной стадии развития. Часто это мутации регуляторных генов, изменяющие интенсивность транскрипции кодирующих участков генома, имеющих нормальную структуру. Мутации в регуляторных последовательностях - не единственные причины изменения трансляционных процессов, которые также зависят от многих внешних и внутренних факторов. Поэтому в случае комплексных болезней мутантный генотип обладает неполной пенетрантностью, и риск, ассоциированный с такой мутацией, превышает среднепопуляционный всего в несколько (2-3) раз.

Некоторые аллели малого эффекта достаточно часто встречаются в популяции. В этом случае говорят о модели «распространенная болезнь-распространенный генетический вариант» (Common Disease - Common Variant hypothesis) (Lander, 1996; Reich, Lander, 2001). Примером такой модели является участие аллеля е4 гена АРОЕ в контроле болезни Альцгеймера. Частота этого аллеля в европейских популяциях составляет от 5 до 20 %, а риск заболевания для его носителей повышается приблизительно в 3 раза по сравнению со среднепопуляционным. Для гомозигот по аллелю e4 риск повышается в 15 раз. Аллель e4 объясняет значительную долю случаев болезни Альцгеймера (около 20 %). Сходная картина обнаруживается для диабета второго типа, риск которого повышен в полтора раза для носителей аллеля Pro12Ala гена PPAR-у – частота этого аллеля в европейских популяциях составляет примерно 80-90 %.

Кроме описанной выше модели в архи-

тектуре комплексных болезней встречается другая модель - «распространенная болезнь множественные редкие генетические варианты» (Common Disease - Multiple Rare Variants) (Weiss, Terwilliger, 2000; Wright, Hastie, 2001). Ее примером может служить детерминация рака молочной железы, обусловленная мутациями гена BRCA1 (OMIM +113705), ответственного за репарацию ДНК. Наличие мутантного аллеля в генотипе повышает риск рака груди до 80 %, что В 10 раз выше примерно среднепопуляционного риска. Известно несколько сотен мутантных вариантов гена BRCA1. Однако суммарная частота этих аллелей мала, в Европе только около 3 % заболеваний раком груди может быть объяснено мутациями этого гена.

В настоящее время общепринятой является точка зрения, что для большинства комплексных болезней контроль осуществляется по смешанному типу, т. е. в нем принимают участие как редкие, так и относительно распространенные аллели (Reich, Lander, 2001; Wright, Hastie, 2001; Pritchard, Cox, 2002). Такая ситуация возможна даже в рамках одного гена. Например, у 60 % людей, страдающих болезнью Крона (OMIM #266600), в гене *CARD15* обнаруживается один из трех распространенных аллелей, а еще у 20 % болезнь объясняется присутствием одного из 27 редких аллелей этого же гена (Lesage et al., 2002).

Идентификация генов, аллельные варианты которых изменяют риск болезни, имеет большое фундаментальное значение, так как позволяет понять биологию развития заболевания, разработать новые подходы к его лечению. Кроме того, знание аллельных вариантов, повышающих риск заболевания, имеет большое практическое значение. С его помощью можно будет устанавливать генетические профили больных и проводить индивидуальное лечение, специфически компенсируя функцию, затронутую генетическим дефектом. Используя знания о взаимодействии аллельных вариантов со средовыми факторами, можно разрабатывать индивидуальные рекомендации по изменению стиля жизни, что позволит минимизировать риск заболевания.

Каким же образом находят гены, аллель-

ная вариация которых связана с риском комплексных болезней? Этот обзор посвящен методологии этого поиска. Мы обсудим принципы, лежащие в основе статистических методов, используемых при анализе генетико-эпидемиологических данных, и проблемы, возникающие при их использовании; опишем две основные стратегии генетического картирования — анализ геновкандидатов и позиционное клонирование — и обсудим их основные ограничения, а также рассмотрим некоторые проблемы, связанные с генетической гетерогенностью комплексных признаков и взаимодействием генов, участвующих в их контроле.

Методы генетического картирования

В основе картирования генов лежат хорошо известные биологические явления: сцепление генов, их рекомбинация во время мейоза и полиморфность генома. Благодаря сцеплению, мутация, детерминирующая болезнь, передается потомкам вместе с блоком окружающих ее аллелей соседних локусов. Рекомбинация в ряду поколений уменьшает размер этих блоков. Чем ближе расположены два локуса, тем дольше их аллели сохраняются в одном блоке (рис. 1). Идентификация блоков, полученных от различных родителей, обеспечивается полиморфностью генома, многие локусы которого имеют не

один, а несколько вариантов нуклеотидных последовательностей. Такие локусы служат генетическими маркерами. Для того чтобы картировать ген, вызывающий болезнь, достаточно доказать совместную сегрегацию болезни и блока маркерных аллелей.

Существует два методических подхода, позволяющих выявить те блоки маркерных аллеей, которые сегрегируют вместе с комплексной болезнью: анализ сцепления и анализ ассоциаций.

Анализ сцепления

Основная идея анализа сцепления, или рекомбинационного анализа, заключается в поиске блока маркеров, которые передаются от больного родителя преимущественно больным потомкам и не передаются здоровым. В разных семьях аллельный состав таких блоков может различаться, но их позиция в геноме должна быть одинакова. Информативными для анализа сцепления являются только гетерозиготные маркерные локусы. Поэтому предпочтительными для анаявляются полиморфные маркеры, имеющие много аллелей. Материалом для анализа сцепления всегда служат родственники: это могут быть пары больных сибсов или расширенные родословные. Анализ сцепления позволяет локализовать ген на участке в 5-50 сМ. Это происходит потому, что

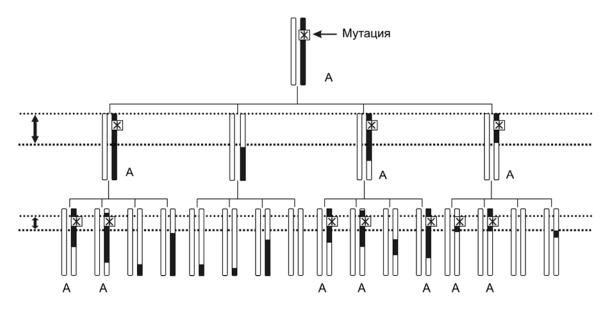


Рис. 1. Совместная сегрегация мутации (отмечено квадратом) и болезни (A) в ряду поколений. Видно, что размер блока, передающегося больным, уменьшается в ряду поколений за счет рекомбинации.

доступными для генотипирования являются представители не более 3-5 поколений, а размеры семей, как правило, не превышают несколько десятков человек. В таких родословных реализуется не так много рекомбинационных событий и блоки передаваемых генов велики. Идентификация косегрегирующих с болезнью блоков осуществляется с помощью различных методов статистического анализа. Самыми мощными считаются методы, базирующиеся на известной модели наследования признака, которая включает оценку популяционной частоты мутантного И пенетрантности генотипов (Thompson, 2001). Однако установление модели наследования для комплексных болезней – достаточно сложная задача. Из-за этих трудностей, а также поскольку искажение модели наследования приводит к потере мощности, более популярными являются статистические методы, свободные от модели наследования. В их основе лежит анализ идентичности по происхождению маркерных аллелей у пар больных родственников (Holmans, 2001).

Анализ ассоциаций

Второй метод картирования – анализ ассоциаций или неравновесия по сцеплению. Неравновесие по сцеплению между двумя аллелями разных локусов выражается в том, что частота их совместной встречи в популяции отличается от ожидаемой при случайной независимой встрече. Одной из основных, хотя и не единственной причиной существования неравновесия по сцеплению в популяции является тесное сцепление. Например, если в момент возникновения мутации, вызывающей болезнь, рядом находился определенный маркерный аллель, то в течение многих поколений этот аллель будет передаваться вместе с мутацией. Рекомбинация постепенно разрушает ассоциацию и происходит это тем быстрее, чем дальше друг от друга расположены локусы. Для тесно сцепленных (1-2 сМ) локусов неравновесие по сцеплению сохраняется десятки поколений (Ott, 1999).

Основная идея картирования с помощью анализа ассоциаций заключается в следующем. Если у большинства больных в попу-

ляции мутантный аллель имеет общее происхождение, окружающие маркеры находятся с ним в неравновесии по сцеплению. Для локализации гена, контролирующего болезнь, надо найти такой маркер, один из аллелей которого преобладает у больных. В отличие от анализа сцепления здесь предполагается, что у больных из разных семей этот маркер не только имеет одинаковую локализацию в геноме, но и содержит один и тот же аллель. Поэтому при анализе ассоциаций не надо исследовать родословные, материалом для этого анализа могут служить независимые группы больных и здоровых людей. Тем не менее предположение об общности мутации у большинства больных означает наличие общего предка, существовавшего много поколений назад. За время, необходимое для распространения болезни в популяции, произошло много рекомбинационных событий, и неравновесие по сцеплению могло сохраниться только между мутацией и аллелем тесно сцепленного маркера. Поэтому с помощью анализа неравновесия по сцеплению удается локализовать ген на участке менее 1 сМ. Маркеры должны плотно покрывать генетическую карту, и число аллелей не должно быть слишком большим. Идеальными маркерами для анализа неравновесия по сцеплению являются SNPмаркеры, характеризующиеся полиморфизмом единичных нуклеотидов.

Как видно, анализ ассоциаций обладает рядом преимуществ, а именно: он может осуществляться на популяционных данных и обладает высокой разрешающей способностью. Вместе с тем анализ ассоциаций имеет ряд недостатков.

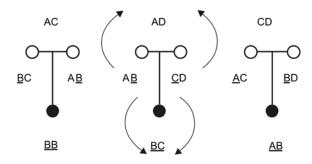
Как показывает опыт, воспроизводимость результатов, полученных этим методом, может быть низка (Cardon, Bell, 2001; Hirschhorn et al., 2002). Так, Хиршхорн с соавторами обнаружили, что из 166 повторно тестируемых локусов только 6 продемонстрировали ассоциацию во всех повторах (Hirschhorn et al., 2002). В чем здесь причина? Почему результаты, полученные с помощью анализа ассоциаций, часто не подтверждаются на других выборках или в других популяциях? Почему в локусах, указанных этим методом, часто не находят генов, контролирующих болезнь?

Одной из причин получения ложноположительных результатов является то, что тесное сцепление генов - не единственная причина возникновения неравновесия по сцеплению. Оно может появиться в выборке из-за кластеризации данных или подразделенности популяции (Abecasis et al., 2005). Кластеризация выражается в том, что при наследственной патологии в группу больных часто попадают близкие родственники. Если в семье таких людей с большой частотой встречается какой-то аллель любого локуса, то его частота будет повышенной в группе больных, независимо от локализации маркера. В этом случае на основании анализа ассоциаций будет указан локус, не содержащий искомого гена, и дальнейшие исследования будут направлены по ложному пути. Проблема кластеризации данных является достаточно серьезной, и сейчас разработан ряд пакетов программ, позволяющих установить степень родства двух людей на основании информации об их маркерных генотипах (Abecasis et al., 2001). Без такой предварительной проверки положительный результат анализа ассоциаций нельзя интерпретировать как указание на сцепление маркера с искомым геном.

Вторая причина, когда может быть получен ложно-положительный результат, - подразделенность популяций. Популяции человека, строго говоря, не являются панмиксными. В них всегда присутствует подразделенность, основанная на этнических, религиозных, социальных, культурных особенностях (Freedman et al., 2004). Если в одной субпопуляции одновременно наблюдается повышенная частота болезни и повышенная частота какого-то аллеля-маркера, то ассоциация болезни с этим аллелем будет установлена независимо от его положения. В настоящее время существуют пакеты программ, которые позволяют тестировать подразделенность популяций на основе геномных данных (Pritchard, Rosenberg, 1999; Pritchard et al., 2000).

Для того чтобы решить проблему подразделенности, было предложено использовать родительский контроль (Spielman, Ewens, 1996). В этом случае вместо группы больных и здоровых людей набирается только группа больных, но у каждого из них опре-

Непереданные аллели (контроль)



Переданные аллели (болезнь)

Рис. 2. Схема формирования данных с использованием родительского контроля.

деляются генотипы родителей (рис. 2). Из четырех родительских аллелей маркерного гена только два передаются больному потомку. Два других составляют контрольную группу. Если частота определенного аллеля в группе переданных оказывается выше, чем в группе непереданных аллелей, то ассоциация считается установленной. Эта ассоциация уже однозначно интерпретируется как сцепление и указывает на расположение искомого гена в геноме. С помощью родительского контроля решается также и проблема кластеризации данных.

Другое ограничение метода анализа ассоциаций связано с тем, что с его помощью не всегда можно обнаружить сцепление, устанавливаемое с помощью рекомбинационного анализа (низкая мощность). Одной из причин этого служит постепенное разрушение неравновесия по сцеплению между мутацией и аллелем соседнего локуса, возникшее в результате тесного сцепления. Чаще всего это происходит из-за рекомбинаций между геном, контролирующим болезнь, и маркерным локусом. В результате этого у разных людей рядом с мутировавшим геном оказываются разные маркерные аллели. Поэтому при картировании с помощью анализа ассоциаций следует использовать очень плотные генетические карты, чтобы для каждой возможной позиции искомого гена существовал близко расположенный маркер. Другая причина разрушения неравновесия по сцеплению - мутации в маркерных локусах. К счастью, они возникают достаточно редко, особенно, если в качестве маркеров

используются SNP (Johnson, Todd, 2000). Хотя анализ ассоциаций часто обладает меньшей мощностью, чем анализ сцепления, в ряде случаев наблюдается обратная ситуация. Например, было показано, что анализ ассоциаций демонстрирует большую мощность, чем свободный от модели наследования анализ сцепления, если контроль признака осуществляется сравнительно распространенным аллелем малого эффекта (Risch, Merikangas, 1996).

Помимо разрушения неравновесия по сцеплению, к снижению мощности приводит разное происхождение мутации в гене, контролирующем болезнь. Для распространенных болезней человека предположение об общности происхождения мутации в большой открытой популяции, на котором основано использование неравновесия по сцеплению для картирования генов, кажется весьма спорным. Разное происхождение мутаций в одном и том же гене подтверждается тем, что для многих генов, участвующих в детерминации болезни, обнаружены различные патогенные мутации, приводящие к нарушению одного и того же метаболического процесса и имеющие одинаковое фенотипическое проявление (см., например, Gent, Braakman, 2004). Очевидно, что такие мутации впервые возникали у разных людей и что у каждого из них рядом с мутировавшим аллелем могли находиться разные маркерные аллели. В настоящее время разработан ряд методов, которые позволяют учесть аллельную гетерогенность (например, CLUMP), однако статистические свойства этих методов изучены плохо.

Ошибки генотипирования также влияют на результаты анализа ассоциаций. В том случае, если эти ошибки возникают независимо от генотипа и не элиминируются в процессе контроля качества (именно так, как правило, происходит при анализе выборок больных и здоровых), они снижают общую мощность анализа и могут приводить к ложно-негативным результатам. Однако если выборка сформирована из семейных данных с использованием родительского контроля, ошибки генотипирования могут быть выявлены при анализе передачи аллелей от родителей к потомкам. При этом ошибки элиминируются неслучайным образом: например,

чаще обнаруживаются и элиминируются ошибки в генотипах, содержащих редкие аллели. Теоретически это может привести к ложно-положительной ассоциации, при которой редкий аллель будет интерпретироваться как «протективный» — предотвращающий развитие болезни.

Все перечисленные факторы снижают мощность анализа ассоциаций, но не анализа сцепления, поскольку последний не привязан к определенному аллелю маркера. Оптимальной является стратегия, когда сначала с помощью анализа сцепления выявляется крупный блок, содержащий картируемый ген, а затем с помощью анализа ассоциаций этот блок сужается (Abecasis et al., 2005).

Таким образом, анализ основных принципов картирования генов, контролирующих распространенные болезни человека, выявляет ряд ограничений методов, основанных на тестировании неравновесия по сцеплению. Многих проблем удается избежать при правильном формировании выборки.

Так, если выборка формируется из групп больных и здоровых людей, необходимо следить, чтобы группы были как можно более однородны. Прежде всего, нужно контролировать этническую принадлежность членов выборки, используя специальные опросники или интервью. Желательно выровнять выборки здоровых и больных людей по таким факторам, как пол, возраст, место рождения, социальный статус и т. п. Различие выборок по этим параметрам может привести к ложноположительным результатам.

Если получение выровненных групп больных и здоровых невозможно, вместо группы здоровых следует использовать родительский контроль. К сожалению, для болезней с поздним возрастом проявления генотипы родителей, как правило, недоступны, в этом случае можно использовать родственный контроль — например, сибсов.

Стратегии генетического картирования

Существует два основных подхода к картированию генов комплексных признаков: изучение генов-кандидатов и позиционное клонирование, также называемое сканированием генома (рис. 3). Эти подходы принципиально отличаются между собой в способе

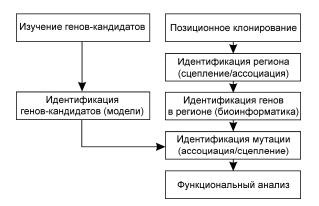


Рис. 3. Основные стратегии генетического картирования.

идентификации гена, потенциально вовлеченного в контроль признака. Однако после идентификации гена оба подхода используют одинаковый инструментарий для выявления аллельной вариации и доказательства вовлеченности гена в контроль признака.

Изучение генов-кандидатов

Ключевым моментом при применении стратегии изучения генов-кандидатов является их выбор, который осуществляется на основе знаний о биологии признака. Как правило, такие знания получаются при изучении модельных объектов. Идеальными свойствами модельного объекта являются короткий жизненный цикл, возможность проведения направленных скрещиваний и других биологических манипуляций, а также адекватность моделируемой системе. Действительно, червь C. elegans является идеальным объектом с точки зрения двух первых свойств, однако его адекватность при моделировании многих аспектов сложных признаков человека не очевидна. В то же время модельные объекты, которые максимально близки человеку, например, человекообразные обезьяны, обладают длительным жизненным циклом и сравнительно мало изучены генетически. В этом смысле самыми «сбалансированными» модельными объектами являются, по-видимому, лабораторная мышь и крыса, в экспериментах над которыми получена большая часть наших знаний о генетике сложных признаков.

Одним из наиболее известных успехов применения стратегии генов-кандидатов в популяциях человека было изучение гена, кодирующего ангиотензиноген (AGT, OMIM *106150). Роль ренин-ангиотензиновой системы в контроле давления крови была установлена уже в 1970-е гг. при изучении модельных объектов. В 1980-е гг. была охарактеризована структура человеческого гена AGT и установлена его позиция в геноме. В 1992 г. Jeunemaitre et al. (1992) на примере 379 пар сибсов с повышенным давлением показали, что регион, содержащий AGT, сцеплен с этим признаком. В процессе секвенирования AGT они нашли 15 полиморфизмов и обнаружили, что два из них ассоциированы с повышенным давлением. В последующие годы было проведено несколько десятков исследований ассоциации и сцепления AGT с повышенным давлением крови и другими сердечно-сосудистыми патологиями. В настоящее время может считаться установленным, что некоторые полиморфизмы в гене AGT связаны с различными заболеваниями сердца и сосудов.

Для других признаков, таких, как например, ожирение, применение стратегии изучения генов-кандидатов было менее успешным. Ожирение можно охарактеризовать с помощью индекса массы тела (ИМТ), который вычисляется как вес в килограммах, деленный на квадрат роста в метрах. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения ожирением страдают люди с ИМТ более 30, в то время как ИМТ от 25 до 30 классифицируется как избыточная масса тела. Ожирение является фактором риска и осложняет течение диабета второго типа, болезней сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата. Частота ожирения повышена в индустриально развитых странах, принявших западный стиль жизни. Например, в США частота ожирения выросла в несколько раз за предыдущие несколько десятков лет и составляет сейчас около 30 %; в Москве и Новосибирске эта частота составляет около 10 %, в то время как в Китае – менее 5 %. Более того, в рамках одной страны частота ожирения может быть выше среди городского населения по сравнению с сельским. Эти факты указывают на ключевую роль средовых факторов в контроле ожирения. В то же время анализ наследуемости ИМТ указывает на то, что ожирение является генетическим признаком, и около 30 % вариации ИМТ может быть объяснено генами.

