

УДК 575.174:599.9

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ X-ХРОМОСОМЫ В ПОПУЛЯЦИЯХ КОРЕННЫХ ЭТНОСОВ СИБИРИ: СТРУКТУРА НЕРАВНОВЕСИЯ ПО СЦЕПЛЕНИЮ И ФИЛОГЕОГРАФИЯ ГАПЛОТИПОВ ЛОКУСА *ZFX*

© 2010 г. И. Ю. Хитринская, В. Н. Харьков, В. А. Степанов*

Научно-исследовательский институт медицинской генетики Сибирского отделения Российской академии
медицинских наук, Томск, 634050

Поступила в редакцию 14.01.2010 г.

Принята к печати 05.03.2010 г.

Охарактеризована структура генофонда коренного населения Сибири по данным полиморфизма гена *ZFX*, расположенного на X-хромосоме. В десяти изученных популяциях выявлено 49 гаплотипов, три из которых представлены с высокой частотой. При сравнении наших данных с данными проекта HapMap обнаружены уникальные “африканские” гаплотипы, которые встречаются с частотой 3–7% в популяции Йоруба (Нигерия) и не найдены в других популяциях. Коэффициент генетической дифференциации изученных этносов Сибири составляет 0.0486. Корреляционный анализ с использованием теста Мантеля не выявил значимых соответствий между матрицей генетических расстояний и матрицами географических, лингвистических и антропологических различий, но при этом несколько большие величины имеет коэффициент, полученный при сравнении с антропологической матрицей. Филогенетический анализ свидетельствует о существенной обособленности африканской популяции от остальных изученных этносов. Популяции Сибири подразделяются на два отдельных кластера: первый включает якутов, бурятов и кетов, второй – алтайцев, тувинцев и хантов. При использовании метода главных компонент удалось объединить изученные популяции в три группы, которые различаются между собой по степени выраженности европеоидного и монголоидного компонента. Первая группа включает в себя население Европы и одну из популяций хантов, вторая – популяции южной Сибири и Китая. В третью группу входят монголоидные популяции Восточной Сибири, японцы и кеты. Результаты барьерного анализа выявляют аналогичную структуру генетической дифференциации населения Сибири. Получена структура неравновесия по сцеплению для шести этнических групп Сибири. В пяти из них (за исключением популяции кетов) обнаружен единый блок сцепления по десяти SNP гена *ZFX*.

Ключевые слова: X-хромосома, популяции Сибири, генетическое разнообразие, ген *ZFX*, неравновесие по сцеплению.

GENETIC DIVERSITY OF X-CHROMOSOME IN POPULATIONS OF ABORIGINAL SIBERIAN ETHNIC GROUPS: LINKAGE DISEQUILIBRIUM STRUCTURE AND HAPLOTYPE PHILOGEOGRAPHY OF *ZFX* LOCUS, by I. Yu. Khitrinskaya, V. N. Kharkov, V. A. Stepanov* (Research Institute for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, 634050 Russia; *e-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru). The structure of gene pool of the Siberian aboriginal population has been described based on the data on polymorphism of *ZFX* gene located on X-chromosome. In ten populations under study 49 haplotypes have been determined, three of which are presented with high frequency. Comparing the obtained results with the available data from HapMap project unique “African” haplotypes were revealed, which occurred in Yoruba population with the frequency of 3–7% and were not found in other populations. A coefficient of genetic differentiation of the Siberian ethnic groups under study amounted to 0.0486. Correlation analysis involving Mantel test did not reveal any significant correlations between a matrix of genetic distances and the matrices of geographic, linguistic and anthropological differences, where a maximum coefficient was obtained at the comparison with the anthropological matrix. Phylogenetic analysis proved strong isolation of African population from the other investigated ethnic groups. The Siberian populations were subdivided into two separate clusters: the first one included Yakuts, Buryats and Kets, while the second cluster included Altaians, Tuvinians and Khanty. A principal component analysis enabled to combine the investigated populations in three groups, which clearly differed by a degree of manifestation of Caucasoid and Mongoloid components. The first group included Europe inhabitants and one of Khanty populations, the second one – populations of South Siberia and China inhabitants. Mongoloid populations of East Siberia, the Japanese and Kets were combined in the third group. The results of barrier analysis revealed similar structure of genetic differentiation in the Siberian population. Linkage

* Эл. почта: vadim.stepanov@medgenetics.ru

disequilibrium structure was obtained for six ethnic groups of Siberia. A unified linkage block by ten SNP of *ZFX* gene was found in five of the presented ethnic groups (excluding Ket population).

Key words: X-chromosome, Siberian populations, genetic diversity, *ZFX* gene, linkage disequilibrium.

Исследование генофонда популяций с использованием маркеров X-хромосомы в последнее время — одно из интенсивно развивающихся направлений в популяционной генетике человека [1–4]. X-хромосома в норме представлена одной копией у мужчин, что существенно облегчает ее изучение, по сравнению с аутосомами, поскольку позволяет непосредственно наблюдать гаплотипы при генотипировании мужчин. Эта особенность делает X-хромосому в некоторой степени аналогичной Y-хромосоме и мтДНК, основным инструментам в попытках реконструировать пути расселения современного человека и филогеографии его генетического разнообразия. Но применение маркеров X-хромосомы, начавшееся много позднее, остается пока в тени этих исследований. Первое филогенетическое древо по данным методов мтДНК человека опубликовано в 1987 году [5], Y-хромосомы в 1989 [6], а первые детальные исследования X-хромосомы начаты в 1997–1998 годах [7–9]. X-хромосома, в отличие от мтДНК и Y-хромосомы, рекомбинирует и поэтому не представляет собой единый гаплотип, хотя ее можно рассматривать как состоящую из ряда гаплотипов. Первые филогенетические исследования гена *ZFX* опубликованы в 1999 году [10, 11]. Данные, основанные на изучении X-хромосомы, постепенно накапливаются и активно привлекаются для целей популяционной генетики [12].

В последнее время постоянно возрастает интерес к изучению структуры неравновесия по сцеплению (LD — Linkage Disequilibrium) в геноме человека. Изучение архитектуры LD по микросателлитным маркерам [13–15], а позднее и по маркерам SNP (Single-Nucleotide Polymorphism) [9], позволило получить принципиально новые данные и рассматривать вопросы о происхождении и истории популяций человека с учетом блочной организации структуры генома. Например, уровень LD оказался значительно выше в неафриканских популяциях, по сравнению с африканскими [16], что может отражать эффект “горлышка бутылки” при возникновении неафриканских популяций [17]. Учитывая специфику X-хромосомы (рекомбинация происходит только у женщин) следует ожидать, что уровень LD на X-хромосоме, по сравнению с аутосомами, будет значительно выше [2]. Несмотря на большой интерес к изучению LD, исследований, в которых сравнивается его уровень в популяциях с различной демографической историей, пока немного.