До сравнительно недавнего времени о генетическом контроле ожирения было известно мало. Ситуация изменилась в 1994 г., когда позиционно клонировали ген *Ob* (Zhang *et al.*, 1994), отсутствие продукта которого (гормона лептина) вызывает повышение в несколько раз веса тела у мышей мутантной линии (рис. 4). Было показано, что гормон лептин вырабатывается клетками жировой ткани, поступает в кровоток и связывается рецептором лептина (*Ob-R*) в гипоталамусе, регулируя аппетит по принципу обратной связи: чем больше жировой ткани, тем больше уровень лептина в крови и тем меньше аппетит, и наоборот.

В том же году была инициирована серия работ, нацеленных на подтверждение роли лептинной системы регуляции веса тела у человека. Однако многочисленные исследования, проводившиеся с помощью сравнения выборок людей с ожирением и без него, не показали наличия аллельных вариантов, ассоциированных с ожирением, ни в гене, кодирующем лептин, ни в его рецепторе.

Только спустя три года, в 1997 г., Фаруки с коллегами (Farooqi et al., 2002) удалось идентифицировать троих детей с экстремальной степенью ожирения, вызванной генетически обусловленным отсутствием лептина. Знание генетического и физиологического механизмов контроля признака позволило провести эффективную заместительную терапию, в результате которой понизился аппетит, восстановились относительно нормальные пропорции тела, а также уровень инсулина и липидов крови.

В настоящее время исследования на модельных объектах позволили идентифицировать множество генов, вовлеченных в регуляцию веса тела. Однако изучение этих генов у человека, как правило, повторяет историю гена *Оb* – для многих из них не найдено функциональных аллельных вариантов, если же их находят, они объясняют лишь редкие семейные случаи. Для некоторых генов, таких, как *Ghrelin* (OMIM *605353) и *MC4R* (OMIM *155541), мутантные формы относительно часто встречаются в выборках детей с ожирением. Таким образом, несмотря на огромные успехи генетики ожирения мо-

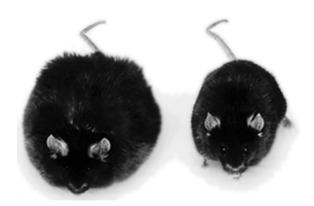


Рис. 4. Лабораторная мышь, гомозиготная по мутации гена Ob (слева) и мышь контрольной линии (справа).

дельных объектов, о генетическом контроле ожирения в популяциях человека мы знаем мало.

Чем вызван относительно малый успех стратегии изучения генов-кандидатов ожирения человека? Очевидно, немаловажную роль играет то, что существующие модели не вполне адекватны. Ожирение, эпидемию которого мы наблюдаем в сообществах, принявших западный стиль жизни, развивается на фоне избытка (зачастую высококалорийной и низкокачественной) еды и отсутствия физической активности. Необходимо разрабатывать линии мышей, моделирующие именно этот тип ожирения. В настоящее время подобные работы активно ведутся.

При изучении генов-кандидатов следует понимать, что не всякий ген, потенциально вовлеченный в контроль признака, имеет аллельные варианты, изменяющие его функцию. Теоретические исследования показывают, что только малая доля таких генов (около 5-10 %) полиморфна и вносит вклад в генетический контроль признака (Pritchard, 2001; Pritchard, Cox, 2002). Таким образом, если список генов-кандидатов составлен на основе знаний о модельных объектах, то шанс найти функциональный вариант относительно мал, и при изучении контроля признаков человека необходимо исследовать десятки таких генов. В идеальном случае ген-кандидат следует выбирать на основании не только биологических знаний, но также и предварительно проведенного геномного сканирования.

Позиционное клонирование

В отличие от анализа генов-кандидатов позиционное клонирование не предполагает использования априорных знаний о генетике признака: каждый участок генома последовательно тестируется на участие в контроле признака. Этот процесс называют сканированием генома. Он позволяет идентифицировать новые гены и расширять наши знания о биологии признака. Сканирование генома можно проводить как с помощью анализа сцепления, так и изучения ассоциаций.

Рассмотрим применение стратегии сканирования генома на примере картирования гена *DJ-1*, вовлеченного в болезнь Паркинсона (ОМІМ #168600), которое проводилось в генетически изолированной популяции, расположенной на юго-западе Нидерландов. В этой популяции было идентифицировано около 70 больных. Детальное исследование показало, что четверо больных имели раннюю форму болезни и являлись родственниками (рис. 5). Как видно из рисунка 5, родословная является инбредной, что может указывать на рецессивную модель контроля.

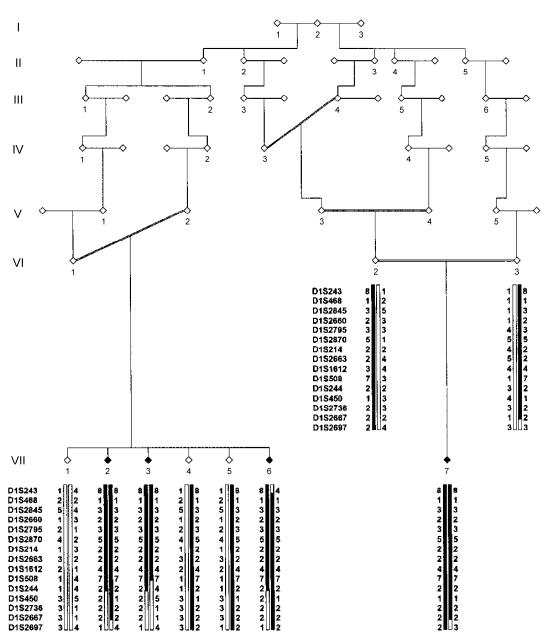


Рис. 5. Родословная пациентов с болезнью Паркинсона (van Duijn et al., 2001).

Анализ сцепления, проведенный на основе этой модели с использованием 420 высокополиморфных маркеров, показал, что два соседних маркера, локализованных на хромосоме 1р36, были идентичны и гомозиготны у всех больных, а у здоровых родственников эти аллели либо не были представлены, либо находились в гетерозиготе. Насыщение региона еще 13 маркерами позволило подтвердить его участие в контроле признака (рис. 5) (van Duin et al., 2001).

В сцепленном регионе находилось более 30 генов, ни один из которых не был явным кандидатом. Секвенирование 5 этих генов не дало результата. После этого был проведен анализ транскрипции всех генов и было обнаружено, что транскрипт одного из генов, *DJ-1*, отсутствует. Изучение этого гена показало наличие большой делеции (Bonifati *et al.*, 2003). В дальнейшем участие этого гена в контроле болезни Паркинсона было показано в других популяциях, были обнаружены различные мутации этого гена, приводящие к болезни.

Идентификация гена DJ-1 позволила подтвердить роль оксидативного стресса в контроле болезни Паркинсона и расширила наши знания о биологии этой болезни.

Однако, как было отмечено выше, в изучаемой популяции было идентифицировано около 70 пациентов с болезнью Паркинсона. Мы выяснили, что причиной болезни четырех из них являлась редкая моногенная мутация. А как же остальные? К сожалению, сканирование генома является мощным способом идентификации мутаций только большого эффекта. Сейчас геномные данные остальных пациентов изучаются другими методами, в частности, анализом неравновесия по сцеплению.

Основными проблемами стратегии геномного сканирования в настоящее время являются огромная вычислительная сложность этой задачи, связанная с этим относительно слабая разработанность методологии и отсутствие пакетов прикладных программ.

В то время как исследование геновкандидатов, как правило, предполагает анализ эффекта нескольких полиморфизмов, анализ генома предполагает анализ сотен и тысяч маркеров. Недавно компании Illumina и Affymetrix выпустили на рынок чипы, позволяющие типировать 500 тыс. SNPмаркеров; скоро будут доступны чипы с миллионом и более маркеров. Цены такого анализа стремительно падают, и в недалеком будущем можно ожидать, что генотипирование нескольких сотен или тысяч людей с помощью этих чипов будет финансово приемлемо. Понятно, что анализ подобного объема данных представляет собой огромную задачу. Необходимо разрабатывать новые эффективные методы и пакеты программ для автоматизированного анализа. Более того, проблема геномного сканирования, особенно при рассмотрении эффектов взаимодействия генов, должна решаться с привлечением супер- и параллельных компьютеров. В настоящее время в этом направлении ведутся активные работы (см., например, Dietter et al., 2004; Marchini et al., 2005; DHPAS).

Проблема генетической гетерогенности

Одной из основных проблем генетического анализа распространенных болезней человека является их генетическая гетерогенность, выражающаяся в том, что в разных семьях и у разных людей в контроле болезни принимают участие разные наборы генов. Эта гетерогенность затрудняет картирование независимо от того, каким методом оно осуществляется, и требует для анализа выборки огромного размера. Чтобы решить эту проблему, необходимо снизить генетическую гетерогенность в анализируемой выборке. Сделать это можно различными способами.

Первый из них заключается в анализе отдельных форм болезни. Для многих болезней с поздним возрастом проявления известны случаи, когда болезнь проявляется относительно рано. Было показано, что частота больных среди родственников пробанда особенно высока в семьях с ранним проявлением болезни (Murff et al., 2004). Это свидетельствует о высоком вкладе генетической компоненты в контроль ранних форм болезни и позволяет думать, что в их детерминации участвует небольшое число генов. Перспективность использования этого подхода продемонстрирована на примере ряда болезней: болезни Паркинсона, рассмотренной выше в этом обзоре (van Duijn *et al.*, 2001; Вопіfаtі *et al.*, 2003), а также рака молочной железы (Spurr *et al.*, 1993; Wooster *et al.*, 1994), диабета второго типа (Bowden *et al.*, 1992), рака толстого кишечника (Peltomaki *et al.*, 1991), болезни Альцгеймера (Chartier-Harlin *et al.*, 2004) и др. Однако решить все задачи картирования с помощью этого подхода вряд ли удастся – не для каждой болезни существуют рано проявляющиеся формы, и при их анализе выявляются только те гены, которые специфичны для данной формы болезни.

Второй способ снижения генетической гетерогенности заключается в изучении изолированных популяций человека (Terwilliger et al., 1998; Peltonen et al., 2000; Chapman, Thompson, 2001; Rannala, 2001). В таких популяциях велик эффект основателя, в результате чего генетическая полиморфность понижена. Как правило, такие популяции зачастую проживают компактно, что снижает вариабельность внешних факторов: климата, питания, социального статуса. Сейчас созданы проекты по изучению ряда изолятов и получены первые многообещающие результаты (Njajou et al., 2001; Vaessen et al., 2002; Aulchenko et al., 2003; Abecasis et al., 2005). Изолированные популяции дают совершенно уникальный материал для генетического анализа распространенных заболеваний, но вряд ли можно рассчитывать, что с их помощью будут выявлены все гены значимого эффекта, встречающиеся в открытых популяциях.

В этом смысле более перспективным кажется анализ расширенных родословных (Almasy, Blangero, 2000; Terwilliger, Goring, 2000; Gulcher et al., 2001) из открытых популяций. В каждой из таких родословных значительно сужен набор генов, участвующих в контроле болезни. Поэтому, если размер родословной велик, на ее материале можно картировать гены, оказывающие в этой семье большой вклад в предрасположенность к болезни (см., например, Martin et al., 2002). Наличие больших родословных позволяет осуществлять картирование, используя как анализ сцепления, так и анализ ассоциаций, а для анализа ассоциаций обеспечивается родительский контроль. Кроме того, имея набор расширенных родословных, можно картировать несколько генов, максимально повышающих риск болезни в каждой из семей. И наконец, в любой большой родословной встречаются разные болезни из списка наиболее распространенных и появляется возможность одновременно анализировать несколько патологий и изучать плейотропное действие генов.

К сожалению, в открытых популяциях генеалогическая информация доступна только в некоторых странах, где она систематически собиралась на государственном уровне. Поэтому перспективным является материал, собранный в молодых генетических изолятах с малым эффектом основателя, таких, как некоторые из религиозных изолятов Европы (Pardo *et al.*, 2005).

Взаимодействие генов

Сегодня ни у кого не вызывает сомнения, что идентификация генов, контролирующих распространенные болезни человека, является чрезвычайно сложной задачей. Для ее решения необходимо рассматривать полиморфизм многих сайтов, расположенных по всему геному. Именно поэтому современные методы картирования базируются на сканировании генома с помощью анализа сцепления или анализа ассоциаций. На первый взгляд, кажется, что такое рассмотрение учитывает многие особенности комплексных болезней: участие большого числа генов, их взаимодействие. Однако, несмотря на вовлечение в анализ всего генома, на каждом отдельном этапе анализа рассматривается только один локус и тестируется его причастность к контролю болезни. Тестируя шаг за шагом все участки генома, мы можем идентифицировать те его сайты, полиморфизм которых ассоциирован с болезнью. Хотя в настоящее время существуют методы и даже программное обеспечение, позволяющее одновременно тестировать эффекты нескольких локусов и учитывать их взаимодействие (Dietter et al., 2004; Marchini et al., 2005), но они требуют огромных вычислительных ресурсов. Более того, методология анализа взаимодействий является слабо разработанной. Как правило, существующие методы проверяют совместные эффекты только тех локусов, значимость вклада которых доказана при их индивидуальном тестировании (Hoh et al., 2000; Nelson et al., 2001; Hoh, Ott, 2003). Таким образом, получается, что общая идеология анализа комплексных болезней мало чем отличается от идеологии моногенных болезней - в поле зрения исследователей оказываются лишь те гены, индивидуальный вклад которых в контроль признака значим (Terwilliger, Goring, 2000; Weiss, Terwilliger, 2000; Terwilliger, 2001). Конечно, такой подход существенно ограничивает наши возможности, и сейчас ведется интенсивная работа по созданию новых методов и подходов, учитывающих специфику комплексных болезней (Nelson et al., 2001; Hirschhorn, Daly, 2005; Wang et al., 2005). Тем не менее существует много ситуаций, где традиционный подход оказывается эффективным. Известно, что для многих болезней вклады детерминирующих их генов различаются, т. е. существует иерархия вкладов генов. Наиболее выраженный случай такой иерархии представляют майоргенные болезни, где ведущую роль в развитии патологии играют аллели одного гена, а все остальные лишь усиливают или ослабляют его эффект. Часто в больших семьях, где снижена генетическая гетерогенность признака, болезнь ассоциирована с аллелями одного локуса. В этих случаях гены, контролирующие комплексные болезни, успешно картируются с помощью традиционного подхода. Несмотря на недостатки и ограничения, именно этот подход позволил нам получить те знания о генетической природе комплексных болезней, которыми мы уже располагаем, именно с его помощью выполняются все работы по картированию генов, публикуемые в каждом номере ведущих генетических журналов. Это позволяет надеяться, что возможности существующих методов еще не исчерпаны, с их помощью можно продолжать исследования и получать новую информацию о генетике распространенных болезней в то время, пока ведется интенсивная работа по созданию новых методов и подходов, учитывающих специфику этих болезней.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (04-04-48074), программы РАН «Динамика генофондов растений, животных и человека» и гранта NWO-RFBR (047-016-009).

Литература

- Abecasis G.R., Cherny S.S., Cookson W.O., Cardon L.R. GRR: graphical representation of relationship errors // Bioinformatics. 2001. V. 17. № 8. P. 742–743.
- Abecasis G.R., Ghosh D., Nichols T.E. Linkage disequilibrium: ancient history drives the new genetics // Hum. Hered. 2005. V. 59. № 2. P. 118–124.
- Almasy L., Blangero J. Challenges for genetic analysis in the 21st century: localizing and characterizing genes for common complex diseases and their quantitative risk factors // Gene Screen. 2000. V. 1. P. 113–116.
- Aulchenko Y.S., Vaessen N., Heutink P. *et al.* A genome-wide search for genes involved in type 2 diabetes in a recently genetically isolated population from the Netherlands // Diabetes. 2003. V. 52. № 12. P. 3001–3004.
- Bonifati V., Rizzu P., van Baren M.J. *et al.* Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism // Science. 2003. V. 299 (5604). № 10. P. 256–259.
- Bowden D.W., Akots G., Rothschild C.B. *et al.* Linkage analysis of maturity-onset diabetes of the young (MODY): genetic heterogeneity and nonpenetrance // Am. J. Hum. Genet. 1992. V. 50. № 3. P. 607–618.
- Cardon L.R., Bell J.I. Association study designs for complex diseases // Nat. Rev. Genet. 2001. V. 2. № 2. P. 91–99.
- Chapman N.H., Thompson E.A. Linkage disequilibrium mapping: the role of population history, size, and structure // Adv. Genet. 2001. V. 42. P. 413–437.
- Chartier-Harlin M.C., Araria-Goumidi L., Lambert J.C. Genetic complexity of Alzheimer's disease // Rev. Neurol. (Paris). 2004. V. 160. № 2. P. 251–255.
- CLUMP, Monte Carlo method for assessing significance of case-control association studies with multi-allelic markers. Available at http:// www.smd.qmul.ac.uk/statgen/dcurtis/ software.html
- DHPAS. Development of high-performance angorithms and software for genetic epidemiology of complex traits. Available at http://mga.bionet.nsc.ru/NLRU/
- Dietter J., Spiegel A., an Mey D. *et al.* Efficient two-trait-locus linkage analysis through program optimization and parallelization: application to hypercholesterolemia // Eur. J Hum. Genet. 2004. V. 12. № 7. P. 542–550.
- Duijn C.M. van, Dekker M.C., Bonifati V. *et al.* Park7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36 // Am. J. Hum. Genet. 2001. V. 69. № 3. P. 629–634.