Ранее нами было изучено генетическое разнообразие населения Сибири по аутосомным (полиморфизм Alu-инсерций; STR) [18–21] и Y-хромосомным маркерам [22, 23]. В настоящей работе впервые используется набор из десяти SNP-маркеров, расположенных в третьем и пятом интронах гена белка цинковых пальцев (*ZFX* — Zinc Finger Proteins). Этот ген имеет длину 61 т.п.н., содержит 9 экзонов и расположен в коротком плече X-хромосомы (Xp21.3). На данный момент в гене *ZFX* описано 313 однонуклеотидных замен (SNP). Мы анализировали только SNP с высокой частотой минорного аллеля и относительно равномерно покрывающие выбранный ген. Цель исследования — характеристика структуры генофонда коренного населения Сибири с учетом неравновесия по сцеплению в гене *ZFX*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материал исследования. 10 популяционных выборок, принадлежащих шести этносам, проживающим на территории Сибири. Изученные популяции можно разделить на группы в соответствии с территориальной принадлежностью. В Северной Азии — это ханты, кеты, якуты, а в Южной Сибири — алтайцы, тувинцы, буряты. В исследовании включены только мужчины (суммарная выборка — 758 человек) без признаков метизации по крайней мере в трех поколениях. Исследованные этнические группы относятся к двум расовым типам населения Евразии (монголоидному и уральскому) и говорят на языках трех лингвистических семей — алтайской, уральской и енисейской (палеоазиатской). Характеристика изученных групп представлена в табл. 1.

В анализ включены также данные по четырем популяциям различных регионов мира, представленные в базе данных HarMap (<http://www.har-map.org>). Группа японцев (JPT), проживающих в Токио ($n = 32$), китайцы (HCB) из Пекина ($n = 30$), йоруба (YRB) — популяция из Нигерии ($n = 26$) и жители США (CEU), выходцы из северной и восточной Европы ($n = 45$). Из популяций, представленных в проекте HarMap, выбраны только неродственные индивиды мужского пола.

Гаплогруппы, входящие в состав генофонда изучаемых этносов, определяли с помощью набора из десяти SNP-маркеров, которые расположены в гене *ZFX* (rs2704849, rs2704838, rs2520329, rs2704845, rs2704843, rs2704818, rs2254721, rs2238928, rs2238926, rs2238925) и распределены в двух интро-

Таблица 1. Лингвистические и антропологические характеристики изученных популяций

Этнос	Популяция	Обозначение	N хромосом	Локализация	Языковая принадлежность (семья/группа)	Антропологическая принадлежность (расовый тип/ антропологический тип)
Алтайцы (южные)	Бешпельтир	ALB	86	пос. Бешпельтир Республика Горный Алтай	Алтайская/ тюркская	Монголоидный/центрально-азиатский
	Кулада	ALK	52	пос. Кулада Республика Горный Алтай		
Тувинцы		TUV	183	г. Кызыл Республика Тува	Алтайская/ тюркская	Монголоидный/центрально-азиатский
Буряты	Северо-западные	BUR-NW	88	Поселки: Курумкан, Хуромша, Хурга, Сорок, Орлик, Саяны и г. Улан-Удэ Республики Бурятия	Алтайская/ монгольская	Монголоидный (центрально-азиатский)
	Восточные	BUR-E	108	Поселки: Могсохон, Усть-Орот, Кижинга и Еравнинский р-н Республики Бурятия; пос. Агинское Читинской обл.		
	Южные	BUR-S	21	Кяхтинский р-н Республики Бурятия		
Ханты	Русскинские	HAR	61	пос. Рускинский Сургутского р-на Ханты-Мансийского АО	Уральская/ финно-угорская	Уральский (переходный)
	Казымские	НАК	46	пос. Казым Белоярского р-на Ханты-Мансийского АО		
Кеты		КЕК	21	пос. Келлог, Туруханского р-на Красноярского края	Енисейская/ кетская	Монголоидный/северо-азиатский
Якуты		YKC	92	Поселки: Чериктей, Дюпся, Бяди Республики Саха (Якутия)	Алтайская/ тюркская	Монголоидный/центрально-азиатский

нах на участке длиной 47281 п.н. Для всех локусов нами подобраны праймеры, условия проведения ПЦР и специфические рестриктазы (табл. 2).

ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови стандартными методами. Для генотипирования использовали методы ПЦР, рестрикции ферментами, соответствующими каждому SNP, с последующими электрофорезом и визуализацией в 3%-ном агарозном геле.

Статистическую обработку проводили с использованием ряда общепринятых программ: Arlequin 2.000 (анализ молекулярной изменчивости (AMOVA), степень генетической дифференциации между популяциями (тест Мантеля) [24]; STATISTICA 6.0. (анализ главных компонент); PHILIP (расчет генетических расстояний и построение филогенетического древа популяций по методу Нея) [25]; BARRIER 2.2 [26, 27]. Расчет

степени неравновесия по сцеплению проводили с помощью программы Npview 4.0 [28].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все изученные маркеры оказались полиморфными во всех исследуемых популяциях. Поскольку генотипировали только образцы ДНК мужчин (гаметическая фаза известна), а наблюдаемые сочетания разных SNP отражают их физическое расположение на X-хромосоме конкретного индивида, то частоты гаплотипов десяти SNP получены напрямую в программе Arlequin, без применения дополнительных статистических алгоритмов.

Структура неравновесия по сцеплению

В нашей работе получена структура неравновесия по сцеплению в шести этнических группах

Таблица 2. Характеристика амплифицированных локусов, режим ПЦР, ферменты рестрикции и последовательности олигонуклеотидных праймеров

Название локуса	Используемые праймеры	Позиция в геноме	Длина фрагментов	Фермент	$T_{отж}$, °C
2704849	F 5'-GGGATTTTCTTTCAAGGCAGA-3' R 5'-CACGTAACCTTGCTGAACCTCTC-3'	24085448	A/T 301/208 + 93	KZO9I (GATC)	58
2704838	F 5'-GCATCTCAATGTTCCCAAG-3' R 5'-GTTTTATATTTAGTTCT AAATATATTGTGGTCT-3'	24088963	A/G 167/126 + 41	BSO31I (GAGACC)	58
2520329	F 5'-TG TGTTTTGGGATATGAGAATGA-3' R 5'-ACCTTATGAATTCATACCGA TAATAGTTTTTCAAT-3'	24090424	A/G 291/254 + 37	BSA29I (ATCGAT)	58
2704845	F 5'-ACAGGATGTA AAAAGGCTACTAAATC-3' R 5'-CAGAATGAACTTTAAATCCA CAGAGA-3'	24095606	A/G 260/219 + 41	Bst4C1 (ACGGT)	60
2704843	F 5'-TGATAAACGAAGGGTGGAAGA-3' R 5'-ATAGTAAGACTAAATGTTA GTACTTGTTACCCCGA-3'	24096910	C/T 175/137 + 38	EcoR1 (GAATTC)	58
2704818	F 5'-TGGGTAACGAGCAAACTCC-3' R 5'-AATTTTGCTCACTTTTGTTCT CACCTCCCTTTCGC-3'	24123931	T/C 299/265 + 34	BstFN1 (CGCG)	58
2254721	F 5'-AATGTGGCTGGAAACACACA-3' R 5'-TAAGTGATGATGGGGAGGT GGTATTAGACATTTGA-3'	24128273	C/T 171/137 + 34	BpU14I (TTCGAA)	58
2238928	F 5'-CAATTGCATGGCATTTTGTA-3' R 5'-AGATAAAGGTCTGAGTTCTAA AGACAGGCACCGC-3'	24128798	T/C 189/153 + 36	HspAI (GCGC)	58
2238926	F 5'-CGTGATCTCCATCAGATCCAA-3' R 5'-AACAACAAGTCTTTTCAGTGA CCCAGAGTTTGGA-3'	24132176	T/A 310/273 + 37	EcoR1 (GAATTC)	60
2238925	F 5'-TGGCAAAGTG GACAAGTAAACA-3' R 5'-ACAGTTGCCTCTACCAATTT AAACCCCATGCTCCG-3'	24132729	A/T 288/39 + 249	EcoR1 (GAATTC)	58

Сибири. Уровень неравновесия между парами SNP рассчитывали с помощью коэффициента D' , предложенного Левонтином и коэффициента корреляции r^2 Пирсона [28]. Блочную структуру выявляли с использованием алгоритма “Solid Spine of LD”, который предполагает, что первые и последние маркеры в блоке находятся в сильном сцеплении со всеми промежуточными маркерами, но не гарантирует, что промежуточные маркеры сцеплены друг с другом. Картина неравновесия по сцеплению представлена на рис. 1. Обозначена сила сцепления: черным – полное сцепление, оттенками серого – сильное сцепление, белым – отсутствие сцепления. В ячейках указывается значение коэффициента D' , в пустых ячейках $D' = 1$.

Пять из представленных этносов формируют единый блок сцепления по десяти SNP. Только

локус rs2238925 популяции кетов не попадает в блок сильного сцепления.

Гаплотипическое разнообразие в популяциях

Всего в десяти изученных популяциях выявлено 49 гаплотипов (табл. 3), три из которых представлены с высокой частотой практически во всех этнических группах (h1, h2, h3). Географическое расположение изученных популяций и распространение основных гаплотипов представлено на рис. 2. Обнаружено, что число гаплотипов – от 3 у китайцев до 19 у тувинцев и бурят (BUR-NW) – различно. В популяции Йоруба, с частотой 3–7%, имеются уникальные “африканские” гаплотипы (h45–h49), которые не обнаружены ни в одной другой выборке.

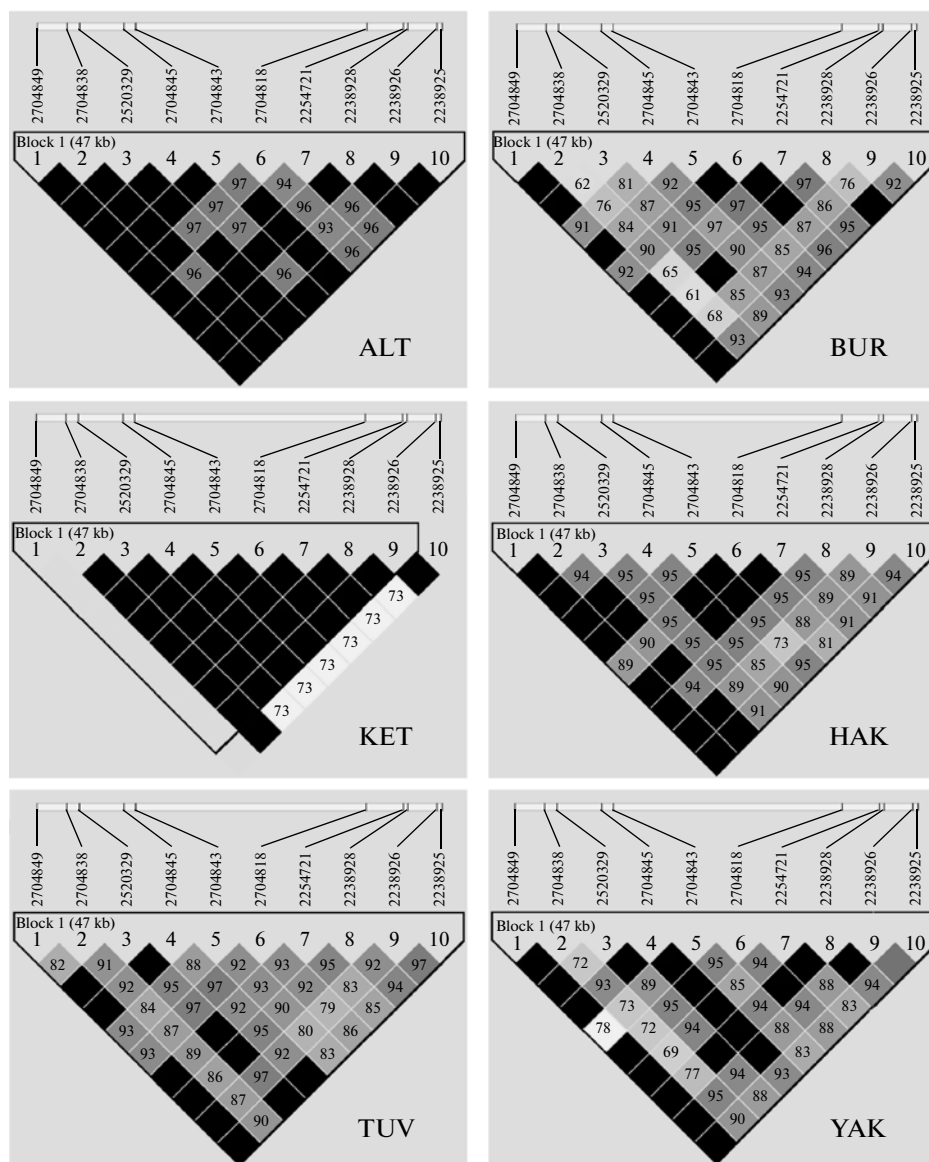


Рис. 1. Структура неравновесия по сцеплению в гене *ZFX* для популяций Сибири. Цветом обозначена сила сцепления: черный – полное сцепление, оттенки серого – сильное сцепление, белый – отсутствие сцепления. В ячейках указывается значение коэффициента D' , в пустых ячейках $D' = 1$.