- Farooqi I.S., Matarese G., Lord G.M. *et al.* Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency // J. Clin. Invest. 2002. V. 110. № 8. P. 1093–1103.
- Freedman M.L., Reich D., Penney K.L. *et al.* Assessing the impact of population stratification on genetic association studies // Nat. Genet. 2004. V. 36. № 4. P. 388–393.
- Gent J., Braakman I. Low-density lipoprotein receptor structure and folding // Cell Mol. Life Sci. 2004. V. 61. № 19/20. P. 2461–2470.
- Gulcher J.R., Kong A., Stefansson K. The role of linkage studies for common diseases // Curr. Opin. Genet. Dev. 2001. V. 11. № 3. P. 264–267.
- Hirschhorn J.N., Daly M.J. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits // Nat. Rev. Genet. 2005. V. 6. № 2. P. 95–108.
- Hirschhorn J.N., Lohmueller K., Byrne E., Hirschhorn K. A comprehensive review of genetic association studies // Genet. Med. 2002. V. 4. № 2. P. 45–61.
- Hoh J., Ott J. Mathematical multi-locus approaches to localizing complex human trait genes // Nat. Rev. Genet. 2003. V. 4. № 9. P. 701–709.
- Hoh J., Wille A., Zee R. *et al.* Selecting SNPs in two-stage analysis of disease association data: a model-free approach // Ann. Hum. Genet. 2000. V. 64. № 5. P. 413–417.
- Holmans P. Nonparametric linkage // Handbook of Statistical Genetics / Ed. D.J. Balding *et al.* N.Y.: John Wiley, Sons, Ltd, 2001. P. 487–505.
- IUNS (International Union of Nutritional Sciences).
 The Global Challenge of Obesity and the International Obesity Task Force. Available at http://www.iuns.org/features/obesity/tabfig.htm
- Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y.V. *et al.* Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen // Cell. 1992. V. 71. P. 7–20.
- Johnson G.C., Todd J.A. Strategies in complex disease mapping // Curr. Opin. Genet. Dev. 2000. V. 10. № 3. P. 330–334.
- Lander E.S. The new genomics: global views of biology // Science. 1996. V. 274 (5287). P. 536–539.
- Lesage S., Zouali H., Cezard J.P. *et al.* CARD15/ NOD2 mutational analysis and genotypephenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease // Am. J. Hum. Genet. 2002. V. 70. № 4. P. 845–857.
- Marchini J., Donnelly P., Cardon L.R. Genome-wide strategies for detecting multiple loci that influence complex diseases // Nat. Genet. 2005. V. 37. № 4. P. 413–417.
- Martin L.J., Comuzzie A.G., Dupont S. et al. A quantitative trait locus influencing type 2 diabetes susceptibility maps to a region on 5q in an

- extended French family // Diabetes. 2002. V. 51. P. 3568–3572.
- Murff H.J., Byrne D., Syngal S. Cancer risk assessment: quality and impact of the family history interview // Am. J. Prev. Med. 2004. V. 27. № 3. P. 239–245.
- Nelson M.R., Kardia S.L., Ferrell R.E., Sing C.F. A combinatorial partitioning method to identify multilocus genotypic partitions that predict quantitative trait variation // Genome Res. 2001. V. 11. № 3. P. 458–470.
- Njajou O.T., Vaessen N., Joosse M. *et al.* A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis // Nat. Genet. 2001. V. 28. № 3. P. 213–214.
- OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men). Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM
- Ott J. Analysis of Human Genetic Linkage. Baltimore; London: The Johns Hopkins Univ. Press, 1999. 382 p.
- Pardo L.M., MacKay I., Oostra B. *et al.* The effect of genetic drift in a young genetically isolated population // Ann. Hum. Genet. 2005. V. 69. № 3. P. 288–295.
- Peltomaki P., Sistonen P., Mecklin J.P. *et al.* Evidence supporting exclusion of the DCC gene and a portion of chromosome 18q as the locus for susceptibility to hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma in five kindreds // Cancer Res. 1991. V. 51. № 16. P. 4135–4140.
- Peltonen L., Palotie A., Lange K. Use of population isolates for mapping complex traits // Nat. Rev. Genet. 2000. V. 1. № 3. P. 182–190.
- Pritchard J.K. Are rare variants responsible for susceptibility to complex disease? // Am. J. Hum. Genet. 2001. V. 69. P. 124–137.
- Pritchard J.K., Cox N.J. The allelic architecture of human disease genes: common disease-common variant ... or not? // Hum. Mol. Genet. 2002. V. 11. № 20. P. 2417–2423.
- Pritchard J.K., Rosenberg N.A. Use of unlinked genetic markers to detect population stratification in association studies // Am. J. Hum. Genet. 1999. V. 65. P. 220–228.
- Pritchard J.K., Stephens M., Donnelly P.J. Inference of population structure using multilocus genotype data // Genetics. 2000. V. 155. P. 945–959.
- Rannala B. Finding genes influencing susceptibility to complex diseases in the post-genome era // Am. J. Pharmacogenomics. 2001. V. 1. № 3. P. 203–221.
- Reich D.E., Lander E.S. On the allelic spectrum of human disease // Trends Genet. 2001. V. 17. № 9. P. 502–510.
- Risch N., Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases // Science.

- 1996. V. 273(5281). № 13. P. 1516–1517.
- Spielman R.S., Ewens W.J. The TDT and other family-based tests for linkage disequilibrium and association // Am. J. Hum. Genet. 1996. V. 59. № 5. P. 983–989.
- Spurr N.K., Kelsell D.P., Black D.M. *et al.* Linkage analysis of early-onset breast and ovarian cancer families, with markers on the long arm of chromosome 17 // Am. J. Hum. Genet. 1993. V. 52. № 4. P. 777–785.
- Terwilliger J.D. On the resolution and feasibility of genome scanning approaches // Adv. Genet. 2001. V. 42. P. 351–391.
- Terwilliger J.D., Goring H.H. Gene mapping in the 20th and 21st centuries: statistical methods, data analysis, and experimental design // Hum. Biol. 2000. V. 72. № 1. P. 63–132.
- Terwilliger J.D., Zollner S., Laan M., Paabo S. Mapping genes through the use of linkage disequilibrium generated by genetic drift: 'drift mapping' in small populations with no demographic expansion // Hum. Hered. 1998. V. 48. № 3. P. 138–154.
- Thompson E.A. Linkage analysis // Handbook of Statistical Genetics / Ed. D.J. Balding *et al.* N.Y.: John Wiley, Sons, Ltd, 2001. P. 541–563.

- Vaessen N., Heutink P., Houwing-Duistermaat J.J. *et al.* A genome-wide search for linkage-disequilibrium with type 1 diabetes in a recent genetically isolated population from the Netherlands // Diabetes. 2002. V. 51. № 3. P. 856–859.
- Wang W.Y., Barratt B.J., Clayton D.G., Todd J.A. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns // Nat. Rev. Genet. 2005. V. 6. № 2. P. 109–118.
- Weiss K.M., Terwilliger J.D. How many diseases does it take to map a gene with SNPs? // Nat. Genet. 2000. V. 26. № 2. P. 151–157.
- WHO (World Health Organization). Obesity and Overweight: facts sheet. Available at http://www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsfs obesity.pdf
- Wooster R., Neuhausen S.L., Mangion J. *et al.* Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13 // Science. 1994. V. 265. № 5181. P. 2088–2090.
- Wright A.F., Hastie N.D. Complex genetic diseases: controversy over the Croesus code // Genome Biol. 2001. V. 8. № 2. P. COMMENT2007.
- Zhang Y., Proenca R., Maffei M. *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // Nature. 1994. V. 372. P. 425–432.

METHODOLOGICAL APPROACHES AND STRATEGIES FOR MAPPING GENES CONTROLLING COMPLEX HUMAN TRAITS

Yu.S. Aulchenko^{1, 2}, T.I. Axenovich¹

¹ Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia; ² Erasmus Medical Center Rotterdam, The Netherlands, e-mail: yurii@bionet.nsc.ru; i.aoultchenko@erasmusmc.nl

Summary

This review is dedicated to the methodology which is used for identification of genes, whose allelic variation changes susceptibility to complex diseases. Basic principles which underlie statistical methods for analysis of genetic-epidemiological data are described and common problems appearing during such analysis are discussed. We describe two basic strategies of genetic mapping (analysis of candidate genes and positional cloning) and major limitations of these strategies. We also address the issue of genetic heterogeneity and interaction between genes involved into control of complex diseases.

ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СО РАН И МЕЖДУНАРОДНЫЕ НАУЧНЫЕ ПРОГРАММЫ ПО ГЕНЕТИКЕ ПШЕНИЦЫ

С 25 июня по 1 июля 2005 г. в г. Праге состоялось очередное, 13-е Международное совещание EWAC (European Wheat Aneuploid Cooperative). Представители России регулярно участвуют в этих совещаниях с 1994 г. Среди основателей этой некоммерческой научной организации была сотрудник Института цитологии и генетики СО РАН О.И. Майстренко, известный ученый в области генетики пшеницы, создатель наиболее полных в России цитогенетических коллекций мягкой пшеницы. Следует отметить, что одно из таких совещаний, проходивших в Новосибирске в 2000 г., было посвящено ее памяти.

Характерной особенностью совещания, где представлялись как устные, так и стендовые доклады, было объединение прежних цитогенетических методов исследований пшеницы с современными молекулярными технологиями для решения традиционных для него задач - генетического изучения агрономически ценных признаков. В двух докладах А. Бёрнера (Германия) и Т. Пшеничниковой (Россия) были приведены примеры успешного использования такого подхода для картирования отдельных генов и локусов количественных признаков (QTL) в геноме мягкой пшеницы. Одновременно была предложена идея использования анеуплоидов для обратной работы - проверки истинности QTL, выявленных ранее в рекомбинантных популяциях. Часть докладов, сделанная представителями Германии Англии, Венгрии и других стран, была посвящена исследованиям генетических основ устойчивости пшеницы к болезням и абиотическим стрессам, таким, как засоление, избыток тяжелых металлов, низкие температуры. Очень интересные в этом отношении доклады итальянских ученых А. Бланко и Р. Симеоне были посвящены интрогрессии генов устойчивости к мучнистой росе и генов высокобелковости от дикой пшеницы Triticum dicoccoides в культурные формы твердой пшеницы с использованием метода молекулярных маркеров. Обратил на себя внимание доклад Р. Кёбнера с соавторами (Великобритания), подготовленный по материалам исследований Европейской программы GEDIFLUX. Доклад был посвящен анализу изменения уровня генетического разнообразия среди европейских озимых сортов пшеницы, созданных в 1950-2000 гг. Вопреки распространенному мнению, не было обнаружено сужения его уровня в процессе селекции. Наоборот, в 1970-1980-х гг. наблюдалось его расширение, связанное с привлечением новых доноров полукарликовости из коллекции СИММИТа.

На предыдущих совещаниях EWAC остро стояла проблема нехватки молодых исследователей для работы в области генетики злаков. Многие из основателей организации достигли пенсионного возраста. Некоторые уже ушли из жизни, за последние три года – Дитер Меттин (Германия), Энрике Суарез (Аргентина), Стив Петрович (Югославия). Присутствие на 13-м совещании EWAC молодых исследователей из Германии и Великобритании явилось отражением развития новых подходов к решению селекционногенетических задач.

Существенным научно-организационным событием, состоявшемся в конце совещания, стало переименование EWAC в European Cereal Genetics Co-operative (ECGC). Связано это с тем, что к настоящему времени уже закончено широкомасштабное создание цитогенетических коллекций у пшеницы. Центр исследований переносится на изучение структуры и функции генома злаков,

при этом молекулярные технологии становятся важным их инструментом. С другой стороны, реальностью современной генетики становится получение фундаментальных научных результатов усилиями больших интернациональных коллективов ученых. Поэтому ЕССС, используя огромный опыт работы с цитогенетическими коллекциями, будет принимать участие в работе других международных организаций.

На заключительном заседании совещания выступил Том Пейн, представитель СИММИТ (Мексика) и один из координаторов крупной международной программы Generation Challenge Program (GCP, www.generationcp.org). Он рассказал о поистине революционных целях и задачах этой программы в области селекции сельскохозяйственных растений. Подобно зеленой революции, она планирует создание нового поколения культур, основываясь на достижениях сравнительной геномики, молекулярной селекции и биоинформатики. Отличительной особенностью GCP-программы является вовлечение в программу сразу 22 культур и ориентир на адаптацию к краевым ареалам их возделывания. Свободный доступ к полученным результатам, лучшим генетическим коллекциям и новым маркерным технологиям является основным принципом GCP. Инициатором и координатором программы является организация CGIAR (Консультативная группа по международным сельскохозяйственным исследованиям), а ее партнерами - передовые исследовательские институты и национальные сельскохозяйственные исследовательские системы в развивающихся странах.

В настоящее время засуха считается главным следствием изменения климата на планете. Поэтому ключевой идеей GCP является использование достижений геномики для изучения генетических механизмов засухоустойчивости у основных сельскохозяйственных культур. Для России эта проблема также является крайне актуальной, так как большинство посевных площадей пшеницы в нашей стране находится в зонах рискованного земледелия. В то же время к селекционным достижениям России можно отнести создание многих засухоустойчивых сортовдоноров этого признака.

Очень часто засуха сопровождается экс-

тремальными температурами, засолением почвы, ее обеднением, накоплением в ней токсических веществ, что еще более обостряет жизненные условия растений. Абиотические стрессы могут приводить к потере половины урожая во всем мире. В рыночных условиях ускоренное создание новых, быстро окупаемых сортов, приспособленных для возделывания в маргинальных природных условиях, является основой устойчивого сельского хозяйства и продовольственной безопасности. Именно поэтому GCP концентрирует свое внимание на исследовании генетических основ устойчивости к засухе и другим видам стрессов.

Ответ растения на засуху очень сложен и включает в себя взаимодействие между различными молекулярными, биохимическими и физиологическими процессами. Растение использует различные способы защиты от засухи. Некоторые морфологические признаки помогают злакам легче переносить этот вид стресса. Растения пшеницы с прямостоячими листьями дают более высокий урожай в условиях засухи. Более узкие эректоидные листья некоторых сортов способны скручиваться в ответ на засуху, уменьшая испарение воды. Обнаружено, что листья с восковым налетом имеют температуру листовой поверхности на 0,7 °C ниже, чем безвосковые и медленнее увядают. Преимущество в урожае таких генотипов составляет от 7 % у пшеницы до 15–16 % у сорго и ячменя. Большое значение в защите листа от перегрева и интенсивной солнечной радиации имеет опушение. Именно поэтому абсолютное большинство сортов, районированных в Поволжье, Западной Сибири и Казахстане, имеют густое опушение. Генетический контроль формы листа, опушения, синтеза воскового налета, а также полиморфизм и вклад в засухоустойчивость отдельных локусов, контролирующих у пшеницы эти признаки, изучены недостаточно.

Идентифицированы гены, продукты которых на физиолого-биохимическом уровне участвуют в формировании устойчивости растений к засухе. Вместе с тем наследование этих генов ввиду их количественного проявления изучено довольно слабо. С развитием молекулярных технологий и появлением сравнительной геномики эти исследо-

вания могут стать более результативными. С помощью подобных методов возможно выявление областей генома или локусов, ассоциированных с полиморфизмом по количественным признакам (QTL), в том числе и с засухоустойчивостью. У риса уже картированы QTL, связанные с такими признаками, как осмотическая регуляция, водопоглощение, особенности корневой системы, устьичная проводимость и другие. Например, в хромосомах 1, 2 и 4 выявлены QTL для двух важных для засухоустойчивости признаков корней - их толщины и проникающей способности. Локусы идентифицированы в разных дигаплоидных популяциях. Получены данные, указывающие на сходное положение в геномах злаков QTL, определяющих сходные физиологические признаки. Выявленный у риса OTL осмотической регуляции оказался гомеоаллельным аналогичному локусу в хромосоме 7AS пшеницы. У ячменя ряд QTL, расположенных в хромосоме 1 и связанных с осморегуляцией, были гомеологичны QTL, найденным на хромосоме 8 риса. Вероятно, указанные районы хромосом содержат гены или кластеры генов, ответственные за адаптацию к засухе на физиологическом уровне у многих злаков.

Абиотические стрессы, такие, как засуха, засоление, экстремальные температуры, оксидативный стресс зачастую индуцируют схожие клеточные нарушения и активируют аналогичные сигнальные пути. В исследованиях на арабидопсисе выделен ряд трансиндуцируемых крипционных факторов, стрессами, таких, как DREB, CBF и CRT. Они в свою очередь индуцируют синтез абсцизовой кислоты (АВА), играющей жизненно важную роль в стрессовом ответе. Сравнительные геномные исследования в одной из работ показали, что QTL, найденный в хромосоме 5А и связанный с уровнем синтеза АВА у пшеницы, находится в сходном районе хромосомы 9 риса, и оба связаны с осморегуляцией.

На биохимическом уровне в ответ на осмотический стресс происходит активный синтез осмолитов, таких, как пролин и четвертичные амины. Накопление в результате стресса в клетке активных окислителей (O_2 , H_2O_2 , OH) вызывает развитие антиокислительных реакций с участием антиоксидантов —

специальных ферментов и веществ неферментной природы. При этом у засухоустойчивых растений существенно активизируются тиолдисульфидные превращения с участием глутатиона и увеличивается суммарное количество дисульфидных связей. Однако генетические основы этих процессов практически не изучены. Дальнейшее понимание биологических и молекулярных механизмов на стресс может быть достигнуто при одновременном участии традиционной генетики, функциональной и сравнительной геномики, транскриптомики и протеомики.

Блестящим примером успешного объединения усилий генетических и физиологических исследований с геномными технологиями может быть работа, выполняемая в Международном институте риса (IRRI), по изучению гена *Pup1*, определяющего эффективность поглощения фосфора растением из почвы. Этот ген был идентифицирован в одном из стародавних сортов риса и введен в изогенную линию. Далее с помощью молекулярных методов и с использованием полной геномной карты риса поиск был сужен до небольшого района хромосомы. Следующим шагом будет выделение этого гена и определение его физиологической роли в ответ на нехватку фосфора.

Именно такие подходы будут применяться для выяснения генетической природы устойчивости к засухе и другим стрессам у различных сельскохозяйственных культур при выполнении международной программы GCP. Таким образом, данная программа не только нацелена на глобальное изучение геномов растений, но и на разработку новых стратегий в селекции. Использование молекулярных маркеров для различных агрономически ценных признаков, нанесенных на геномные карты, может сделать селекцию растений более быстрой и целенаправленной.

Включение Института цитологии и генетики СО РАН в программу GCP в качестве участника обусловлено наличием адекватного генетического материала для изучения засухоустойчивости. Одновременно учитывался уже имеющийся опыт и научные результаты работы в этом направлении. Роль ИЦиГ СО РАН (в сотрудничестве с Сибирским институтом физиологии и биохимии растений) будет заключаться в выявлении и

генетическом изучении конкретных биологических факторов, молекулярных маркеров и QTL, связанных с адаптацией пшеницы к различным стрессам. С другой стороны, вклад ИЦиГ может состоять в построении на основе уже известной информации у других видов растений генных сетей и моделей процессов, протекающих при воздействии на растение неблагоприятных факторов.

Участие России в данной программе открывает доступ к новым технологиям молекулярной селекции, мировым генетическим ресурсам и информационным технологиям сельскохозяйственного и иного назначения.

Выражаем благодарность сотрудникам СИФиБР СО РАН В.А. Труфанову и С.В. Осиповой за помощь в подготовке публикации.

Т.А. Пшеничникова, О.Г. Смирнова Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

ДОКТОР РАИСА ПАВЛОВНА МАРТЫНОВА: К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



20 ноября 2005 г. исполнилось 100 лет со дня рождения доктора биологических наук Раисы Павловны Мартыновой, выдающегося ученого в области онкогенетики, экспериментальной и клинической онкологии. Широко известны в стране и за рубежом ее исследования проблем этиологии раковых заболеваний, роли наследственности и среды в возникновении злокачественных опухолей, применение близнецового метода при изучении рака, определение роли так называемого фактора молока (в современной терминологии - вируса рака молочных желез) и выяснение влияния ряда биохимических факторов, в том числе нуклеиновых кислот, а также нуклеаз на возникновение и течение бластоматозного процесса у животных различных инбредных линий мышей.

Р.П. Мартынова была организатором и руководителем лаборатории генетики рака в Институте цитологии и генетики СО АН СССР, г. Новосибирск.

На Украине, в Волынской губернии, в г. Ровно 20 ноября 1905 г. в семье учителя пе-

ния и певчего (кантора) Пилхоса Вульфовича Сколяра и его жены Либы Марковны родилась девочка Рахиль (Раиса). Либа Марковна всю жизнь посвятила семье, детям — всего в семье их было пятеро. Мать шила на дому и Раиса освоила мастерство белошвейки. Раиса училась в женской гимназии г. Ровно. Среднее образование получила экстерном.

В июле 1920 г., когда ей еще не исполнилось и пятнадцати лет, вместе со старшим братом Вольфом Раиса добровольно ушла на фронт гражданской войны. Свыше трех лет служила в рядах 80-го кавалерийского полка 14-й кавалерийской дивизии легендарной Первой Конной армии С.М. Буденного в качестве учителя и политпросветработника. Там же в сентябре 1920 г. вступила в коммунистическую партию. На фронтах гражданской войны получила два тяжелых ранения: в живот и в голову, но после лечения возвращалась в строй. Чудом осталась живой – ее сбросили в траншею-могилу с мертвыми красногвардейцами. Она очнулась, ее слабый стон услышал солдат из похоронной команды и, как вспоминала сама Раиса Павловна, «не поленился достать меня из груды трупов».

В 1921 г. Раиса Павловна вышла замуж за Мартынова Алексея Ивановича — политработника той же части. В 1922 г. у них родился сын Владимир.

С октября 1923 г. Раиса Мартынова – сельская учительница Отдела народного образования Сталинградской области: вначале на хуторе Подчумачев Филоновской станицы (по июль 1924 г.), а затем в г. Урюпино Хоперского округа (по июль 1925 г.). Одновременно она активный политработник в системе гороно и член окружного комитета ВКП(б) г. Урюпино Хопёрского округа Сталинградской области.

С августа 1925 по июль 1926 гг. Р.П. Мартынова — студентка медицинского факультета 2-го Московского государственного медицин-

ского института. На год она прерывает учебу. С июля 1926 по июль 1927 г. она работает в школе 2-й ступени и партшколе в станице Ново-Николаевская Сталинградской области. С августа 1927 г. Раиса Павловна возвращается в МГМИ, который она окончила в феврале 1931 г. по лечебно-профилактическому факультету с присвоением квалификации врача.

С февраля 1931 г. Р.П. Мартынова – аспирант кафедры патофизиологии 2-го МГМИ. Всю жизнь она гордилась специализацией патофизиолога, которая помогала ей во врачебной практике. С января 1933 г. Р.П. Мартынова – младший научный сотрудник Медикобиологического института НКЗ РСФСР, директором которого был С.Г. Левит, оказавший огромное влияние на весь последующий творческий путь Р.П. Мартыновой.

Здесь уместно сказать несколько слов о личности Соломона Григорьевича Левита (Захаров, 2000). С.Г. Левит получил образование на медицинском факультете Московского университета. На факультете клинической терапии прошел путь от интерна до доцента. Заинтересовался медицинской генетикой. Интерес к генетике привёл С.Г. Левита в лабораторию А.С. Серебровского, по Рокфеллеровской стипендии он стажировался в лаборатории Г. Мёллера (США). В 1928 г. С.Г. Левит организовал в Медико-биологическом институте кабинет-лабораторию наследственности и конституции человека, где изучал генетику сахарного диабета, дальтонизма, аллергии, гипертонии, язвы. В 1930 г. С.Г. Левит возглавил Медико-биологический институт, который в 1935 г. был преобразован в первый в мире Медико-генетический институт с клиникой при институте для пациентов с наследственными нарушениями. В Институте использовали в работе широкий комплекс методов: клинико-генеалогический, популяционный, кариологический и близнецовый. В 1937 г. С.Г. Левит подвергся репрессии: был снят с поста директора института, арестован и расстрелян. Медикогенетический институт был расформирован.

В 1935 г. Р.П. Мартынова защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме: «Генетика новообразований человека». С июня 1935 по июль 1937 гг. она старший научный сотрудник Медико-генетического Института НКЗ РСФСР. В 1936 г. утвержде-

на в звании старшего научного сотрудника по специальности «онкология».

Первые работы, проведенные Р.П. Мартыновой и опубликованные в 1936 г., посвящены изучению вопросов этиологии раковых заболеваний и клинико-генеалогическому изучению соотносительной роли наследственности и среды в этиологии рака. В этих работах, проведенных на материале Центрального онкологического института, была установлена роль генетических факторов в этиологии рака у человека: ею было показано, что в 40 % исследованных случаев рака молочной железы болезнь носит семейный характер. Особенно рельефно выявлен наследственно обусловленный органо-тканевой характер предрасположенности к злокачественным опухолям и, в частности, к раку молочной железы. Р.П. Мартыновой была установлена значительная роль факторов среды в этиологии рака, доказательством чего служила повышенная частота раковых заболеваний, выявленная среди супругов пробандов.

С января 1935 по апрель 1947 гг. Р.П. Мартынова — заведующая лабораторией генетики рака Центрального онкологического института НКЗ РСФСР г. Москвы и одновременно старший научный сотрудник клиники Института. Во время Великой Отечественной войны с октября 1941 г. по июль 1942 г. Р.П. Мартынова в эвакуации в г. Сталинабаде — она начальник хирургического отделения эвакогоспиталя 4451.

На долю Раисы Павловны выпало пережить череду потерь родных и близких. До войны, в 1937 г., у нее на руках умер от туберкулёза муж. Родители, старшая сестра Брайна и её семья были убиты фашистами в г. Ровно в 1942 г. Старший брат Хуна погиб на фронте в 1942 г.

Раиса Павловна осталась старшей в семье Сколяров-Мартыновых. В живых остались после войны два младших брата, Вольф и Моисей. Мужчиной и опорой становился сын Раисы Павловны Владимир.

С апреля 1947 по февраль 1952 гг. Р.П. Мартынова – старший научный сотрудник лаборатории онкологии Института морфологии АМН СССР (г. Москва). В это время она публикует работы по влиянию канцерогенных веществ на мутационный процесс на генетическом объекте дрозофиле и вы-

полняет исследования по изучению «фактора молока» у высокораковых линий мышей. Отметим, что проводить генетические исследования в СССР в это время было не только трудно, но и опасно – это время, жестокое для генетических исследований и самих генетиков, время, символом которого стала августовская сессия ВАСХНИЛ 1948 г.

В исследованиях Р.П. Мартыновой роли фактора молока в возникновении рака молочных желез у животных и человека отметим ее приоритет в создании соответствующей экспериментальной модели, а также применение клинико-генеалогического метода для установления роли фактора молока в этиологии рака молочных желез у человека.

В работах Р.П. Мартыновой было показано, что у человека в отличие от мышей нет вируса рака молочных желез, передающихся с молоком. Это был обоснованный и практически очень важный вывод. Из него следовало, что матери с опухолями молочных желез могут кормить грудью своих дочерей без риска передачи им вируса. Более того, было замечено, что сам процесс лактации весьма благоприятным образом сказывался и на течении опухоли молочных желез.

Многие годы Р.П. Мартынова работает консультантом-онкологом г. Москвы: с мая 1951 г. – Ленинградского района, с сентября 1954 по декабрь 1955 гг. – Кировского района, с января 1956 по июнь 1958 гг. – городской больницы № 21. Одновременно она работает преподавателем курса патофизиологии в медучилище № 1 г. Москвы.

1 июля 1958 г. Р.П. Мартынову зачисляют в штат Института цитологии и генетики СО АН СССР в г. Новосибирске на должность старшего научного сотрудника. Сначала она работает в Москве. В Новосибирск Р.П. Мартынова переезжает только в 1962 г. Из заявления Р. Мартыновой и.о. директору ИЦиГ СО АН СССР П.К. Шкварникову от 8 января 1962 г.: «Прошу Вашего распоряжения об отсрочке моего переезда в Новосибирск в связи с тем, что по предложению дирекции Института мной развёрнуты на базе Института биофизики АН СССР исследования по теме 1962 г. "Влияние антимутагенов на возникновение спонтанных опухолей у мышей". В настоящее время под опытом находится около 500 животных, специально выведенных нами чистолинейных мышей раковых и лейкозных линий. Оставить этих животных не на кого и поручить ведение опытов некому ... Транспортировка указанного количества животных в зимнее время представляется мне недопустимой. Полагаю, что в апреле месяце с. г. можно будет приступить к свёртыванию этой работы в Москве таким образом, что большая часть опытов будет, по-видимому, закончена, а оставшаяся часть материалов – перебазирована в Новосибирск». В этой записке-заявлении проявились, с одной стороны, ее чрезвычайная ответственность за выполняемое дело и, с другой стороны, еще одна скрытая черта характера Раисы Павловны – она привыкла все делать сама и доверяла только себе. Редко какой лаборант или ассистент мог удовлетворить чрезвычайно высокому уровню ее требовательности. Это она сознавала сама и об этом она говорила не раз.

В 1962 г. она переезжает в г. Новосибирск и становится во главе исследовательской группы, разрабатывающей проблемы генетики рака.

В 1967 г. Р.П. Мартынова защитила диссертацию на соискание ученой степени доктора биологических наук по докладу: «Проблемы генетики злокачественного роста». В ноябре 1966 г. Р.П. Мартынова в составе делегации АН СССР едет на 9 Международный противораковый конгресс в Японию, а в июне 1967 г. – участвует в работе конгресса по трансплантации во Франции.

В 1970 г. Р.П. Мартынову избирают по конкурсу на должность заведующей лабораторией генетики рака Института цитологии и генетики СО АН СССР. В 1968–1969 гг. Р.П. Мартынова работала (по совместительству) в Новосибирском государственном медицинском институте на должности профессора кафедры терапии.

Большая серия работ Р.П. Мартыновой была связана с проблемой ранней диагностики злокачественных опухолей. В этих работах проводились углубленное изучение и проверка большого числа диагностических реакций при раке и разрабатывались новые методы комбинированного применения их в онкологической практике, проводилось изучение генетики так называемых стертых форм опухолевой болезни. Были выявлены явления системно-органной специфичности,

касающиеся молочной железы, желудка, кишечника и других органов. Р.П. Мартыновой были сделаны важные для клинической онкологии выводы, касающиеся, с одной стороны, принципов изучения начальных форм бластоматозного процесса, а с другой — методов ведения профилактических осмотров с целью выявления предраковых заболеваний и ранних форм рака.

Р.П. Мартынова стояла на позиции мутационной теории происхождения опухолей. В связи со сложностью проблем рака, в частности, с чрезвычайной трудностью решения клиникогенеалогическим методом вопроса о наличии или отсутствии общего наследственного предрасположения к раку Р.П. Мартыновой были предприняты масштабные исследования по изучению рака у близнецов. Собранный и обработанный в течение многих лет материал онкологических близнецов на территории СССР превысил в своё время все аналогичные наблюдения зарубежных исследователей, вместе взятые. В итоге выяснилось, что конкордантность по наличию опухоли встречается одинаково часто у монозиготных и двузиготных близнецов, на основании чего Р.П. Мартынова пришла к заключению, что для подавляющего большинства злокачественных опухолей нет оснований говорить о решающей роли общего наследственного предрасположения, а есть органно-тканевая предрасположенность, связанная с анатомо-физиологическими особенностями ткани-мишени для канцерогенных воздействий. Эти наблюдения Р.П. Мартыновой принесли веское доказательство в пользу того, что большинство злокачественных опухолей у человека возникает в связи с соматическими, а не генеративными мутациями.

Р.П. Мартынова избиралась в состав учёного совета ИЦиГ СО АН СССР.

Неотъемлемыми чертами Раисы Павловны были ее постоянное стремление покровительствовать и опекать, которое распространялось на сына, друзей, коллег и окружающих. Как пишет Раиса Львовна Берг в своих воспоминаниях о Раисе Павловне: «Ее доброте нет границ» (Берг, 1983).

Самой близкой подругой Раисы Павловны в Академгородке была Вера Вениаминовна Хвостова. Они были завсегдатаями симфонических концертов, проходивших в большом зале Дома ученых Академгородка. Зимой их

часто можно было встретить в лесу на лыжне. Нередко к ним присоединялась и И.И. Кикнадзе, которую они любовно называли Иечкой и дружно опекали. Очень теплые отношения связывали Раису Павловну с Д.К. Беляевым и его семьей. Она постоянно призывала Дмитрия Константиновича вести «правильный образ жизни»: не курить много – и уж если он не может бросить курить, то хотя бы старался пить свежий чай в течение дня, не заседать долго, обязательно выкраивать время для прогулок и другое в том же духе. Дмитрий Константинович снисходительно посмеивался над своим «доктореночком», но все-таки иногда следовал ее рекомендациям.

Своими учителями Р.П. Мартынова считала академиков АМН СССР С.Г. Левита и Л.М. Шабада. В свою очередь Раиса Павловна внесла существенный вклад в воспитание нового поколения экспериментальных онкогенетиков. Среди ее учеников д.б.н. Г.М. Роничевская, д.б.н. В.А. Лавровский, к.б.н. В.И. Каледин, к.м.н. В.П. Николин, к.б.н. Н.А. Матиенко-Попова, к.б.н. Э.Н. Майер.

С 1973 г. Р.П. Мартынова оставалась в должности старшего научного сотрудника-консультанта ИЦиГ СО АН СССР, г. Новосибирск. Персональный пенсионер республиканского значения с 1958 г. (пожизненная инвалидность из-за ранений в живот и в голову), имея более чем полувековой трудовой стаж, в ноябре 1976 г. Раиса Павловна увольняется из ИЦиГ СО АН СССР, оставляет Новосибирск и возвращается в Москву.

Р.П. Мартынова – автор 75 научных работ.

Р.П. Мартынова имела воинское звание «капитан медицинской службы в отставке». За заслуги перед государством Раиса Павловна Мартынова была награждена орденом Красного Знамени (1967) и медалями: «За оборону Москвы» (1944); «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг.» (1946); «20 лет Победы Великой Отечественной войны 1941—1945 гг.»; «50 лет Советской Армии и Флота».

Раиса Павловна Мартынова скончалась 30 января 1998 г. в Москве.

Основные работы Р.П. Мартыновой

Мартынова Р.П. Генетика рака молочной железы у человека // Труды Медико-генетического института. 1936. Т. 4. С. 159.

- Ардашников С.Н., Лихтинштейн Е.А., Мартынова Р.П. и др. К вопросу о диагностике яйцовости близнецов // Труды Медико-генетического института. 1936. Т. 4. С. 254.
- Ardashnikov S.N., Lichtenstein E.A., Martynova R.P. *et al.* The diagnosis of zygosity in twins. Three instances of differences in taste acuite in identical twins // J. Heredity. 1936. V. 27. № 12. P. 465–468.
- Martynova R.P. Studies in the genetics of human neoplasm // Am. J. Cancer. 1937. V. 29. № 3.
- Мартынова Р.П. Новый способ обеспечения герметизма желудочно-кишечного шва при резекциях и анастомозах // Хирургия. 1944. № 6.
- Мартынова Р.П. Диагностические пробы у родственников раковых больных // Врачебное дело. 1945. Вып. 1.
- Мартынова Р.П. Влияние сыворотки раковых больных на размножаемость простейших // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1945. № 6. Т. 19. С. 60–63.
- Мартынова Р.П. К вопросу о роли наследственности в этиологии рака // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1945. Т. 10. № 19. Вып. 3. С. 12–15.
- Мартынова Р.П. К вопросу о связи опухолеобразования с так называемой биологической несовместимостью // Докл. АН СССР. 1946. Т. 52. № 5. С. 441–443.
- Мартынова Р.П., Кирсанов Б.А. О влиянии канцерогенных веществ на мутационный процесс у *Drosophila melanogaster* // Докл. АН СССР. 1947. Т. 55. № 7. С. 647–649.
- Кирсанов Б.А., Мартынова Р.П. К вопросу о влиянии инъекций 20-метилхолантрена на мутабильность *Drosophila melanogaster* // Докл. АН СССР. 1947. Т. 55. № 8. С. 765–768.
- Мартынова Р.П. Новые экспериментальные данные о мутагенном действии канцерогенных веществ // Докл. АН СССР. 1948. Т. 60. № 9. С. 1569–1572.
- Мартынова Р.П. Вопросы наследственности рака в свете современной биологии // Советский врачебный сборник. 1949. Вып. 13.
- Мартынова Р.П., Шабад Л.М. Экспериментальное получение злокачественных опухолей молочных желёз при помощи канцерогенных веществ у мышей, не обладающих «фактором молока» // Архив патологии. 1949. Т. 11. № 3.
- Мартынова Р.П. О возможности возникновения «фактора молока» под влиянием канцерогенных веществ у мышей нераковой линии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1951. Т. 31. Вып. 5. С. 369–374.
- Мартынова Р.П., Гельштейн В.И. Морфологическая характеристика опухолей, возникающих в потомстве мышей, получивших канцероген-

- ное вещество // Архив патологии. 1955. № 3. С. 65–66.
- Мартынова Р.П. Попытка обнаружения так называемого «фактора молока» в опухоли женщины, больной раком молочной железы // Вопр. онкологии. 1955. Т. 1. Вып. 3.
- Мартынова Р.П. О влиянии специфических сывороток на возникновение и течение рака молочных желёз у мышей // Вопр. онкологии. 1956. № 3.
- Мартынова Р.П. О роли генетических факторов в этиологии рака // Злокачественные новообразования. М.: Медгиз, 1959.
- Мартынова Р.П. Изучение фактора молока в возникновении рака молочной железы у человека // Труды 8 Международного противоракового конгресса. 1963. Т. 1. С. 264.
- Беляев Д.К., Мартынова Р.П., Матиенко Н.А. и др. Влияние парентерального введения рибонуклеопротеидов из тканей мышей низкораковой и высокораковой линий на спонтанные опухоли молочной железы мышей высокораковых линий А и СЗН // Докл. АН СССР. 1966. Т. 169. № 3. С. 728–730.
- Martynova R.P., Salganic R.I., Belyaev D.K. *et al.* The action of substances affecting the cellular genetic apparatus upon spontaneous cancerogenesis // Ninth International Cancer Congress. Tokyo, October 23–29, 1966. Abstracts of Papers. Tokyo, 1966.
- Мартынова Р.П., Салганик Р.И., Диденко В.И., Диденко С.Г. О влиянии дезоксирибонуклеазы на развитие спонтанного лейкоза у мышей линии АКК // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1966. Т. 10. № 3. С. 47–50.
- Матиенко Н.А., Мартынова Р.П., Салганик Р.И. Влияние дезоксирибонуклеазы на течение спонтанного лимфолейкоза у мышей высоколейкозной линии АКР // Докл. АН СССР. 1967. Т. 172. № 6. С. 1457–1459.
- Роничевская Г.М., Матиенко Н.А., Мартынова Р.П., Салганик Р.И. Цитологическая и патоморфологическая характеристика изменений, возникающих при спонтанном лейкозе у мышей линии АКR под влиянием дезоксирибонуклеазы // Изв. СО АН СССР. 1967. № 10. Вып. 2. С. 153–158.
- Роничевская Г.М., Мартынова Р.П. Соматическая мутабильность при развитии спонтанного лейкоза у мышей // Генетика. 1967. № 7. С. 138–140.
- Мартынова Р.П., Дубинин Н.П., Диденко В.И. Действие стрептомицина на возникновение спонтанных опухолей молочной железы мышей // Генетика. 1967. № 9. С. 117–125.
- Salganik R.I., Martynova R.P., Matienko N.A., Ronichevskaya G.M. Effect of deoxyribonuclease

- on the course of lymphatic leukemia in AKR mice // Nature. 1967. V. 214. № 5083. P. 100–102.
- Мартынова Р.П. Методы изучения соотносительной роли наследственности и среды в этиологии злокачественных новообразований человека. Новосибирск: Наука, 1968. 15 с.
- Мартынова Р.П. Генетика злокачественных новообразований у человека (Анализ современного состояния проблемы). Методические и методологические принципы изучения генетики рака у человека // Генетика. 1969. Т. 5. № 6. С. 174–184.
- Мартынова Р.П., Роничевская Г.М., Секиров Б.А. Влияние разных доз нитрозометил(этил) мочевины на возникновение спонтанного лейкоза и опухолей мышей // Вопросы онкологии. 1969. Т. 15. № 6. С. 53–56.
- Мартынова Р.П. Близнецовые исследования в медицинской генетике // Проблемы медицинской генетики. М.: Медицина, 1970.
- Матиенко Н.А., Роничевская Г.М., Мартынова Р.П. и др. Влияние различных препаратов гетерологичной РНК на рост спонтанных опухолей молочных желёз у мышей линий СЗН и А // Изв. СО АН СССР. 1970. № 5. Вып. 1. С. 102—108.
- Martynova R.P. Some considerations about twin zygosity and concordance determination in cancer research // Acta Genet. Med. et Gemell. 1970. V. 19. № 1/2.
- Мартынова Р.П., Колаев В.А., Салганик Р.И., Роничевская Г.М. Исследование влияния дезоксирибонуклеазы на течение хронического лимфолейкоза у людей // Сборник медицинской генетики. Новосибирск: Новосибирский медицинский институт, 1970.
- Матиенко Н.А., Мартынова Р.П., Беляев Д.К., Салганик Р.И. Тормозящее влияние гомологичной рибонуклеиновой кислоты на рост спонтанных опухолей у мышей высокораковых линий А и СЗН // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1971. № 1. С. 45.
- Роничевская Г.М., Матиенко Н.А., Мартынова Р.П. Патологическая и цитологическая характеристика спонтанных опухолей молочных желёз у мышей при длительном введении гомологичной РНК // Вопросы онкологии. 1971. Т. 17. № 6. С. 62–66.
- Мартынова Р.П. Генетика новообразований у человека // Вопросы медицинской генетики и генетики человека. Минск: Наука и техника, 1971. С. 189–201.
- Мартынова Р.П. Опухоли // Ежегодник большой медицинской энциклопедии. М.: Сов. энцикл.