Гаплотип h1 можно условно назвать восточно-евразийским, или “монголоидным”, так как он обнаружен с высокой частотой у всех представителей монголоидного расового типа (алтайцы, тувинцы, буряты) и у населения Юго-Восточной Азии (японцы, китайцы) и не обнаружен вообще у жителей центральной Европы. Гаплотип h2 встречается во всех изученных популяциях. С минимальной частотой его находят в африканской популяции (0.039) и с максимальной (0.622) – у выходцев из северной и восточной Европы (CEU). Частота встречаемости этого гаплотипа уменьшается в направлении с запада на северо-восток Евразийского континента. Гаплотип h3 не найден в популяциях Африки и Восточной Азии, но широко представ-

лен в других изученных этнических группах, что, вероятно, связано либо с более поздним его возникновением, либо с тем, что объемы выборок в проекте HarMap недостаточно представительны. Гаплотип h4 представлен с частотой 11% у якутов и 14% в популяции кетов, а частота его распространения в других этнических группах составляет от 0 до 6%. Такое распределение этого гаплотипа позволяет предположить, что и в других североазиатских популяциях и, возможно, в популяциях аборигенного населения Америки частота его высока. Предполагаемый предковый гаплотип h49 (TAGATCCTAT) обнаружен только в африканской популяции йоруба (табл. 3). Он установлен по изначальному аллельному состоя-

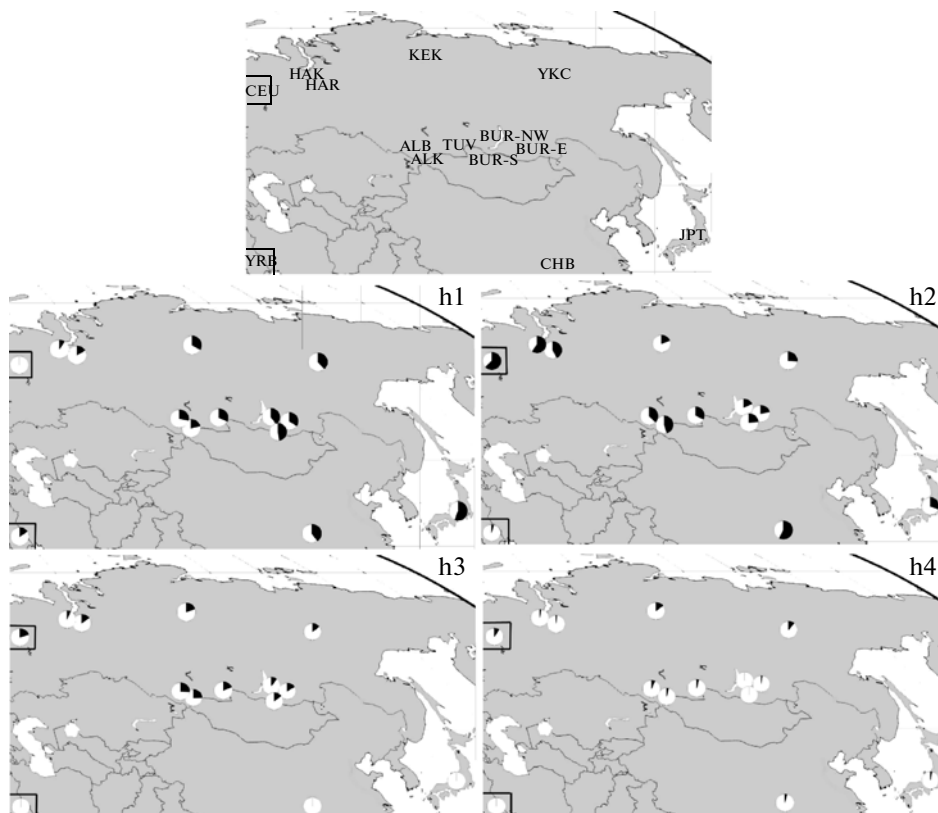


Рис. 2. Локализация изученных популяций и частоты четырех наиболее частых гаплотипов.

нию каждого из SNP, указанному в базе данных NCBI и полученному при сравнении геномов человека и шимпанзе.

В целом, все исследованные популяции Сибири характеризуются высоким уровнем гаплотипического разнообразия (H), который варьирует в пределах 0.63–0.83 (табл. 3). Более низкие уровни в популяциях проекта ХарМар определяются, вероятно, очень небольшой численностью выборок неродственных индивидов из этих популяций. Наиболее разнообразны по гаплотипам X-хромосомы некоторые субпопуляции бурят, кеты и одна из популяций хантов. Общий высокий уровень гаплотипического разнообразия обеспечивается наличием всех основных гаплотипов (h1–h4), фоном для которых является дифференцированное наличие различных редких гаплотипов в разных популяциях. Интересен тот факт, что в гаплотипическом разнообразии между субпопуляциями внутри этноса, например, у бурят и хантов, выявляются отличия.

Генетическая дифференциация популяций

Генетическую дифференциацию изученных этносов по гаплотипам оценивали с помощью анализа молекулярной дисперсии (AMOVA). При объединении всех изученных популяций, вклю-

чая данные ХарМар (CEU, CHB, JPT, YRB), в одну группу для расчета генетической дифференциации (AMOVA) показано, что только 0.0615 приходится на долю межпопуляционных различий в общем генетическом разнообразии группы популяций. При исключении из расчетов популяций Африки, Восточной Азии и Европы (данные из ХарМар) получен показатель $F_{st} = 0.048$ (только Сибирь). Для сравнения отметим, что степень генетической дифференциации по 21-му SNP X-хромосомы популяций, которые представляют основные географические регионы мира, составляет 0.0449 [3]. Изученные локусы вносят примерно равный вклад в межпопуляционное разнообразие (от $F_{st} = 0.028$ для rs2704849 до $F_{st} = 0.069$ для rs2238925).