- 1971. T. 3. C. 589-603.
- Мартынова Р.П., Николин В.П., Коган А.С. Противоопухолевое действие препаратов РНК у человека // Сборник Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР. М., 1971.
- Мартынова Р.П., Роничевская Г.М., Богданова Л.А., Черниченко Л.Н. Сравнительное цитогенетическое изучение изменений в кариотипе клеток костного мозга и тимуса у здоровых, предлейкозных и лейкозных мышей линии АКР // Сборник Новосибирского медицинского института. Новосибирск: НМИ, 1971. С.
- Мартынова Р.П. Проблемы генетики опухолевого роста // Проблемы генетики развития. М.: Наука, 1972. С. 160–181.
- Роничевская Г.М., Рыкова В.И., Мартынова Р.П., Черниченко Л.Н. Влияние препаратов печеночной РНК и выделенных при их очистке примесей на развитие асцитной опухоли Эрлиха // Вопросы онкологии. 1972. Т. 18. № 12. С. 59–61.
- Рябышева Г.Ф., Мартынова Р.П. Онкогенная активность препаратов ДНК, выделенных из опухолей и органов мышей // Вопросы онкологии. 1972. Т. 18. № 4. С. 67–70.
- Мартынова Р.П. Актуальные вопросы генетики рака и предраковых нарушений у человека // Проблемы теоретической и прикладной генетики. Новосибирск: ИЦиГ СО АН СССР, 1973. С. 106–107.
- Каледин В.И., Матиенко Н.А., Мартынова Р.П. К вопросу о механизме действия препаратов «иммунной» РНК в системе *in vitro* // Докл. АН СССР. 1974. Т. 214. № 2. С. 456–458.

Авторские свидетельства

- А.с. № 65769. Способ наложения съемного шва, накладываемого на стенки желудка или ки-шечника / Мартынова Р.П. 1946.
- А.с. № 1377. Влияние разных видов гомологичной РНК на течение спонтанных опухолей молочной железы у мышей высокораковых линий «А» и «СЗН» / Беляев Д.К., Салганик Р.И., Мартынова Р.П., Матиенко Н.А., Роничевская Г.М. Зарегистрировано госкомитетом по делам изобретений и открытий. 1965.

Цитируемая литература

- Берг Р. Суховей. Chalidze Publications. New-York, 1983. 335 p. (P. 241).
- Захаров И.А. (автор-составитель). Николай Иванович Вавилов и страницы истории советской генетики. М.: ИОГен РАН, 2000. С. 116–117.

И.К. Захаров, Н.А. Попова

Шелковая нить жизни: академик Владимир Александрович Струнников (15.07.1914–9.12.2005)



9 декабря 2005 г. на 92-м году ушел из жизни Герой Социалистического Труда, лауреат Государственной премии, академик Владимир Александрович Струнников, выдающийся генетик и селекционер, организатор науки, педагог.

Владимир родился 19 августа (по паспорту 15 июля) 1914 г. в Тамбове. Отец, Иван Евгеньевич Чехов, окончил духовную семинарию, принял сан, был приходским священником в Богучаре и в Подколодновке под Воронежом, где и прошли детские годы Володи. Мать, Лариса Митрофановна, дочь священника, получила хорошее образование она окончила Воронежское заведение благородных девиц. Конец 1920-х годов - наступили времена гонений, раскулачивания и арестов. Володе шел пятнадцатый год, когда впервые арестовали его отца. (В 1932 г. отец был освобождён из заключения, вернулся в Богучар, работал в фотоателье. В 1937 г. его повторно арестовали и приговорили к тюремному заключению без права переписки. Только через 60 лет его дети узнали правду: 23 октября 1937 г. И.Е. Чехов был расстрелян. На семейном совете было решено, что после окончания семилетки Володя переедет жить в Краснодар к своей тете по линии отца – Валентине Евгеньевне Чеховой, которая была замужем за профессором-хирургом Струнниковым Александром Николаевичем. Они решили усыновить Володю и таким образом дать ему возможность поступить в вуз и получить образование. После повторного обучения в выпускном классе школы, по документам уже Владимир Александрович Струнников, он поступил в Горский сельскохозяйственный институт (Владикавказ), откуда через год перевёлся в Ташкентский сельскохозяйственный институт, который окончил в 1936 г

С 1936 по 1963 гг. с перерывом 1939—1945 гг. он работал в Среднеазиатском НИИ шелководства (САНИИШ, г. Ташкент).

В 1939 г. В.А. Струнников был призван в армию. Участник Великой Отечественной войны. В 1941 г., в первый месяц войны, с многочисленными ранениями он попал в плен. В 1944 г. после освобождения из плена снова вернулся в действующую армию на фронт, где провел 8 месяцев на передовой. Среди его боевых наград — очень редкий орден Славы III степени и орден Отечественной войны II степени, медаль «За отвагу».

После демобилизации в 1945 г. В.А. Струнников вернулся в Ташкент в САНИИШ и уже в 1947 г. защитил кандидатскую диссертацию.

Как писал В.А. Струнников в своей книге воспоминаний «Шелковый путь» (2004, С. 143): «Некоторые события настигают нас столь неожиданно, что поистине они уподобляются грому среди ясного неба. Нечто подобное произошло и с августовской сессией ВАСХНИЛ 1948 года». Сразу же после авгу-

стовской сессии ВАСХНИЛ 1948 г. решением Ученого совета САНИИШ В.А. Струнников был понижен в должности за приверженность к формальной генетике. Кроме того, он и его жена Анна Александровна Шевелёва были лишены учёной степени кандидата наук — это был единственный прецедент такого рода в то время. Спустя некоторое время им обоим пришлось пройти процедуру повторной защиты своих кандидатских диссертаций.

В 1962 г. В.А. Струнников защитил докторскую диссертацию по теме: «Разработка методов повышения продуктивности тутового шелкопряда».

С 1963 г. он профессор Ташкентского университета, где читает курс классической генетики.

В 1968 г. В.А. Струнников с семьей переезжает в Москву и начинает работать в Институте биологии развития им. Н.К. Кольцова АН СССР в должности заведующего лабораторией регуляции пола. После смерти академика Б.Л. Астаурова, директора института и заведующего лабораторией цитогенетики развития, обе лаборатории объединяются в одну — лабораторию цитогенетики развития и регуляции пола, которой Владимир Александрович заведовал и в которой проработал до последнего дня своей жизни.

В.А. Струнников всю жизнь занимался генетикой и селекцией тутового шелкопряда. В самом начале своей научной деятельности им была изучена биология оплодотворения и размножения тутового шелкопряда, разработаны способы его искусственного размножения. При его участии и под его руководством были созданы полтора десятка районированных производственных пород и гибридов. Учитывая тот факт, что самцы тутового шелкопряда дают на 20 % больше шелка, чем самки, и в промышленности выгоднее разводить только самцов, он разработал несколько промышленных технологий регуляции пола, которые дали возможность проводить однополые самцовые выкормки с колоссальным экономическим эффектом. К этим технологиям относится выведение линий, меченых по полу на стадии яйца (темные яйца - самки, светлые яйца - самцы), и выведение двухлетальной линии путём введения в генотип сбалансированных сцепленных с полом летальных мутаций.

Скрещивание этой линии с любыми другими породами дает в гибридах особей только одного пола — самцов, а все самки погибают от леталей. Метод массового получения самцов широко используется в шелководстве Узбекистана и Китая. На этом же принципе — соединение в генотипе самцов-носителей двух неаллельных летальных мутаций Z-хромосомы — был предложен новый генетический метод борьбы с вредными насекомыми отряда чешуекрылые.

Для тутового шелкопряда были усовершенклонирования способы (амейотический партеногенез) и разработаны методы клонирования самцов (мейотический партеногенез плюс андрогенез). Впервые разработанный у шелкопряда мейотический партеногенез позволил получать полностью гомозиготных самцов, которые широко использовались в качестве важного методического приема во многих генетических исследованиях. Так, выведенные с их помощью амейотические клоны оказались настолько высокожизнеспособными, что это позволило предложить использовать их в гибридизации в качестве материнской породы. Достаточно легкое получение в нужных количествах абсолютно гомозиготных самцов делает возможным проведение процедуры очищения популяции от вредных генов, которая получила название «генетический сепаратор».

Им разработаны тонкие методики активации яиц к мейотическому партеногенезу, гиногенезу (особый вид партеногенетического развития, при котором индукция развития осуществляется проникшим в яйцеклетку сперматозоидом, неспособным к слиянию с ядром яйцеклетки, т. е. кариогамия), к моноспермическому андрогенезу (особое развитие, которое протекает на основе цитоплазмы материнского организма и хромосомного набора спермия).

Практически полностью гомозиготную линию получили путем комбинации мейотического и андрогенетического размножения. Андрогенезом можно получить лишь высокогомозиготную мужскую линию, тогда как мейотический партеногенез дает абсолютно гомозиготных самцов. Полученную абсолютную гомозиготу далее размножали андрогенезом, без изменения его генотипа (абсолютно гомозиготный клон) в течение

25 поколений, и в каждом поколении самцы этого клона скрещивались с самками обоеполой линии. Такое число скрещиваний привело к выведению абсолютно гомозиготной обоеполой линии. Скрещивание между собой двух линий, полученных таким образом, позволяет получать в неограниченных количествах высокожизнеспособных, генетически идентичных двойников, причем обоих полов, которые можно использовать в тонких генетических исследованиях.

В.А. Струнниковым был предложен метод получения двухотцовского андрогенеза. При этом способе размножения потомство возникает от слияния сперматозоидов, происходящих от двух разных отцов. Это позволило проводить «скрещивание» двух выдающихся по показателям самцов. Кроме того, этот метод позволил повысить выход (вылупление) андрогенетических потомков до 5–20 %.

В.А. Струнников выдвинул оригинальную теорию гетерозиса и на ее основе разработал методику повышения гетерозиса путём искусственного создания компенсационных комплексов благоприятных генов в результате селекции на жизнеспособность на фоне депрессивного действия полулетальной мутации. Под его руководством были получены формы с высокой комбинативной способностью генотипа. Глубокое понимание природы гетерозиса позволило усовершенствовать методы его повышения и разработать способ его закрепления в последующих поколениях без дальнейшей гибридизации. Способ закрепления гетерозиса был запатентован.

Осуществлена цепь превращения диплоидных партеноклонов в тетраплоидные и vice versa, однако вновь полученные при такой процедуре диплоидные клоны генетически отличаются от исходных. Это даёт возможность селекции партеноклонов без вовлечения в скрещивания самцов. Выведена целая серия партеноклонов промышленной породы САНИИШ-30, показана перспективность использования партеноклонов в качестве компонентов гибридов.

Работы В.А. Струнникова хорошо известны у нас в стране, в странах ближнего и дальнего зарубежья, прежде всего в традиционных шелководческих странах — Японии и Китае. В 1995 г. в США издательством

«Gordon and Breach» была издана его книга «Control Over Reproduction, Sex, and Heterosis of the Silkworm», в которую вошли все его основные научные достижения.

По признанию самого В.А. Струнникова, на его становление и формирование как учёного огромное влияние оказали Михаил Ильич Слоним и Борис Львович Астауров, поддержкой которых он очень дорожил. В свою очередь он сформировал свою научную школу: в лабораториях, которыми руководил В.А. Струнников, было защищено 10 кандидатских и 6 докторских диссертаций.

В 1964 г. В.А. Струнников был избран президентом Узбекского отделения ВОГиС и дважды избирался президентом ВОГиС им. Н.И. Вавилова (на периоды 1982–1987 и 1987–1992 гг.).

Он назначался председателем Проблемного совета по генетике и селекции при АН СССР. Был председателем комиссии Академии наук по присуждению золотой медали им. И.И. Мечникова и премии им. Н.И. Вавилова, а также членом комитета по присуждению Ленинских и Государственных премий. Входил В состав Оргкомитета (председателем Оргкомитета был академик Ю.А. Овчинников, а его заместителями -И.А. Рапопорт, В.Е. Соколов, В.А. Струнников и А.А. Созинов) по подготовке к 100летнему юбилею Н.И. Вавилова и Комиссии по сохранению и разработке научного наследия Н.И. Вавилова.

В.А. Струнников был в числе основателей журнала «Генетика» и членом его редакционного совета (1965–1966, 1994–2005 гг.) и редакционной коллегии (1989–1993 гг.). Он был членом редакционного совета журнала «Онтогенез» (1984–2000 гг.).

Работы В.А. Струнникова удостоены Государственной премии (1981 г.) и премии АН СССР им. Н.И. Вавилова (1991).

В послевоенное время В.А. Струнников награжден орденами «Знак Почёта» и Трудового Красного Знамени (дважды).

В 1990 г. группе генетиков старшего поколения были вручены высокие правительственные награды за тот большой и особый вклад, который они сделали в развитие, сохранение и возрождение генетики и селекции, подготовку высококвалифицированных кадров в СССР. Среди награждённых был и академик АН СССР В.А. Струнников — ему было присвоено звание Героя Социалистического Труда с вручением Ордена Ленина и золотой медали «Серп и молот».

За теоретические исследования и практические разработки на тутовом шелкопряде В.А. Струнников награждён несколькими серебряными и золотыми медалями ВДНХ и большой золотой медалью им. И.И. Мечникова за цикл работ «Искусственная регуляция пола у тутового шелкопряда» (1981 г.).

На долгом и богатом событиями и встречами жизненном пути В.А. Струнникова была одна встреча, которую он описал в своей последней прижизненно изданной книге «Шёлковый путь» (2004, С. 234–235). Всего один абзац - своеобразный штрих к портрету, в котором он тепло вспоминает свою встречу сорокалетней давности в Ташкенте с Владимиром Ивановичем Корогодиным (Как это ни прискорбно, следующая статьянекролог в этом же номере журнала посвящена В.И. Корогодину, поэтому, думается, что эту цитату привести здесь вполне уместно): «... Мне вспомнилось прекрасное осеннее утро выходного дня. Я вышел погулять на обширных тутовых плантациях, высаженных на земле бывшей дачи князя Константина Романова, сосланного в Ташкент. В самом отдаленном конце плантации была расположена моя радиобиологическая лаборатория. До завтрака оставалось ещё много времени, и я решил зайти в лабораторию и прочитать свою, отпечатанную на машинке, статью в журнал "Цитология" об относительной радиорезистентности ядра и цитоплазмы яиц тутового шелкопряда.

Не успел я дочитать до конца статью, как в дверь постучал, а затем вошел незнакомый мне молодой человек. Он объяснил, что прибыл ко мне по совету московских радиобиологов, чтобы обсудить возможность проведения изучения резистентности цитоплазмы на тутовом шелкопряде. Я молча передал ему статью, которую он тут же стал читать. Через несколько минут мой посетитель, прочитав статью, поднял голову и, сказав, что он опоздал, заразительно расхохотался. Я его поддержал смехом, и мы вместе пошли завтракать. Это был в дальнейшем известный радиобиолог, редактор радиобиологического журнала, Владимир Иванович Корогодин,

очень милый и симпатичный человек. Он попросил передать в редакцию все работы, связанные с радиооблучением. К сожалению, эту просьбу я не выполнил. Ради знакомства и выяснения радиорезистентности мы выпили по нескольку рюмок коньяка. Корогодин очаровал всё моё семейство — увидев, что стол у нас расшатался, он тут же починил его, для чего я так и не нашел времени».

В последний год жизни В.А. Струнников работал над вторым дополненным изданием книги своих воспоминаний «Шелковый путь». В плане издательства «Наука» выход ее намечен на вторую половину 2006 г.

В.А. Струнников скончался 9 декабря 2005 г. в Москве и был похоронен на клад-бище «Ракитки».

Основные публикации В.А. Струнникова

- Струнников В.А. Возможность управления полом у тутового шелкопряда // Шёлк. 1940. № 6. С. 40–41.
- Струнников В.А. Автомат для сортировки коконов тутового шелкопряда по весу шелковой оболочки // Соц. сельск. хоз-во Узбекистана. Ташкент, 1954. № 3.
- Струнников В.А. Уплотненный способ изоляции и микроанализа бабочек тутового шелкопряда // Бюл. науч.-техн. информации. Ташкент, 1956.
- Струнников В.А., Гуламова Л.М. Выведение пород тутового шелкопряда методом радиационной селекции // Вестник с.-х. науки. 1957. № 8. С. 143–147.
- Астауров Б.Л., Острякова-Варшавер В.П., Струнников В.Н. Действие высоких температур в эмбриональном развитии тутового шелкопряда (*Bombyx mori* L.) 1. Закономерные изменения температурочувствительности яиц в период их созревания и оплодотворения в связи с разработкой техники экспериментального андрогенеза // Действие высоких и низких температур на развитие тутового шелкопряда. М.: АН СССР, 1958. С. 39–80.
- Струнников В.А. Получение двухотцовских андрогенетических гибридов у тутового шелкопряда // Докл. АН СССР. 1959. Т. 122. № 3. С. 516–519.
- Струнников В.А. Процесс осеменения яиц у тутового шелкопряда // Журн. общ. биологии. 1959. Т. 20. № 1. С. 35–42.
- Струнников В.А. Способ многократного осеменения самок тутового шелкопряда // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1960. № 2. С. 36–40.
- Струнников В.А. Относительный эффект первич-

- ных радиационных повреждений ядра и цитоплазмы половых клеток тутового шелкопряда // Цитология. 1960. Т. 2. № 5. С. 573–580.
- Струнников В.А. Отбор по жизнеспособности, определяемой степенью устойчивости яиц тутового шелкопряда к неблагоприятным воздействиям // Труды Среднеазиатского НИИ шелководства. 1965. Вып. 3. С. 43–64.
- Струнников В.А. Получение мужского потомства у тутового шелкопряда // Докл. АН СССР. 1969. Т. 188. № 5. С. 1155–1158.
- Струнников В.А., Гуламова Л.М. Искусственная регуляция пола у тутового шелкопряда. 1. Выведение меченых по полу пород у тутового шелкопряда // Генетика. 1969. Т. 5. № 6. С. 52–69.
- Струнников В.А. Возникновение компенсационного комплекса генов одна из причин гетерозиса // Журн. общ. биологии. 1974. Т. 35. № 5. С. 666–676.
- Strunnikov V.A. Sex control by silkworm // Nature. 1975. № 255. P. 111–113.
- Струнников В.А. Искусственный мейотический партеногенез у тутового шелкопряда и его научное значение // Бюл. МОИП. Отд. биологии. 1975. Т. 80. № 4. С. 14–30.
- Терская Е.Р., Струнников В.А. Искусственный мейотический партеногенез у тутового шелкопряда // Генетика. 1975. Т. 11. № 3. С. 54–67.
- Астауров Б.Л., Никоро З.С., Струнников В.А., Эфроимсон В.Н. Научная деятельность Н.К. Беляева (К истории советских генетических исследований на шелковичном черве) // Из истории биологии. Вып. 5. М.: Наука, 1975. С. 103–136.
- Струнников В.А. Замещение хромосом у тутового шелкопряда // Генетика. 1976. Т. 12. № 2. С. 137–144.
- Якубов А.Б., Курбанов Р., Струнников В.А. Радиомутация локуса $+w_2$ в W-хромосоме у тутового шелкопряда // Шелк. 1976. № 2. С. 56–62.
- Струнников В.А. Предисловие // Астауров Б.Л. Партеногенез, андрогенез и полиплоидия / Отв. ред. В.А. Струнников. М.: Наука, 1977. С. 3–6.
- Струнников В.А., Леженко С.С., Якубов А.Б., Земзина Т.Н. Искусственная регуляция пола у тутового шелкопряда. 4. Способ получения одного мужского потомства у тутового шелкопряда посредством сбалансированных Z-леталей // Генетика. 1979. Т. 15. № 6. С. 1095–1114.
- Струнников В.А., Маресин В.М. Особенности активации яиц тутового шелкопряда // Докл. АН СССР. 1980. Т. 251. № 3. С. 720–724.
- Струнников В.А., Терская Е.П., Маресин В.М., Демьянов Е.В. О природе активации к партеногенетическому развитию яиц тутового шел-

- копряда // Докл. АН СССР. 1980. Т. 253. № 3. С. 147–150.
- Струнников В.А., Степанова Н.Л., Терская Е.Р., Рубан В.Ц. Деполиплоидизация тетраплоидов тутового шелкопряда // Генетика. 1980. Т. 16. № 6. С. 1096–1108.
- Струнников В.А., Струнникова Л.В., Павлов М.Ю. Искусственный амейотический гиногенез у тутового шелкопряда // Докл. АН СССР. 1981. Т. 258. № 2. С. 491–494.
- Струнников В.А., Урываева И.В., Бродская В.Я. Двухмутационная гипотеза канцерогенеза // Докл. АН СССР. 1982. Т. 264. № 5. С. 1246–1249.
- Курбанова Р., Струнников В.А. Искусственная регуляция пола у тутового шелкопряда. 5. Соотношение полов у тутового шелкопряда в естественных и экспериментальных условиях // Генетика. 1982. Т. 18. № 2. С. 1966—1975.
- Струнников В.А. Новая гипотеза гетерозиса: ее научное и практическое значение // Вестник с.-х. науки. 1983. № 1. С. 34—40.
- Струнников В.А., Леженко С.С., Степанова Н.Л. Клонирование тутового шелкопряда // Генетика. 1983. Т. 19. № 1. С. 82–94.
- Струнников В.А., Леженко С.С., Степанова Н.Л. Последствия очищения линии тутового шелкопряда от рецессивных леталей и полулеталей // Докл. АН СССР. 1983. Т. 273. № 6. С. 1491–1494.
- Strunnikov V.A. Control of Silkworm Reproduction and Sex. M.: Mir Publishers, 1983. 280 p.
- Струнников В.А., Урываева И.В., Бродская В.Я. Двухмутационная гипотеза канцерогенеза // Цитология и генетика. 1984. Т. 18. № 5. С. 380–391.
- Струнников В.А., Маресин В.М., Струнникова Л.В., Павлов М.Ю. Амейотический гиногенез у тутового шелкопряда, индуцированный высокой температурой // Генетика. 1984. Т. 20. № 11. С. 1837—1845.
- Струнников В.А., Маресин В.М., Степанова Н.Л. Селекция *Drosophila melanogaster* на комбинационную способность // Цитология и генетика. 1985. Т. 20. № 1. С. 3–10.
- Струнников В.А. Развитие исследований Б.Л. Астаурова по искусственным способам размножения и регуляции пола у тутового шелкопряда // Биология развития и управление наследственностью / Отв. ред. В.А. Струнников. М.: Наука, 1986. С. 26–38.
- Гуламова Л.М., Леженко С.С., Насириллаев У.Н. и др. Промышленные способы регуляции пола у тутового шелкопряда // Биология развития и управление наследственностью / Отв. ред. В.А. Струнников. М.: Наука, 1986. С. 38–68.
- Струнников В.А. Генетические методы селекции и регуляции пола тутового шелкопряда.

- М.: Агропромиздат, 1987. 327 с.
- Струнников В.А., Вышинский И.М. Причины модификационной изменчивости особей клонов, бисексуальных линий и гибридов тутового шелкопряда // Докл. АН СССР. 1987. Т. 294. № 1. С. 236–240.
- Струнников В.А. Третья изменчивость // Природа. 1987. № 2. С. 17–27.
- Струнников В.А. Природа и проблемы гетерозиса // Природа. 1987. № 5. С. 64–76.
- Струнников В.А., Вышинский И.М. Модификационная изменчивость изогенных популяций тутового шелкопряда, различающихся по генотипу и способу размножения // Журн. общ. биологии. 1988. Т. 49. № 5. С. 642–652.
- Струнников В.А. О развитии генетики в СССР // Генетика. 1989. Т. 25. № 5. С. 967–975.
- Струнников В.А., Струнникова Л.В., Звягинцева Т.В. Гетерозисность гибридов тутового шелкопряда, полученных от скрещивания двух отселектированных на комбинационную способность линий // Докл. АН СССР. 1990. Т. 310. № 2. С. 465–468.
- Насриддинова С.Н., Струнников В.А. Становление комбинационной способности у инбредных линий тутового шелкопряда // Докл. АН СССР. 1991. Т. 318. № 3. С. 736–740.
- Струнников В.А., Вышинский И.М. Реализационная изменчивость особей у тутового шелкопряда // Проблемы генетики и теории эволюции. Новосибирск: Наука, 1991. С. 99–114.
- Струнников В.А., Губанов Е.А., Проняева М.В.

- Импринтинг у тутового шелкопряда // Докл. АН СССР. 1991. Т. 317. № 4. С. 996–1000.
- Струнников В.А. Природа гетерозиса и новые методы его повышения. М.: Наука, 1994. 108 с.
- Strunnikov V.A. Control Over Reproduction, Sex, and Heterosis of the Silkworm. USA: Gordon and Breach, 1995. 334 p.
- Струнников В.А. Клонирование животных: теория и практика // Природа. 1998. № 7. С. 3–8.
- Струнников В.А., Струнникова Л.В. Природа гетерозиса, методы его повышения и закрепления в последующих поколениях без гибридизации // Изв. РАН. Сер. биол. 2000. № 6. С. 679–687.
- Струнников В.А., Струнникова Л.В. Гетерозис можно закрепить в потомстве // Природа. 2003. № 1. С. 3-7.
- Струнников В.А. Вклад Б.Л. Астаурова в науку и практическое шелководство // Онтогенез. 2004. Т. 35. № 6. С. 411–414.
- Струнников В.А. Воспоминания об учителе // Борис Львович Астауров. Очерки, воспоминания, письма, материалы / Отв. ред. О.Г. Строева. М.: Наука, 2004. С. 240–250.
- Струнников В.А. Шелковый путь. М.: Наука, 2004. 276 с.

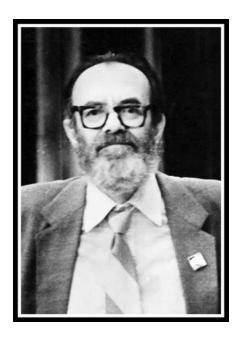
О В.А. Струнникове

Владимир Александрович Струнников // И.А. Захаров. Генетика в XX веке. Очерки по истории. М.: Наука, 2003. С. 60–61.

И.К. Захаров, В.К. Шумный

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

ВЛАДИМИР ИВАНОВИЧ КОРОГОДИН (4.01.1929 – 31.10.2005)



На 77-м году жизни после продолжительной болезни скончался выдающийся отечественный радиобиолог, профессор, доктор биологических наук, почетный член РАЕН Владимир Иванович Корогодин, один из создателей отечественной школы радиобиологов и исследователей в области радиационной генетики.

В.И. Корогодин родился в 1929 г. в г. Донецке. В 1947 г. поступил на физический факультет МГУ. В 1948 г. перешел на биологопочвенный факультет МГУ, который окончил по кафедре генетики в 1952 г. Отработав год зоотехником-оленеводом на Крайнем Севере, в 1953 г. он вернулся в Москву и поступил лаборантом на кафедру биофизики биологопочвенного факультета МГУ.

Изучая действие радиации на клетки дрожжей, В.И. Корогодин обнаружил, а затем показал восстановление облученных клеток от индуцированных ионизирующим излучением летальных повреждений (диплом на открытие № 115, с приоритетом

от марта 1957). Это открытие противоречило классической теории мишени и общепринятому в то время мнению, что клетки не способны восстанавливаться от повреждений. Лишь в последующие годы появились публикации, подтвердившие реальность пострадиационного восстановления биологических объектов: бактерий, клеток растений и млекопитающих. В те же годы он начал изучение форм инактивации клеток дрожжей.

С 1962 г. В.И. Корогодин руководил лабораторией радиобиологии клеток и тканей Институте медицинской радиологии АМН СССР. Созданная им лаборатория входила в отдел радиобиологии и генетики, которым руководил Н.В. Тимофеев-Ресовский. В эти годы совместно с Ю.Г. Капульцевичем был завершен математический анализ процесса пострадиационного восстановления клеток и продолжено изучение факторов, обусловливающих существование разных форм инактивации, эффекта дорастания, эффекта восстановления и зависимость этих феноменов от плоидности клеток. В конце 1960-х гг., совместно с К.М. Близник и Ю.Г. Капульцевичем В.И. Корогодин обнаружил еще один феномен - «каскадный мутагенез» - длящееся на протяжении многих лет (и десятков пассажей) расообразование дрожжей. Этот феномен сейчас называют генетической нестабильностью генома. В 1966 г. В.И. Корогодин защитил докторскую диссертацию, а в 1970 г. ему было присвоено звание профессора.

С 1972 г. В.И. Корогодин заведовал лабораторией генетики и селекции дрожжей в Институте генетики и селекции промышленных микроорганизмов (г. Москва). В этом институте под его руководством были проведены обширные исследования с гаплоидными и диплоидными штаммами гаплонтов и диплонтов, показавшие, что восстановле-

ние радиационных повреждений у дрожжей происходит по рекомбинационному пути. Экспериментальная модель позволила В.И. Корогодину убедительно доказать, что восстановление – единственная причина более высокой радиорезистентности диплоидных клеток по сравнению с гаплоидными и оно же является важнейшим фактором, обусловливающим высокую надежность генома таких клеток. Гибель облученных гаплоидных и диплоидных клеток происходит не за счет разных генетических повреждений, как считалось в то время, а за счет повреждений одного типа – двойных разрывов ДНК, которые ведут к различным нарушениям хромосом. Установленные в этот период феномены имеют общебиологическую значимость и играют важную роль в жизни всех живых организмов.

В конце 1977 г. В.И. Корогодин переезжает в Дубну в Объединенный институт ядерных исследований, где организует сектор биологических исследований. Совместно с Е.А. Красавиным, С. Козубеком (Чешская Республика) и группой молодых выпускников МИФИ — А.В. Глазуновым, П.Н. Лобачевским и К.Г. Амиртаевым им было установлено, что биологическая эффективность излучений с разными физическими характеристиками определяется, в основном, свойством клеток восстанавливаться от лучевых повреждений.

Совместно с В.Л. Корогодиной был проведен цикл работ по изучению зависимости мутабильности клеток дрожжей от функциональной активности генов. В опытах было установлено, что в активно работающих генах *ade2* частота возникновения мутаций на два порядка величин выше, чем в репрессированных генах. Частота мутирования геновсупрессоров, активность которых не зависит от наличия в среде аденина, также изменялась, но не так сильно. Позже этот феномен был назван адаптивным мутагенезом.

Адаптивному мутагенезу, индуцированному облучением, сравнимому с естественным радиационным фоном, был посвящен последний цикл работ на семенах растений в лабораторных условиях и природных популяциях. Было показано, что семена делятся на две субпопуляции, в одной из которых наблюдаются эффекты нестабильности генома. Была установлена корреляция величины эффектов нестабильности с дозой (мощностью дозы) воздействия и антиоксидантным статусом семян, определяющим чувствительность клеток к малым дозам облучения. Появление нестабильности обеспечивает аккумуляцию мутантов и отбор адаптивных резистентных вариантов, что является процессом адаптации.

Первая работа по радиоэкологии была выполнена В.И. Корогодиным (совместно с А.Л. Агрэ) в 1957-м г. и опубликована в 1960-м г. Она касается вопроса, какое количество радионуклидных загрязнений может быть сброшено в водоем без нарушения его работы как водоема-дезактиватора. Как было показано совместно с Ю.А. Кутлахмедовым и Г.Г. Поликарповым, количество радионуклидов, которое может вместить в себя данная экосистема без нарушения режима ее функционирования, представляет собой меру радиоемкости этой экосистемы.

Разработка проблемы действия глюкозной нагрузки на клетки злокачественных опухолей (асцитной карциномы Эрлиха) проводилась совместно с Н.Л. Шмаковой и другими сотрудниками ВОНЦ АМН. Эксперименты показали, что глюкозная нагрузка, осуществляемая в условиях гипоксии, вызывает массовую гибель опухолевых клеток – действие глюкозной нагрузки и облучения является аддитивным. Это обусловлено тем, что в условиях гипоксии дыхание опухолевых клеток переключается на гликолиз, что приводит к накоплению молочной кислоты, самозакислению и гибели клеток. Это явление свойственно только клеткам злокачественных опухолей и воспроизводится и in vitro, и in vivo, в том числе на опухолях человека.

Еще одно направление работы В.И. Корогодина в этот период было связано с изучением роли информации в биологических процессах. В.И. Корогодин предложил рассматривать информацию как необходимый компонент живых систем, определяющий их свойство совершать целенаправленные действия. Теория вызвала много споров, однако нетривиальные следствия помогают увидеть новые направления в генетике, радиоэкологии, социологии, философии и смежных науках.

В.И. Корогодин воспитал несколько поколений ученых. Вокруг него буквально все вовлекались в решение научных проблем. Он

придавал очень большое значение преемственности в науке и воспитанию молодого поколения. Именно поэтому он в последние годы жизни был неформальным руководителем Тимофеевских конференций «Современные проблемы генетики, радиобиологии, радиоэкологии и эволюции», поддерживал Народную премию им. Н.В. Тимофеева-Ресовского-Учителя на частные пожертвования.

В.И. Корогодин был действительным членом Российской академии естественных наук, членом многих российских и международных научных обществ, в течение многих лет являлся членом редколлегии журнала «Радиационная биология. Радиоэкология». Одним из первых он был награжден медалью им. Н.В. Тимофеева-Ресовского.

Владимир Иванович Корогодин останется в памяти людей как человек, безраздельно преданный науке, жизнерадостный и легкий в общении. «Мы были счастливы с ним», вспоминают люди, работавшие с Владимиром Ивановичем.

Ниже приведены итоговые и обзорные публикации В.И. Корогодина, посвященные основным направлениям его научной работы.

1. Пострадиационное восстановление клеток

- 1.1. Доказательство существования эффекта восстановления
- 1.2. Роль плоидности в восстановлении.
- 1.3. Математическое моделирование восстановления.
- 1.4. Эффект восстановления и радиочувствительность клеток.
- 1.5. Зависимость относительной биологической эффективности от линейной передачи энергии излучений.
- Корогодин В.И. Проблемы пострадиационного восстановления. М.: Атомиздат, 1964. 330 с.
- Timofeeff-Ressovsky N.V., Ivanov I.I., Korogodin V.I. Die Anwendung des Trefferprinzips in der Strahlengbiologie. Jena, VEB Gustav Fischer Verlag, 1972. 196 p.
- Корогодин В.И., Красавин Е.А. Факторы, определяющие различия биологической эффективности ионизирующих излучений с разными физическими характеристиками // Радиобиология. 1982. Т. 22. Вып. 6. С. 727–738.
- Газиев А.И., Жестяников В.Д., Конопляников А.Г., Корогодин В.И., Лучник Н.В., Томилин Н.В.

- Открытие и исследование феномена восстановления повреждений, индуцированных радиацией в клетках и их генетических структурах. Пущино, 1987. 40 с.
- Korogodin V.I. The study of post-irradiation recovery of yeast: the 'premolecular period' // Mutat. Res. 1993. V. 289. P. 17–26.

2. Каскадный мутагенез (хромосомная нестабильность клеток)

- 2.1. Феноменология, механизмы закономерности каскадного мутагенеза.
- 2.2. Роль разных генетических событий в каскадном мутагенезе.
- Корогодин В.И., Близник К.М. Закономерности образования радиорас у дрожжей. Сообщение 1. Радиорасы у диплоидных дрожжей *Saccharomyces ellipsoideus* vim // Радиобиология. 1972. Т. 12. С. 267–271.
- Корогодин В.И., Близник К.М., Капульцевич Ю.Г. Закономерности образования радиорас у дрожжей. Сообщение 2. Догадки и гипотезы // Радиобиология. 1977. Т. 17. С. 492–499.

3. Зависимость мутабильности генов от их функционального состояния (адаптивный мутагенез)

- 3.1. Зависимость мутабильности генов от среды культивирования.
- 3.2. Роль возраста культуры в мутабильности генов.
- Korogodin V.I., Korogodina V.L., Fajsci Cs. Mutability of genes depends on their functional state a hypothesis // Biol. Zentbl. 1990. V. 109. P. 447–451.
- Korogodin V.I., Korogodina V.L., Fajsci Cs., Chepurnoy A.I., Mikhova-Tzenova N., Simonyan N.V. On the dependence of spontaneous mutation rates on the functional state of genes // Yeast. 1991. V. 7. P. 105–118.
- Korogodina V.L., Korogodin V.I., Simonyan N.V., Majorova E.S. Characteristics of spontaneous revertants in haploid yeast // Yeast. 1995. V. 11. P. 701–712.

4. Кариотаксоны и надежность генома как критерий биологической эволюции

- 4.1. Мера надежности генома и методы ее количественной оценки.
- 4.2. Надежность генома и биологическая эволюция.

- Корогодин В.И. Радиотаксоны и надежность генома // Радиобиология. 1982. Т. 22. С. 147–153.
- Корогодин В.И. Кариотаксоны, надежность генома и прогрессивная биологическая эволюция // Природа. 1985. № 2. С. 3–14.

5. Биологическое действие малых доз ионизирующих излучений

- 5.1. Чувствительность к малым дозам биоты и человека.
- 5.2. Радиационный гормезис.
- 5.3. Действие хронического облучения на размножающиеся популяции клеток.
- Корогодин В.И. Проблема допустимых доз радиации для биоты // Экология. 1995. Т. 4. С. 285–288.
- Korogodin V.I. Assessing radioactive hazards // Sakharov Remembered / Ed. S.D. Drell, S.P. Kapitza. N.Y.: American Institute of Physics, 1991. P. 177–184.
- Korogodina V.L., Florko B.V., Korogodin V.I. Variability of seed plant populations under oxidizing radiation and heat stresses in laboratory experiments // IEEE Trans. Nucl. Sci. 2005. V. 52. № 4. P. 1076–1083.

6. Радиоэкология

- 6.1. Распределение радионуклидов по разным компонентам экосистем.
- 6.2. Радиоемкость экосистем.
- Агре А.Л., Корогодин В.И. Распределение радиоактивных загрязнений в непроточном водоеме // Журн. мед. радиологии. 1960. Т. 5. № 1. С. 67–73.
- Кутлахмедов Ю.А., Поликарпов Г.Г., Корогодин В.И. Принципы и методы оценки радиоемкости экосистем // Эвристичность радиобиологии. Киев: Наук. думка, 1988. С. 109–115.
- Korogodin V.I., Kutlakhmedov Yu.A. Problems of vast radionuclide-polluted areas // J. Radioecol. 1993. V. 1. P. 39–47.
- Korogodina V.L., Korogodin V.I., Kutlakhmedov Yu.A. Radiocapacity: prognosis of pollution after nuclear accidents // Proc. Int. Congress on Radiation Protection (14–19 April 1996, Vienna, Austria).
- Кутлахмедов Ю.О., Корогодін В.І., Кольтовер В.К. Основи радиоекології. Київ: Вища школа, 2003. 320 с.

7. Космическая радиобиология

7.1. Влияние факторов космического полета на радиочувствительность клеток.

- 7.2. Роль плоидности в реакциях клеток на факторы космического полета.
- Корогодин В.И., Беневоленский В.Н., Близник К.М., Капульцевич Ю.Г., Петин В.Г. Влияние условий полета на генетическую стабильность диплоидных дрожжей // Космическая биология и медицина. 1971. Т. 6. С. 10–14.
- Беневоленский В.Н., Капульцевич Ю.Г., Корогодин В.И., Чепелев С.А. Радиационные эффекты у у-облученных дрожжей на земле и в космосе // Космическая биология и медицина. 1971. Т. 6. С. 14–18.