Далее мы оценивали степень дифференциации на разных уровнях объединения локальных популяций. Вначале рассмотрим результаты изучения популяций в пределах одного этноса. В нашем массиве данных такой анализ возможен в трех случаях, когда один этнос представлен более чем одной популяционной выборкой. Наибольший показатель характерен для двух популяций хантов ($F_{st} = 0.0165$), для бурят уровень генетической дифференциации ниже 1%. Показатель для популяций алтайцев имеет отрицательное значение $F_{st} (-0.0027)$. Это свидетельствует о

Таблица 3. Частоты гаплогипов в изученных популяциях и величина гаплогипического разнообразия

	Галлотип*	ALB	ALK	BUR-NW	BUR-E	BUR-S	KEK	HAR	HAK	TUV	YKC	CEU	HCB	JPT	YRB
h1	TAGACTTCAT	0.209	0.283	0.398	0.343	0.476	0.333	0.164	0.087	0.317	0.38	0	0.4	0.562	0.154
h2	TGAGTCCSTA	0.453	0.37	0.182	0.222	0.238	0.19	0.426	0.587	0.322	0.261	0.622	0.567	0.312	0.0385
h3	AAGACTTCAT	0.244	0.261	0.102	0.157	0.143	0.19	0.148	0.0652	0.186	0.141	0.2	0	0	0
h4	TGGACTTCTA	0.0349	0.0652	0	0.0185	0	0.143	0.0164	0.0217	0.0383	0.109	0.0889	0.0333	0.0312	0
h5	TGGGCTCTA	0.0233	0	0.0114	0	0	0	0	0	0.0055	0	0	0	0	0
h6	TGGACCTCAT	0.0116	0	0	0	0	0	0.0164	0	0	0	0	0	0	0
h7	TGGGCTCAA	0.0116	0	0.0114	0	0	0	0	0	0.0109	0	0	0	0	0
h8	TGAGTTCTTA	0.0116	0	0	0	0	0	0	0	0.0055	0	0	0	0	0
h9	TGAGTCCCTA	0	0.0217	0.0227	0	0.143	0.0476	0	0	0	0	0	0	0	0
h10	TGAACCTTAA	0	0	0.0114	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
h11	TGGATCCCAA	0	0	0.0114	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
h12	TGGATCTCAA	0	0	0.0227	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
h13	TGGATCCCAT	0	0	0.0114	0	0	0	0	0	0.0219	0	0	0	0.0312	0.192
h14	TGGGTCTCAA	0	0	0.0909	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
h15	TGAGTCCSTA	0	0	0.0341	0.0093	0	0	0.0656	0.152	0.0055	0	0	0	0	0
h16	TAGACTTCTT	0	0	0.0227	0.0093	0	0	0	0	0.0055	0	0	0	0	0
h17	AAGGCTTCAT	0	0	0.0114	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
h18	TGAGCCCTTA	0	0	0.0114	0	0	0	0.0328	0.0217	0.0109	0	0	0	0	0
h19	TGAATCCSTA	0	0	0.0114	0.0093	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
h20	TGGACTTCAT	0	0	0.0114	0.0093	0	0	0.0164	0	0.0109	0.0109	0.0222	0	0.0312	0
h21	TAAATCCSTA	0	0	0.0114	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
h22	TAGTCCCTTA	0	0	0.0114	0.0926	0	0	0	0	0.0164	0.0109	0.0222	0	0.0312	0
h23	TAAATCCSTA	0	0	0	0.0556	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
h24	TAGGCTTCAT	0	0	0	0.0093	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
h25	TAAACTTCAT	0	0	0	0.037	0	0	0	0.0217	0	0.0109	0	0	0	0
h26	TAGGCTTCAT	0	0	0	0.0093	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
h27	TAAATCCCAT	0	0	0	0.0093	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
h28	AAGACTTCAT	0	0	0	0.0093	0	0	0.0164	0	0.0055	0	0	0	0	0
h29	AAGACTTAT	0	0	0	0	0	0.0476	0	0	0	0	0	0	0	0
h30	TGAGTCCCTT	0	0	0	0	0	0.0476	0	0	0	0.0109	0	0	0	0

Таблица 3. Окончание

Гаплогип*	ALB	ALK	BUR-NW	BUR-E	BUR-S	KEK	HAR	HAK	TUV	YKC	CEU	HCB	JPT	YRB
h31	TG G A C T T C A A	0	0	0	0	0	0.0328	0	0	0	0	0	0	0
h32	T G A G C C C T A A	0	0	0	0	0	0.0328	0	0	0	0	0	0	0
h33	T G A G C C C T T T	0	0	0	0	0	0.0164	0	0	0	0	0	0	0
h34	T A G A C C T C A T	0	0	0	0	0	0.0164	0	0	0	0	0	0	0
h35	T G G G T C C C A T	0	0	0	0	0	0	0.0217	0	0	0	0	0	0
h36	T G A A T C C T T A	0	0	0	0	0	0	0.0217	0	0	0	0	0	0
h37	T A G A T T T C A T	0	0	0	0	0	0	0	0.0055	0	0	0	0	0
h38	A A G A T T T C A T	0	0	0	0	0	0	0	0.0055	0.0109	0	0	0	0
h39	A G G A C T T C A T	0	0	0	0	0	0	0	0.0164	0	0	0	0	0
h40	T A G A C T T C T A	0	0	0	0	0	0	0	0.0055	0.0109	0.0222	0	0	0
h41	T A G A T C T C A T	0	0	0	0	0	0	0	0.0055	0.0109	0	0	0	0
h42	T A A A C C C T T A	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0109	0	0	0	0
h43	T A A A T C C T T A	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0217	0	0	0	0
h44	A F G A C T T C A T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0222	0	0	0
h45	T G G A T T T C A T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0769
h46	T G G G T C C T T A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.385
h47	T A G G T C C T T A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0385
h48	T G G G T C C T T T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0769
h49	T A G A T C C T A T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0385
H		0.697	0.726	0.795	0.802	0.709	0.829	0.773	0.632	0.762	0.575	0.535	0.601	0.552

* Аллельные варианты SNP указаны в следующей последовательности rs2704849, rs2704838, rs2520329, rs2704845, rs2704843, rs2704818, rs2254721, rs2238928, rs2238926, rs2238925.

H — Уровень гаплогипического разнообразия.

том, что индивидуальные различия внутри популяций выше, чем между популяциями внутри изучаемой этнической группы.

Дифференциацию территориальных групп изучали на уровне этносов, объединяя отдельные популяционные выборки (для хантов, бурят и алтайцев). Среди представленных территориальных групп наибольший уровень межпопуляционной дифференциации обнаружен у жителей северной Азии (ханты, кеты, якуты) ($F_{st} = 0.151$). Это обусловлено, видимо, территориальной разобщенностью этих этносов и отсутствием тесных межэтнических контактов, что и привело к накоплению значительных межпопуляционных различий. Показатель F_{st} у населения Южной Сибири (алтайцы, тувинцы, буряты) составляет 0.0086, что может свидетельствовать о тесном взаимодействии популяций на протяжении длительного исторического периода и формировании их на базе общего генетического субстрата.

Для изучения вопроса о том, сопряжены ли генетическое разнообразие и географические, лингвистические и антропологические характеристики популяций, проводили корреляционный анализ матриц географических, лингвистических и антропологических различий между популяциями, как описано ранее [29].

Корреляционный анализ на основе теста Мантеля [24] на уровне этносов проводили с помощью пакета программ Arlequin v.2000 [30], которые позволяют оценить степень корреляции между двумя матрицами и уровень ее значимости. В анализ не включали данные из проекта HarMap. Для построения матрицы географических дистанций между популяциями использовали интерактивный атлас мира, разработанный компанией "MICROSOFT" [31]. Расстояния между населенными пунктами даны в километрах. При построении матрицы лингвистических дистанций использовали классификацию языков мира [32]. Расстояние между разными языковыми семьями принимали равным одному баллу; между языками, относящимися к разным языковым группам, — 0.5; между языками внутри одной лингвистической группы — присваивали 0.25 бал-

ла. Расстояния между этническими группами по антропологической принадлежности также определяли в соответствии с предложенной классификацией [33]. Дистанции между расовыми типами принимали за 1 балл; между антропологическими типами — 0.5 балла; между этносами одного антропологического типа — 0.25 балла. Расстояние между переходным уральским расовым типом и монголоидами (и европеоидами) принимали равным 0.75 балла.

Анализ корреляции матрицы генетических расстояний, полученных с использованием панели из 10 SNP, и матриц географических, лингвистических и антропологических дистанций показал, что наибольший коэффициент корреляции наблюдается при сравнении матрицы генетических расстояний с матрицей антропологических дистанций (0.521), однако эта корреляция не была значима (табл. 4).

Генетические взаимоотношения между популяциями

Для анализа генетических взаимоотношений между популяциями использовали несколько подходов — филогенетический анализ, метод главных компонент, а также алгоритм максимального различия Монмонье, реализованный в программе *Barriar 2.2*.

Степень генетического родства между изученными этническими группами оценивали с помощью филогенетического анализа. Определяя частоты гаплотипов по методу Нея [25], построили матрицу генетических расстояний между 14 популяциями (из них десять — собственные данные, четыре — база данных HarMap). Затем по методу UPGMA строили эволюционное древо, где длины ветвей пропорциональны генетическим расстояниям между популяциями (рис. 3).

Популяция йоруба на древе сильно удалена от остальных. В этом этносе определено восемь гаплотипов, четыре из которых встречаются с частотой 3–7% и не обнаружены в других популяциях. Остальные популяционные выборки образуют два крупных кластера. В одном из них объединяются буряты, якуты, кеты и японцы. При этом выборки бурят северо-запада и юга более близки к японцам, а восточные буряты объединяются с якутами и кетами. Второй кластер включает тувинцев, алтайцев, хантов, китайцев и выходцев из Европы (CEU). Внутри него выделяются два субкластера, отделяющих одну из популяций хантов и европейцев от остальных выборок. Эти данные хорошо согласуются с приведенными выше данными о значительной генетической дифференциации двух исследованных популяций хантов.

Для выявления факторов, обуславливающих изменчивость генных частот в популяциях, ис-

Таблица 4. Корреляция матрицы генетических расстояний по гаплотипам *ZFX* с антропологическими, лингвистическими и географическими дистанциями

Параметр	Коэффициент корреляции	Уровень значимости
Географические расстояния	0.3108	0.201
Языковая классификация	0.199	0.285
Антропологическая классификация	0.521	0.174

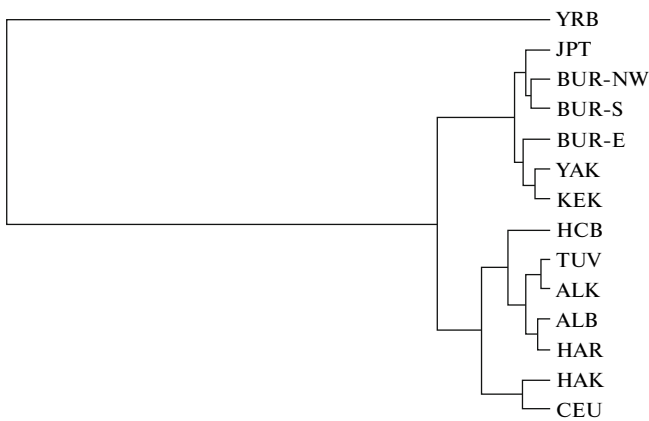


Рис. 3. Дендрограмма, отражающая генетические взаимоотношения между исследованными популяциями.

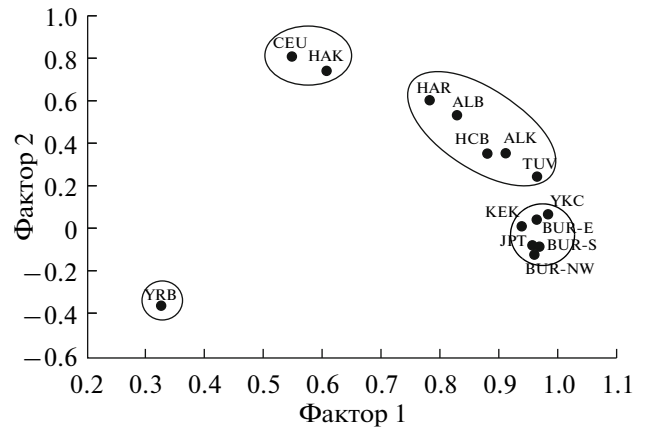


Рис. 4. Положение исследованных этнических групп в пространстве главных компонент.

пользовали метод главных компонент. Положение этнических групп в пространстве двух главных компонент приведено на рис. 4. Первая главная компонента отражает 72% суммарной изменчивости и четко дифференцирует африканскую популяцию от всех остальных; вторая компонента отражает 16% всей изменчивости. В результате на представленном графике можно выделить три группы, которые очевидно различаются между собой по степени выраженности европеоидного и монголоидного компонента. Первая группа включает в себя жителей Европы (CEU) и одну из популяций хантов (HAK). Вторая — популяцию хантов (HAR), популяции южной Сибири (ALK, ALB, TUV), а также жителей Китая (HCB). В третью группу объединены монголоидные популяции Восточной Сибири (BUR, YKC), японцы (JPT) и кеты (КЕК).