8. Анаэробный гликолиз и терапия рака

- 8.1. Анаэробный гликолиз у клеток нормальных тканей, у доброкачественных и злокачественных опухолей.
- 8.2. Механизмы гибели клеток от анаэробного гликолиза.
- 8.3. Количественные закономерности влияния рН на опухолевые клетки и рекомендации для клиники.
- Shmakova N.L., Laser K., Kosubek S., Korogodin V.I., Jarmonenko S.P. Mathematical model of Ehrlich ascites tumor growth from in vitro treated cells // Neoplasma. 1987. V. 34. P. 671–683.
- Shmakova N.L., Laser K., Fomenkova T.E., Korogodin V.I., Kosubek S., Jarmonenko S.P. Lethal effect of glucose load on malignant cells // Neoplasma. 1987. V. 34. P. 727–734.
- Shmakova N.L., Korogodin V.I. Anaerobic glycolysis as a property of malignant cells and its application aspects // JINR Preprint E19-96-49, Dubna, 1996.

9. Информация и феномен жизни

- 9.1. Разные виды биологической информации: генетическая, поведенческая и логическая.
- 9.2. Эволюция информации как основа жизни.
- Корогодин В.И. Определение понятия «информация» и возможности его использования в биологии // Биофизика. 1983. Т. 28. Вып. 1. С. 171–178.
- Korogodin V.I., Fajsci Cz. The amount of information and the volume of «information tare» // Int. J. Systems Sci. 1986. V. 17. P. 1661–1667.
- Корогодин В.И. Информация и феномен жизни. Пущино, 1991. 210 с.
- Корогодин В.И., Корогодина В.Л. Информация как основа жизни. Дубна: Изд-во «Феникс», 2000. 208 с.

И.А. Захаров-Гезехус, В.Л. Корогодина

II МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕНЕТИКИ, РАДИОБИОЛОГИИ, РАДИОЭКОЛОГИИ И ЭВОЛЮЦИИ»

8-11 сентября 2005 г. в Американском университете Армении (Ереван) состоялась II Международная конференция «Современные проблемы генетики, радиобиологии, радиоэкологии и эволюции», посвященная одному из крупнейших естествоиспытателей XX века Николаю Владимировичу Тимофееву-Ресовскому (в связи со 105-летием со дня его рождения) и 70-летию монографии Н.В. Тимофеева-Ресовского, К.Г. Циммера и М. Дельбрюка «О природе генных мутаций и структуре гена» (1935).

Организаторами конференции явились ВОГиС, Всеармянское биофизическое общество, Генетическое общество Америки, Ереванский государственный университет, Ереванский физический институт, Медицинрадиологический научный РАМН (Обнинск), Международный союз по радиоэкологии, Научный совет РАН по проблемам радиобиологии, НАН Армении, НАН Беларуси, НАН Украины, Общество «Биосфера и человечество» им. Н.В. Тимофеева-Ресовского (Обнинск), ИКИО (Дубна), ОБН РАН, Посольство России в Ереване, Радиобиологическое общество России, Центр молекулярной медицины им. Макса Дельбрюка (Берлин-Бух).

Понятно, что при большом числе организаторов никакое дело невозможно. Но здесь основными организаторами были Цовак Минасович Авакян (ВБО) и Виктория Львовна Корогодина (ОИЯИ). Во время проведения конференции им активно помогали Р. Арутюнян и замечательные молодые люди из Ереванского университета. Спонсировали конференцию Всеармянское биофизическое общество, ИНТАС, НАТО, ОИЯИ, Арменмотор.

Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский (1900–1981) сформулировал немало интересных современных проблем естествознания и основал ряд самых важных дисциплин XX века, их разработка продолжается и в XXI веке. Неудивительно, что спектр вопросов, затронутых на конференции, был чрезвычайно широк. Удивительно другое — при таком разнообразии обсуждавшихся проблем конференция оставляет впечатление чрезвычайно интересного и целостного научного предприятия!

У Тимофеева-Ресовского два дня рождения: 7 сентября по старому стилю и 19 сентября - по новому. Конференция началась сразу после 7-го. А 19, 20 и 21 сентября TV «Культура» демонстрировала для России и СНГ кинотрилогию Елены Саканян о Зубре: «Рядом с Зубром», «Охота на Зубра» и «Герои и Предатели» (для остального мира это сделал канал «RTR-Planeta» недели через две). Эти фильмы делались в 1987–1991 гг. Первый из них должен был завершиться съемкой интервью прокурора после зачтения протеста по делу 1945/46 гг. в Верховном суде СССР 23 декабря 1987 г. Но накануне слушания протеста оно было отложено по звонку из некоей высокой инстанции. Дело было отправлено для дополнительного расследования в Следственный отдел КГБ СССР, и он по приказу «сверху» занялся составлением клеветнического заключения. Первый фильм закончился сценой подписания обращения в Верховный суд СССР о реабилитации великого ученого - сцена, которая должна была открывать фильм. А второй и третий фильмы Елены Саканян стали ее собственным расследованием. Елена Саканян разоблачила фальшивку Следственного отдела КГБ СССР и добилась юридической реабилитации Н.В. Тимофеева-Ресовского, о которой он мечтал всю советскую часть своей жизни. Справка датирована 28 июня 1992 г. и совпала с 70-летием со дня смерти Велимира Хлебникова, любимого поэта и Н.В. Тимофеева-Ресовского и Елены

Саканян. Реабилитация сделала возможным публикации о Тимофееве-Ресовском, которых теперь более 1 тыс., и проведение многочисленных конференций в его честь. А в 2000 г. по решению ЮНЕСКО весь мир вместе с Россией отмечал столетие крупнейшего ученого XX века — Н.В. Тимофеева-Ресовского.

Работа 1935 г. Тимофеева-Ресовского и соавторов «О природе генных мутаций и структуре гена», 70-летие которой отмечалось конференцией, проложила дорогу молекулярной биологии. Она сразу стала знаменитой и ее называли «TZD», по авторам, или «Grünes Pamphlet», по цвету обложки оттисков, или «Drei-Männen-Werk», в удивлении от междисциплинарной коллективной работы (ведь каждый мужчина, как предполагалось, может сам сделать всю работу со своей женщиной). Эта работа показала, что проблему гена и генных мутаций можно трактовать в квантово-механических терминах, и так она направила биологию к физическому идеалу науки.

Приветствия зачитали, дань почтения Н.В. Тимофееву-Ресовскому отдали: Ц.М. Авакян (Всеармянское биофизическое общество), В.В. Павлов (Посол РФ), А.И. Григорьев (РАН), Дж.У. Дрейк (Генетическое общество Америки), С. Зейфрид (Центр Дельбрюка, Берлин-Бух).

На установочном заседании было два доклада: Г. Дзуккаро-Лабеллярте (Брюссель) «Охрана ядерных материалов и международный терроризм» и К. Мазесил (Онтарио) «Нестабильность генома, байстендер-эффект и радиационные риски: приложения для разработки стратегий защиты человека и среды».

Научная программа проходила на утренних пленарных и дневных секционных заседаниях. Первое пленарное заседание было посвящено теме «Генетика», с докладами выступили: С.Г. Инге-Вечтомов (СПб) «От мутационной теории к теории мутационного процесса»; Дж.У. Дрейк (Сев. Каролина) «Мутации и репарации ДНК: от «зеленой брошюры» к 2005 г.»; С. Розенберг (Хьюстон) «Мутации как ответ на стресс»; М.М. Кокс (Мэдисон) «Перестройка генома после чрезмерного повреждения ДНК у Deiradiodurans»; nococcus Ρ. Арутюнян (Ереван) «Принципы и результаты генетического мониторинга химических мутагенов и радиации в Армении».

Доклады на втором пленарном заседании «Радиобиология»: К. Мазесил (Онтарио) «Адаптивный ответ и байстендер-эффект в человеческой и иной биоте»; Е.Б. Бурлакова (Москва) «Основные черты эффекта низкоуровневой иррадиации на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях»; Ю. Кифер (Гиссен) «Мишени и треки - квантовое описание действия биологической радиации»; К. Прайс (Лондон) «Микробный подход к изучению мишенных и немишенных ответов на экспозиции низких доз»; Д. Ллойд (Чилтон) «Радиационная цитогенетика и биологическая дозиметрия: прошлое, настоящее и будущее». Предполагавшийся доклад Владимира Андреевича Шевченко «Развитие идей Н.В. Тимофеева-Ресовского в современной радиационной генетике» не состоялся из-за безвременной кончины автора за месяц до конференции. Его сотрудники представили подборку материалов, рассказавших о жизни и деятельности выдающегося радиобиолога.

На третьем пленарном заседании по теме «Биосферология» был представлен доклад Г. Гегамяна (Париж) «Живое вещество и биосферология», по теме «Радиоэкология» доклады: Р.М. Алексахин (Брюссель) «Радиоэкология: состояние дел в начале XXI века»; Ю. Кутлахмедов (Киев) «Радиоемкость - характеристика стабильности и подвижности биоты экосистемах»; И.Н. Гудков «Стратегия защиты от радиации на территориях, зараженных радионуклидами»; А.А. Чинья (Рим) «Радиоэкологическая нагрузка от чернобыльского происшествия на Западную Европу с особым вниманием к радиоэкологии Средиземного моря».

«Адаптивная эволюция» была темой четвертого пленарного заседания, доклад: С. Рэзерфорд (Сиэтл) «Канализация и способность к эволюции: сглаживание действия мутаций в изменяющемся окружении». Затем последовала дискуссия за круглым столом «Биосфера и человечество», доклады: К. Сеймур (Онтарио) «Действие низких доз радиации на среду: источник иррационального страха?»; И. Попов (Альтенберг) «Направленная эволюция человечества и биосфера»; Е.Г. Африкан (Армения) «Заготовки к косми-

ческой микробиологии»; Н.Г. Горбушин (Обнинск) «Биосфера и человечество: от мыслей Н.В. Тимофеева-Ресовского к сегодняшним заботам».

Дневные заседания шли на четырех параллельных секциях. Их темы (все доклады перечислить нет возможности! - еще раз убеждаемся в широте научного творчества Тимофеева-Ресовского): «Генетика: Мутационный процесс в гене и геноме»; «Радиобиология: Генетическая концепция биологического действия ионизирующей радиации»; «Радиоэкология: Экосистемы и чувствительность к загрязнению»; «Адаптивная эволюция: Механизмы эволюции (1)». Далее: «Генетика: Мутации в природных популяциях»; «Радиобиология: Принцип попадания и немишенные эффекты»; «Радиоэкология: Радиационная эквидозиметрия в популяциях и сообществах»; «Адаптивная эволюция: Механизмы эволюции (2)». «Генетика: Проблемы медицинской генетики»; «Радиобиология: Радиационная биология загрязненных регионов»; «Радиоэкология: Методы для оценки нагрузки загрязнения больших регионов; Биосферология»; «Радиационная биофизика».

Фактически состоялось четыре конференции, в том числе научная конференция НАТО (включавшая часть докладов из разных разделов Тимофеевских чтений); заседание и круглый стол ИНТАС; церемония награждения Международного комитета конференции и Общества «Биосфера и человечество» им. Н.В. Тимофеева-Ресовского были вручены медали имени Н.В. Тимофеева-Ресовского, почетные премии и награды молодым ученым за исследования в области генетики, радиобиологии и радиоэкологии. Очень приятно было видеть на конференции большое число молодых исследователей из разных регионов России, с Украины, из Белоруссии и, конечно, из Армении.

Армения богата природными и культурными памятниками, и третья часть каждого рабочего дня была посвящена экскурсиям. В

их числе в хранилище древних рукописей Матенадаран (вскоре будет отмечаться 1600-летие создания армянского алфавита Месропом Маштоцем); на завод «Арарат» с дегустацией коньяков (как же без этого); на восхитительный концерт консерваторской молодежи «Новые имена» в Зале камерной музыки. А также экскурсии по центральной части Еревана, которая отремонтирована и обновлена (и заполнена безумно дорогими автомобилями) за последние год-два. Дополнительный пятый день конференции был полностью отведен путешествию, сначала в духовный центр Армении Эчмиадзин, резиденцию Католикоса всех армян, где среди прочих священных реликвий хранится наконечник Копья Лонгина и фрагмент Ноева Ковчега (мы видели священные реликвии, единственный раз покинувшие Эчмиадзин, на выставке в Кремле лет десять тому назад), а затем на озеро Севан – эта часть путешествия закончилась грандиозным и очень дружным прощальным банкетом на Севане.

Почему в Армении, в Ереване? - спрашивали меня друзья. - В область духовного притяжения Тимофеева-Ресовского входили многие десятки, сотни, пожалуй, тысячи две-три людей из всех частей нашего обширного отечества. Были ученики и из Армении (и он называл группу аспирантов своей «Армянской автономной республикой»). Друзья и ученики устроили путешествие Николая Владимировича в свою замечательную страну, где он наслаждался божественной природой, знакомился с памятниками культуры первого христианского государства, получил аудиенцию и беседовал (понемецки) с Каталикосом. Эти же армянские друзья и ученики, руководимые Цоваком Авакяном, организовали в мае 1983 года первые Тимофеевские чтения, их материалы издал Р.Р. Атаян (а в России тогда никто и думать не посмел о конференции в честь великого ученого).

Честь и хвала тем, кто хранит память о своих благодетелях и учителях.

В.В. Бабков

THE 2ND INTERNATIONAL N.W. TIMOFEEFF-RESSOVSKY CONFERENCE ON «MODERN PROBLEMS OF GENETICS, RADIOBIOLOGY, RADIOECOLOGY AND EVOLUTION»

(Yerevan, 8–11 September 2005)

This N.W. Timofeeff-Ressovsky conference (directly following the 105th anniversary of his birth) was dedicated to the famous paper, «On the Nature of Gene Mutations and Gene Structure» (the «Green Pamphlet») by N.W. Timofeeff-Ressovsky, K.G. Zimmer, and M. Delbrück that was published seventy years ago (http://www.jinr.ru/~drrr/Timofeeff). The conference was planned to examine the origins of Timofeeff-Ressovsky's classical ideas and to demonstrate their impact on modern research on mutagenesis, DNA structure, and evolution. The organizers of the conference were numerous academies, scientific societies, organizations, and institutions, including the Department of Biological Sciences of the Russian Academy of Sciences (RAS); the Genetics Society of America; the International Union of Radioecology; the Joint Institute for Nuclear Research; the Medical Radiological Scientific Centre, Russian Academy of Medical Sciences (RAMS); the National Academy of Sciences (NAS) of Armenia; the NAS of Belarus; the NAS of Ukraine; the N.I. Vavilov Society of Geneticists and Selectionists; the N.W. Timofeeff-Ressovsky Scientific Society «Biosphere and Mankind»; and the Max-Delbrück Molecular Medicine Centre. A parallel NATO Advance Research Workshop on the «Impact of radiation risk estimates in normal and emergency situations» connected fundamental problems of DNA variability with biospherology and radioecology.

The programme of the conference consisted of plenary morning sessions (Genetics, Radiobiology, Evolution, and Radioecology and Biospherology), and after-dinner sections with oral and poster presentations. All sections were headed by leading scientists: R.M. Aroutionian,

M. Cox, J.W. Drake, S.G. Inge-Vechtomov, S. Rosenberg (Genetics); M. Durante, Ju. Kiefer, D. Lloyd, C. Mothersill, C. Seymour (Radiobiology); R.M. Alexakhin, A.A. Cigna, I.N. Gudkov, G. Guegamian, Yu.A. Kutlakhmedov (Biospherology & Radioecology); A. Leitch, I. Matic, S. Rutherford (Evolution).

The Genetics section was opened by S.G. Inge-Vechtomov who presented a detailed history of the mutation theory from G. de Vries to Timofeeff-Ressovsky (convariant reduplication principle) to the theory of mutational processes today, including wider problems encountered by the general theory of variability destined to embrace inherent and non-inherent variations such as modifications, ontogenetic variability, and epigenetic variations (and inheritance). In his lecture, J.W. Drake described some quite unanticipated complications of DNA repair, especially, damage circumvention. He also characterized an aspect of the nonrandomness of mutation: the strikingly nonrandom distribution of point mutations within collections of mutants, in particular, a minority of mutants which contain two or more mutations that appear to have arisen in bursts as a result of transient hypermutability. The lecture by S. Rosenberg was devoted to mutation as a stress response in the bacterium Escherichia coli. She suggested multilayered controls that severely limit the dangerous process of global mutagenesis to times of stress and showed that stress-induced point mutagenesis is caused by a switch from high-fidelity to error-prone doublestrand break (DSB) repair, the latter due to a special error-prone DNA polymerase: DNA near a DSB is mutated but distant DNA is not. She suggested that coupling stress-induced mutagenesis to DSB repair could be a regulatory strategy that both reduces deleterious mutations in cells during normal time, and facilitates concerted evolution of genes and gene clusters. M. Cox presented a talk on genome reconstitution and its mechanisms: genome organization and three types of DNA repair able to protect against massive amount of DNA damage. R.M. Aroutionian spoke about the principles and results of genetic monitoring of chemical mutagens and radiation in Armenia. Shorter oral presentations were by V.G. Korolev (section: mutation processes in gene and genome), I.A. Martirosyan (section: mutations in natural populations), H. Mkrtchyan and M. Manvelyan (section: problems of medical genetics).

The Radiobiology session began with minute for memory to Prof. Vladimir Andreevich Shevchenko, who should have been Chairman and first lecturer on that day but died on 29 July. In this section, some aspects of the problems of low radiation effects were presented: targeted and non-targeted mechanisms, reviews of epidemiological data, and new methods of investigations. Ju. Kiefer reviewed the problems of quantitative description of biological radiation action. C. Mothersill and C. Seymour presented a review on adaptive response and radiation-induced bystander effects in human and non-human biota and revealed that bystander effects vary between species and between organs within individuals. The ultimate outcome after low dose irradiation exposure appears to be determined mainly by the genetic makeup of the exposed individual and by environmental factors such as other stressors. Very little change in response can be detected with increasing dose in the low dose range. A.S. Saenko presented a report by V. Ivanov and A.F. Tsyb on the radiation epidemiological investigations and the problems of potential risk groups, which were realized in the Medical Radiological Research Centre. The new methods of investigations were reported by D. Lloyd («Radiation cytogenetics and biological dosimetry: the past, the present and the future») and M. Durante («Radiation cytogenetics: the colour revolution»), who showed us the power of FISH and multiFISH techniques in visualising damage to chromosomes. In oral sections, features and mechanisms of bystander effects (I.B. Mosse), their contribution to variability and viability in nature (V.L. Korogodina et al.),

and radiation biology of polluted areas (M. Tondel, L.S. Mkrtchyan) were discussed. Additionally, section of Radiation Biophysics was organized that was headed by Ts.M. Avakian.

In the Radioecological plenary session, vicepresident of the International Union of Radioecology R.M. Alexakhin spoke on current issues of radioecology. A.A. Cigna talked on the radioecological assessment of the Chernobyl Nuclear Power Plant accident in Western Europe and adjacent areas, with special reference to modern problems of radioecology in the Mediterranean. Yu.A Kutlakhmedov described modern approaches to tshe evaluation of ecosystems radiocapacity. Radiation protection of the environment was discussed in the reports of S.A. Geraskin et al. and I.N. Gudkov et al. T. Imanaka delivered a paper with up-to-date results on the casualties and radiation dosimetry of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. Another paper on the distribution of tritium in water systems of the Ural Region was reported by M.Ja. Chebotina and G.A. Nicolin.

The session on Adaptive Evolution was devoted to mechanisms of evolution and analyses of adaptive processes in populations under lowdose radiation. S. Rutherford talked about the mapping between genotype and phenotype, which is modified by developmental and physiological processes including genetic buffering by the Hsp90 protein chaperone. She reported that Hsp90 controls canalization, modularity and evolvability by tempering the effects of mutation in a changing environment. I. Matic spoke about a role for bacterial mutator alleles: there must be positive selection for higher mutation rates under some circumstances in spite of the fact that most newly generated mutations are deleterious. Mutator alleles sometimes rise to high frequencies through their association with the favorable mutations they generate that counterbalance the load of deleterious mutations. Leitch et al. presented studies on plant chromosome evolution and speciation. Several authors showed relationships between rates of speciation and karyotype divergence. E.A. Salina continued and detailed this theme by describing the dynamics of subtelomeric repetitive DNA changes during evolution and the formation of amphiploids. Y.B. Lebedev spoke about the impact of retroposons on primate genome evolution. B.F. Chadov reported that a

new class of mutations, which cause severe developmental abnormalities in offspring and give rise to genomic instability, were identified in Drosophila. V.I. Glazko presented studies of the population-genetic consequences of the Chernobyl catastrophe, which resulted in the occurrence of new mutant organisms, which are the less specialized (marginal) representatives of each species in species communities.