Положение в пространстве главных компонент популяций хантов (представителей уральской расы), по-видимому, не случайно. У антропологов нет единого мнения о происхождении уральской расы: существует версия древнего смешения европеоидов и монголоидов и версия независимого формирования уральцев, предки которых рано отделились от протомонголоидов. Время формирования уральского антропологического типа началось еще в эпоху мезолита (10–7 тыс. лет назад) на северо-западе Сибири и крайнем востоке Европы [34]. Показано, что обские угры занимают в расовом отношении (из всех финно-угорских популяций) крайние восточные позиции, что свидетельствует об участии в их формировании населения со значительной долей североазиатских монголоидных компонентов [35].

Популяции Южной Сибири и Китая занимают на графике одну область, что, вероятно, свидетельствует об интенсивных миграционных про-

цессах, проходивших на территории юга Сибири. Народы Саяно-Алтайского региона (алтайцы, тувинцы), начиная с гуннской эпохи и заканчивая временем Российской империи, часто оказывались в водовороте различных этнополитических процессов в Центральной Азии.

Популяция кетов в пространстве главных компонент располагается рядом с якутами и одной из популяций бурят. По всему комплексу антропологических признаков кеты являются монголоидами с несколько ослабленной степенью выраженности типично монголоидных черт. Согласно лингвистическим данным, бывшая территория расселения кетских народов занимала обширные площади Южной Сибири и часть Забайкалья, что согласуется с полученными нами данными об их родстве с бурятами и якутами.

Три популяции бурят на рис. 4 занимают различное местоположение, что свидетельствует о разнородности вошедших в них этнических компонентов. Две популяции, южных и северо-западных бурят (прибайкальских), расположены в нижней части графика, вместе с японцами, а третья популяция — восточных (хоринских) бурят — группируется с якутами. До сих пор в языке бурят выделяют около 15 говоров, которые в фонетическом отношении образуют два крупных массива: более архаичную группу западных говоров и группу восточных говоров хоринского типа, что хорошо согласуется с данными других источников о делении бурят на две основные территориально-этнические группы: западных, оседлых животноводов и земледельцев, и восточных (Забайкальских) — кочевых скотоводов. Близость в пространстве главных компонент якутов и бурят объясняется одной из гипотез происхождения якутов. Полагают, что на современную территорию якуты прибыли с территории Прибайкалья.

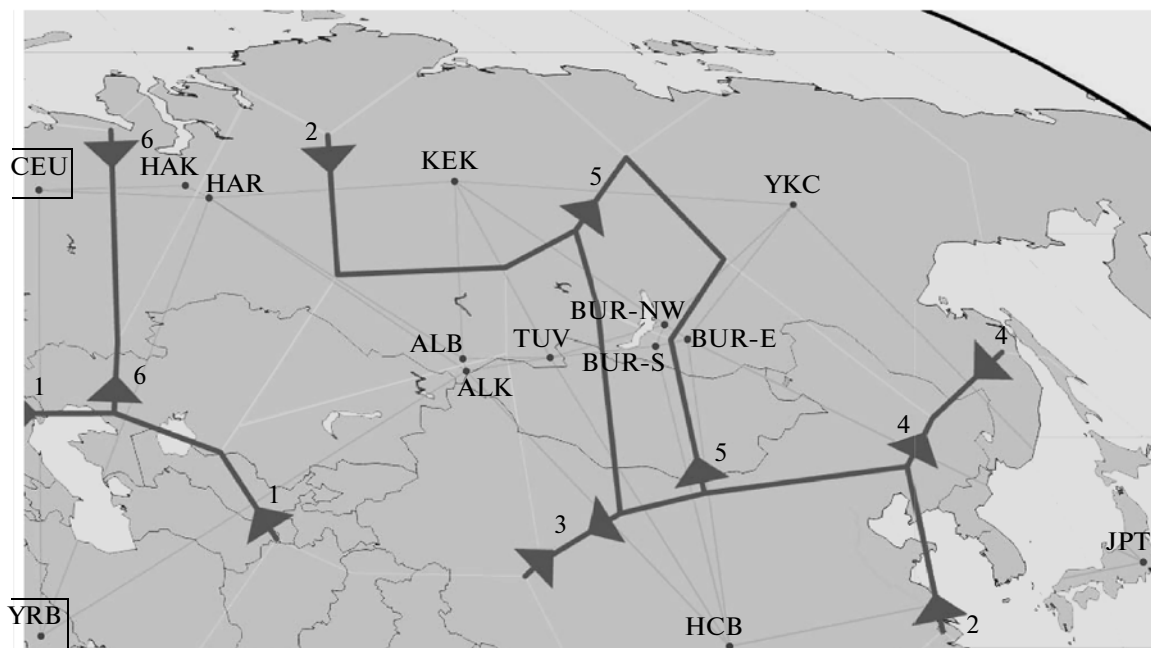


Рис. 5. Биогеографические барьеры для изученных популяций, выявленные с помощью алгоритма Монмонье.

Лингвисты предполагают, что некоторые монголизмы вошли в якутский язык в то время, когда предки нынешних якутов жили на юге, по соседству с саяно-алтайскими тюрками [36].

Для визуализации биогеографических барьеров между изученными популяциями применяли программу *Barrier*, в которой используется алгоритм максимального различия, предложенный Монмонье (Monmonier) [26]. Для анализа использовали матрицу генетических расстояний, полученную по методу Нея и построенную по гаплотипам X-хромосомы всех изученных популяций. Биогеографические барьеры, выявленные с помощью алгоритма Монмонье, представлены на рис. 5. Нумерация барьеров дана в порядке уменьшения их “силы”: наименьшие порядковые номера барьеров соответствуют наибольшим генетическим различиям между анализируемыми группами. Первый барьер (1) отделяет африканскую популяцию от всех остальных. Как и представленные ранее данные по своеобразию гаплотипов (табл. 3), это логично укладывается в схему африканского происхождения и хорошо согласуется с аналогичными результатами по другим маркерным системам. Следующий барьер (2) отсекает территорию Восточной Сибири, Дальнего Востока и Японию, т.е. отделяет их от этносов европеоидных, уральских и имеющих примесь обоих этих типов (алтайцы, тувинцы). Третий барьер (3) проходит между популяциями южной Сибири и жителями Китая, а четвертый (4) разделяет популяции Восточной Сибири и Японии. Это подчеркивает генетическую близость японцев и ко-

ренного населения Сибири (северные монголоиды) в большей степени, чем китайцев (тихоокеанские монголоиды). Следующий барьер (5) разделяет популяции бурят, еще раз подчеркивая их генетическую гетерогенность, и только шестой барьер отделяет популяции “европейской” и “азиатской” части Евразии. Полученные результаты хорошо соответствуют приведенной ранее структуре филогенетического дерева.