The International Committee announced a young scientists' competition (http://www.jinr.ru/drrr/Timofeeff/2005/Awards/Untitled.htm) on genetics, radiobiology, and radioecology. Prizes were distributed among young scientists (not older than 35 years) in order of the quality ranking of their submitted papers, which were reviewed and evaluated by the international expert commission. The submitted papers of young scientists are available on the N.W. Timofeeff-Ressovsky web-site and are published

in the «Abstracts. Short papers by young scientists», Dubna, 2005. INTAS, the Genetics Society of America, and the N.W. Timofeeff-Ressovsky fund from private donations (http://www.jinr.ru/drrr/Timofeeff/2005\fund\Untitled. htm) supported the young scientists' awards (cash awards, travel awards, one-year subscriptions to journals).

The cultural programme of the conference was extensive and interesting. Our Yerevan colleagues took us to several of the most important places in Armenia: Matenadaran, the Armenian Genocide museum, the Armenian brandy factory 'Ararat', Sevan, and Echmiadzin. We heard a fine concert by young Armenia music student and met with the Catholicos of All Armenians Garegin II and others.

We hope to continue the N.W. Timofeeff-Ressovsky conferences and the young scientists' competition.

Ts.M. Avakian, A.A. Cigna, J.W. Drake, V.L. Korogodina, C. Mothersill

WINNERS OF THE YOUNG SCIENTISTS' COMPETITION

(Cash prizes and journal subscriptions)

The N.W. Timofeeff-Ressovsky -Teacher Prize

Genetics:

First prize:

Victoria Shilova (Engelhardt Institute of Molecular Biology, RAS, Moscow, Russia)

Second prize:

Ekaterina Sergeeva (Institute of Cytology and Genetics, RAS, Novosibirsk, Russia)

Radiobiology:

Second prize:

Sergey Druzhinin (Institute of Medico-biological Problems, RAS, Moscow, Russia)

Liana Mkrtchyan (Medical Radiological Research Center, RAMS, Obninsk, Russia)

Nickolay Zyuzikov (Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, International; Gray Cancer Institute, Northwood, UK)

Radioecology:

Second prize:

Igor Popov (K. Lorenz Institute for Evolution and Cognition Research, Altenberg, Austria)

The Genetics Society of America Prize:

Dmitry Yudkin (Institute of Cytology and Genetics, RAS, Novosibirsk, Russia) Hasmik Mkrtchyan (Yerevan State University, Yerevan, Armenia)

The Scientific Council on Radiobiology Problems of RAS Prize

Nina Fedorova (Institute of Cytology and Genetics, RAS, Novosibirsk, Russia)

Alexey Moskalev (Institute of Biology, RAS, Syktyvkar, 167982, Komi Republic, Russia)

The Special Prize of the Expert Committee:

Anna Nalbandyan (Center for Ecological-Noosphere Studies of the NAS of Armenia, Yerevan, Armenia Andrey Myazin (N.I. Vavilov Institute of General Genetics, RAS, Moscow, Russia)

Special Recognition Prize of the Genetics Society of America

(one-year subscription to GENETICS)

Marine Manvelyan (Yerevan State University, Yerevan, Armenia)

Svetlana Polonetskaya (Institute of Genetics & Cytology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus)

Ludmila Vdovitchenko (Institute of Agriecology and Biotechnology, Ukrainian Academy of Agrarian Science, Kiev, Ukraine)

Special Recognition Prize of the Scientific Council on Radiobiology Problems of RAS

(one-year subscription to RADIATION BIOLOGY. RADIOECOLOGY)

Dmitry Kretov (Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, International)

Nina Kuzmina (N.I. Vavilov Institute of General Genetics, RAS, Moscow, Russia)

Special Recognition Prize of Department of Biological Sciences RAS

(one-year subscription to RUSSIAN JOURNAL OF GENETICS)

Gulnora Makhmudova (Institute of Genetics and Experimental Biology of Plants, Tashkent, Uzbekistan)

Elena Khramtsova (The A.M. Gorky Urals State University, Ekaterinburg, Russia)

Special Recognition Prize of the N. I. Vavilov Society of Geneticists and Selectionists

(one-year subscription to THE HERALD OF VAVILOV SOCIETY OF GENETICISTS AND BREEDING SCIENTISTS)

Evgeniya Kemeleva (Institute of Cytology and Genetics, RAS, Novosibirsk, Russia)

Anton Korsakov (Bryansk State University, Bryansk, Russia)

Oksana Kovalova (Institute of Agriecology and Biotechnology, Ukrainian Academy of Agrarian Science, Kiev, Ukraine)

Anna Nebish (Yerevan State University, Yerevan, Armenia)

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «ИНФОРМАЦИОННЫЙ ВЕСТНИК ВОГиС»

Общие положения

Журнал «Информационный вестник ВОГиС» публикует на русском (или английском) языке работы по всем разделам генетики, селекции, а также смежных наук. К публикации принимаются результаты оригинальных экспериментальных исследований; теоретические и обзорные статьи, представляющие интерес для научного сообщества; краткие сообщения, рецензии, письма редактору, персоналии, хроника, информация, сообщения из отделений ВОГиС, материалы и документы по истории генетики и селекции. Печатаются также материалы, касающиеся образовательных программ и методики преподавания генетики и селекции в средней и высшей школах. Журнал печатает заказанные редколлегией обзоры и проблемные статьи. Они могут быть предложены также авторами после предварительной заявки, которую рассматривает редколлегия. Заявка должна содержать резюме предлагаемого обзора или проблемной статьи. Отдельные тематические выпуски посвящаются наиболее актуальным проблемам генетики и селекции.

Хотя журнал и является официальным изданием Вавиловского общества генетиков и селекционеров, членство авторов в обществе необязательно — журнал одинаково открыт для всех.

Сайт журнала в Интернете: http://www.bionet.nsc.ru/vogis/

В редакцию статьи представляются в электронном виде в формате MS WinWord 6.0 (и выше) на дискетах размером 3,5", на CD, через FTP или по электронной почте в форме присоединенных файлов. Текст статьи, включая аннотацию на русском и английском языках, таблицы, иллюстрации и подписи к ним, а также список литературы оформляются одним файлом. Иллюстрации

дополнительно присылаются отдельными файлами. Если пересылаемый материал велик по объему, следует архивировать файлы в формат *.zip или *.rar.

Текст статьи на бумаге обязателен.

Наш адрес:

630090 Новосибирск, пр. академика Лаврентьева 10, Институт цитологии и генетики СО РАН. Редакция журнала «Информационный вестник ВОГиС».

Электронный адрес: vestnik@bionet.nsc.ru

К публикации в журнале «Информационный вестник ВОГиС» принимаются статьи, прошедшие рецензирование. Решение о публикации принимается редакционной коллегией журнала на основании экспертных оценок рецензентов с учетом соответствия представленных материалов тематической направленности журнала, их научной значимости и актуальности.

Поступившая в редакцию рукопись направляется на отзыв специалистам в данной области исследований. Авторы статьи могут назвать двух-трех потенциальных рецензентов. Наряду с фамилией каждого рецензента обязательно указание его полного имени и отчества, места работы, телефона, адреса электронной почты. Выбор рецензентов остается за редколлегией журнала. Рукопись, получившая отрицательные отзывы двух независимых рецензентов, решением редколлегии отклоняется.

Статья, нуждающаяся в доработке, направляется авторам с замечаниями рецензента и научного редактора. Авторы должны учесть все замечания, сделанные в процессе рецензирования и редактирования статьи, ответить на каждое из замечаний и указать место в рукописи, где сделаны изменения. В случае несогласия с рецензентом или редактором автор должен кратко и четко обосновать свою позицию. Сделанные автором из-

менения в рукописи необходимо внести в электронный вариант текста и возвратить в редакцию. После доработки статья повторно рецензируется и редколлегия принимает решение о возможности публикации.

Статья, отправленная редакцией на доработку после рецензии и исправленная в соответствии с замечаниями рецензента, должна быть возвращена в редакцию в течение 15 дней с момента ее получения авторами, в этом случае сохраняется первая дата поступления. Статья, возвращенная в редакцию по прошествии месяца, будет иметь новую дату поступления.

Редакция не предоставляет авторам копии корректуры статьи на бумаге. Статья высылается автору в виде pdf-файла. На стадии корректуры не допускаются замены текста, рисунков или таблиц. Если в корректуру вносятся исправления, при возвращении ее в редакцию подробный список сделанных исправлений необходимо приложить в виде отдельного файла.

Редакция оставляет за собой право отклонять без рецензии статьи, не соответствующие профилю журнала или оформленные с нарушением правил.

На всех стадиях работы с рукописями и для общения с авторами, редакторами и рецензентами используется электронная почта, поэтому авторы должны быть внимательны при указании своего электронного адреса и своевременно извещать редакцию о его изменении.

Требования к оформлению рукописей

Статьи должны быть написаны на русском (или английском) языке, отредактированы и оформлены в соответствии с нижеследующими требованиями.

Объем статьи – до 15 страниц формата A4, нумерация страниц сквозная. В этот объем входят текст, аннотация, список литературы, таблицы, иллюстрации и подписи к ним. Основной текст набирается шрифтом Times New Roman через 1,5 интервала с выравниванием по ширине и без переносов, размер шрифта 12 рt. Поля – 3 см со всех сторон страницы.

Статьи большего объема принимаются только после предварительного согласования с редакцией.

Латинские названия объектов исследова-

ний в названии статьи и в тексте пишутся с соблюдением общепринятых правил таксономической номенклатуры: бинарные видовые – курсивом (*Drosophila melanogaster*), таксонов более высокого ранга – прямым шрифтом (Drosophila или Drosophilidae). При первом упоминании в тексте родовые и видовые названия приводятся без сокращений, далее по тексту родовое название обозначается одной прописной (первой) буквой, а видовое указывается полностью (*D. melanogaster*).

Названия и символы генов набираются курсивом, а названия их продуктов — с прописной буквы прямым шрифтом. Например: гены fos, c-myc, ATM; белки Fos, c-Myc, ATM. Курсивом выделяются обозначения мобильных элементов, например, hobo-элемент, а также три первых буквы названий сайтов рестрикции, например, HindIII. Названия фагов и вирусов пишутся в латинской транскрипции прямым шрифтом.

Следует использовать общепринятые сокращения и аббревиатуры или приводить их дополнительно в тексте. Все физические размерности рекомендуется приводить в международной системе СИ.

Математические формулы и уравнения набираются в редакторах MS WinWord (версия 6.0 и выше) или МаthТуре. Уравнения располагаются по центру строки и нумеруются арабскими цифрами в круглых скобках в порядке их упоминания в тексте. Номера уравнений выравниваются по правому краю строки. Уравнения отделяются от текста сверху и снизу одной пустой строкой. При написании нескольких уравнений они также разделяются пустой строкой.

Таблицы и иллюстрации (графики, схемы, фотографии, штриховые рисунки) представляются в черно-белом варианте.

Таблицы, иллюстрации и подписи к ним размещаются в тексте статьи при первом их упоминании. При этом не следует использовать опцию «обтекание текста».

Таблицы снабжаются тематическими заголовками и нумеруются арабскими цифрами в порядке их упоминания в тексте. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Сокращение слов в таблицах не допускается. Все аббревиатуры должны быть расшифрованы в сносках к таблице.

Число иллюстраций в статье не должно

быть больше 6 (исключения согласовываются с редакцией). Максимальный размер иллюстраций или таблиц не должен превышать размера рабочего поля $15,7 \times 23$ см. Весь иллюстративный материал должен иметь минимум надписей.

На графиках необходимо указывать величины, значения которых даются на осях, и обозначение их размерностей.

Имеющиеся в схемах детали обозначаются арабскими цифрами или буквами русского алфавита и расшифровываются в подписях.

Иллюстрации нумеруются в порядке их упоминания в тексте. При ссылке в тексте на иллюстрацию указывается ее номер и буквенные и цифровые обозначения ее деталей, например: рис. 1 а, кривая 2.

Графики и схемы должны выполняться с помощью векторных программ (MicrosoftExcel, CorelDraw 9, Microsoft PowerPoint), их следует присылать в виде отдельных файлов с сохранением форматов, использованных для их создания. Если они выполнялись в других векторных программах, то необходимо использовать формат EPS.

Фотографии представляются в виде отдельных файлов в форматах JPEG, TIFF, BMP, PNG с разрешением 300–600 dpi.

Штриховые рисунки, выполненные от руки, должны быть отсканированы в режиме bitmap с разрешением 800 dpi и сохранены в формате TIFF.

Структура рукописи

Материалы должны быть размещены следующим образом:

- 1. Название статьи. Должно быть кратким и отражать содержание работы. Печатается прописными буквами прямым полужирным шрифтом без подчеркивания и разрядки. Латинские названия объектов исследований в названии статьи пишутся без сокращений, с соблюдением общепринятых правил таксономической номенклатуры.
- 2. Инициалы и фамилия (фамилии) автора(ов) (А.А. Иванов, Б.В. Петров...). Печатаются прямым строчным шрифтом и отделяются от названия статьи пустой строкой.
- 3. Полное название и адрес учреждения, где работает автор(ы) шрифт прямой строч-

ной; адрес(а) электронной почты автора(ов) – шрифт прямой строчной.

Отметить арабскими цифрами соответствие фамилий авторов учреждениям, в которых они работают; звездочкой пометить фамилию автора, с которым будет вестись переписка.

- 4. Аннотация (резюме) статьи с кратким изложением основной цели работы и ее результатов (не более 20 строк). Шрифт прямой строчной.
- 5. Ключевые слова (не более 10). Шрифт прямой строчной. В ключевых словах должны быть отражены: (1) объект; (2) метод; (3) область исследования; (4) специфика данной работы.
- 6. Текст статьи, оформленный в соответствии с правилами.
- 7. Благодарности и ссылки на источники финансирования работы.
 - 8. Литература.
- 9. Аннотация (резюме) статьи на английском языке с кратким изложением основной цели работы и ее результатов (не более 20 строк).

Для экспериментальных статей рекомендуются следующие разделы: Введение, Материалы и Методы; Результаты; Обсуждение; Литература.

Теоретические, обзорные и проблемные статьи могут иметь произвольную структуру, но обязательно должны содержать резюме. Названия разделов в таких статьях определяются автором.

Названия разделов печатаются строчными буквами на отдельной строке без подчеркивания и отделяются от текста одной пустой строкой. Шрифт — прямой полужирный. Подзаголовки внутри разделов печатаются на отдельной строке строчными буквами. Шрифт — прямой полужирный. Заголовки и подзаголовки выравниваются по центру.

Раздел «Литература» отделяется от текста статьи пустой строкой и содержит перечень цитированных источников с обязательным указанием заглавия (см. ниже образец). Библиографические ссылки внутри текста приводятся в круглых скобках. При этом указывается фамилия автора публикации без инициалов и год публикации, например: (Иванов, 1999). Если у публикации два автора, то указываются обе фамилии и год издания, напри-

мер: (Gihr, Smith, 2001). Работы трех и более авторов цитируются следующим образом: (Gatsby *et al.*, 1998; Добров и др., 2000).

При ссылках на несколько публикаций ссылки в скобках располагаются в хронологическом порядке, например: «В ряде работ (Смирнов, 1978; Smith, Gatsby, 1998; Павлова и др., 2001)...». При этом если цитируются работы одного и того же года, ссылки располагаются в алфавитном порядке (сначала русские, потом иностранные фамилии). Если цитируются несколько работ одного и того же автора (или одной и той же группы авторов), опубликованных в одном и том же году, то к году добавляются русские или латинские строчные буквы в алфавитном порядке.

Например: Смирнов и др., 1995а, б; Smith 1997а, d; Ulrich *et al.*, 1998b. Порядок расстановки букв определяется положением статьи в разделе «Литература».

Список литературы должен содержать библиографическое описание всех литературных источников, ссылки на которые фигурируют в тексте статьи. Цитированная литература сводится в алфавитные списки сначала на русском языке, потом на иностранных языках с указанием фамилий и инициалов всех авторов каждой публикации. Работы одного и того же автора располагаются в хронологической последовательности. В случае если в списке приводятся несколько работ одного автора, опубликованных в одном и том же году, им дают буквенные обозначения: 1999а, б, в и т. д.; для иностранных авторов — 1999а, b, с и т. д.

Оформляйте список по следующему образцу, обращая внимание на знаки препинания и пробелы.

Литература

ДЛЯ ЖУРНАЛОВ:

Кольцов Н.К. Проблема прогрессивной эволюции // Биол. журнал. 1933. Т. 2. Вып. 4/5. С. 475–500.

Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer // Cell. 2000. V. 100, N 2. P. 57–70.

для книг:

Завадский К.М. Развитие эволюционной теории после Дарвина (1859–1920-е годы). Л.: Наука,

1973. 423 с. (или конкретные страницы, например, С. 22–32).

То же для иностранных изданий.

ДЛЯ СБОРНИКОВ:

Розова М.А., Янченко В.И., Мельник В.М. Зависимость урожайности яровой твердой пшеницы от метеорологических факторов в Приобской лесостепи Алтайского края // Современные проблемы и достижения аграрной науки в животноводстве и растениеводстве: Сб. статей Междунар. науч.-практ. конференции. Барнаул, 2003. Ч. 1. С. 71–74.

Golygina V.V., Istomina A.G., Kiknadze I.I. Chromosomal polymorphism in natural populations of *Chironomus balatonicus* Dévai, Wülker et Scholl // Late 20th century research on Chironomidae / Ed. O. Hof-frichter. Aachen: Shaker-Verlag, 2000. P. 89–92.

ДЛЯ ТЕЗИСОВ ДОКЛАДОВ:

Peshkov I.M., Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G., Fadeev S.I. On research into hypothetical networks on ecological nature // Proc. of the 4th Intern. Conf. on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure (BGRS'2004). Novosibirsk, 25–30 July 2004. Novosibirsk: Inst. Cytol. Genet., 2004. V. 2. P. 128–130.

ДЛЯ ИНТЕРНЕТ-ПУБЛИКАЦИЙ:

Smith A., Green P. RepeatMasker. 1999. available at http://ftp.genome.washington.edu/RM/RepeatMasker.html.

Schwenger G.T.F., Mordvinov V.A., Fournier R., Czabotar P., Peroni S., Sanderson C.J. (2000). Interleikin-5. In: Academic Press Cytokine Reference Database. DOI:10.1006/rwcy.2000.0902.

На отдельной странице следует привести оригинальное написание иностранных фамилий, встречающихся в тексте статьи, подписях к иллюстрациям и таблицам.

На отдельной странице следует указать:

- на русском языке сведения об авторах (фамилии, имена, отчества полностью, ученые степени, звания, должности, место работы, полные почтовые адреса с индексами, домашние и служебные телефоны, факсы, адреса электронной почты и адреса личных страниц в Интернете);
- на английском языке общепринятую версию названия учреждения, где выполнена работа, и транслитерацию фамилий авторов.

Отредактировано и подготовлено к печати в редакционно-издательском отделе ИЦиГ СО РАН

Редакторы: А.А. Ончукова, И.Ю. Ануфриева Дизайн А.В. Харкевич Компьютерная графика: А.В. Харкевич, Т.Б. Коняхина Компьютерная верстка Н.С. Глазкова

Подписано к печати 17.03.2006 г. Формат бумаги 60×84 1/8. Усл.-печ.л. 27,1. Уч.-изд.л. 23,79 Тираж 400. Заказ 116

Отпечатано в типографии ГУ «Издательство СО РАН» 630090, Новосибирск, Морской проспект, 2