Таким образом, в настоящей работе впервые проведено исследование генетического разнообразия населения Сибири по гаплотипам X-хромосомы. Обнаружена высокая степень неравномерности по сцеплению (LD) в гене *ZFX*, найден высокий уровень гаплотипического разнообразия населения Сибири и большая степень межпопуляционной дифференциации сибирских этносов. Распределение частот гаплотипов на территории Евразии и межпопуляционные генетические взаимоотношения, в целом, соответствуют гипотезе африканского происхождения современного человека и картине расселения восстановленной по данным мтДНК и Y-хромосомы.

Работа получила финансовую поддержку Российского фонда фундаментальных исследований (09-04-00143), Федеральной целевой программы “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 годы” (ГК № 02.512.11.2289) и Федеральной целевой программы “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 годы” (ГК № П321).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xiao F.-X., Yotova V., Zietkiewicz E., et al. 2004. Human X-chromosomal lineages in Europe reveal Middle Eastern and Asiatic contacts. *Eur. J. Hum. Genetics*. **12**, 301–311.
2. Laan M. 2005. X-chromosome as a marker for population history: linkage disequilibrium and haplotype study in Eurasian populations. *Eur. J. Hum. Genetics*. **13**, 452–462.
3. Tomas C., Juan J., Sanchez J.J., Barbaro A., Brandt-Casadevall C., Hernandez A., Ben Dhiab M., Ramon M., Morling N. 2008. X-chromosome SNP analyses in 11 human Mediterranean populations show a high overall genetic homogeneity except in North-west Africans (Moroccans). *BMC Evol. Biol.* **8**, 1–14.
4. Casto A.M., Li J.Z., Absher D., Myers R., Ramachandran S., Feldman M.W. 2010. Characterization of X-Linked SNP genotypic variation in globally-distributed human populations. *Genome Biol.* **11**, R10
5. Cann R.L., Stoneking M., Wilson A.C. 1987. Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature*. **325**, 31–36.
6. Lucotte G., Guerin P., Halle L., Loirat F., Hazout S. 1989. Y chromosome DNA polymorphisms in two African populations. *Am. J. Hum. Genet.* **45**, 16–20.
7. Hey J. 1997. Mitochondrial and nuclear genes present conflicting portraits of human origins. *Mol. Biol. Evol.* **14**, 166–172.
8. Zietkiewicz E., Yotova V., Jarnik M., et al. 1997. Nuclear DNA diversity in worldwide distributed human populations. *Gene*. **205**, 161–171.
9. Nachman M.W., Bauer V.L., Crowell S.L., Aquadro C.F. 1998. DNA variability and recombination rates at X-linked loci in humans. *Genetics*. **150**, 1133–1141.
10. Jaruzelska J., Zietkiewicz E., Batzer M., et al. 1999. Spatial and temporal distribution of the neutral polymorphisms in the last ZFX intron: analysis of the haplotype structure and genealogy. *Genetics*. **152**, 1091–1101.
11. Harris E.E., Hey J. 1999. X chromosome evidence for ancient human histories. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **96**, 3320–3324.
12. Safner S.F. 2004. The X chromosome in population genetics. *Nature Rev. Genet.* **5**, 43–51.
13. Tishkoff S.A., Dietzsch E., Speed W., et al. 1996. Global patterns of linkage disequilibrium at the *CD4* locus and modern human origins. *Science*. **271**, 1380–1387.
14. Tishkoff S.A., Pakstis A.J., Stoneking M., et al. 2000. Short tandem-repeat polymorphism/Alu haplotype variation at the PLAT locus: Implications for modern human origins. *Am. J. Hum. Genet.* **67**, 901–925
15. Kidd J.R., Pakstis A.J., Zhao H., et al. 2000. Haplotypes and linkage disequilibrium at the phenylalanine hydroxylase locus, PAH, in a global representation of populations. *Am. J. Hum. Genet.* **66**, 1882–1899.
16. Reich D.E., Cargill M., Bolk S., Ireland J., Sabeti P.C. 2001. Linkage disequilibrium in the human genome. *Nature*. **411**, 199–204.
17. Jorde L.B., Bamshad M., Rogers A.R. 1998. Using mitochondrial and nuclear DNA markers to reconstruct human evolution. *Bioessays*. **20**, 126–136.
18. Степанов В.А., Хитринская И.Ю., Пузырев В.П. 2001. Генетическая дифференциация населения Тувы по полиморфным *Alu*-инсерциям. *Генетика*. **37**, 563–569.
19. Хитринская И.Ю., Степанов В.А., Пузырев В.П. 2001. Анализ полиморфизма *Alu*-инсерций в бурятских популяциях. *Генетика*. **37**, 1553–1558.
20. Хитринская И.Ю., Степанов В.А., Пузырев В.П. и др. 2003. Генетическое своеобразие населения Якутии по данным аутосомных локусов. *Молекуляр. биология*. **37**, 234–239.
21. Степанов В.А. 2004. Генетическое разнообразие и этногенез тувинцев. *Вестник этнической медицины*. **1**, 22–27.
22. Харьков В.Н., Степанов В.А., Медведева О.Ф., Спиридонова М.Г., Воевода М.И., Тадинова В.Н., Пузырев В.П. 2007. Различия в структуре генофондов северных и южных алтайцев по гаплогруппам Y-хромосомы. *Генетика*. **43**, 675–687.
23. Харьков В.Н., Степанов В.А., Медведева О.Ф., Спиридонова М.Г., Максимова А.Н., Ноговицына А.Н., Пузырев В.П. 2008. Происхождение якутов: анализ гаплотипов Y-хромосомы. *Молекуляр. биология*. **42**, 226–237.
24. Mantel N. 1967. The detection of disease clustering and a generalized regression approach. *Cancer Res.* **27**, 209–220.
25. Nei M. 1987. *Molecular evolutionary genetics*. New York: Columbia University Press.
26. Monmonier M. 1973. Maximum-difference barriers: An alternative numerical regionalization method. *Geogr. Anal.* **3**, 245–261.
27. Manni F., Guerard E., Heyer E. 2004. Geographic patterns of (genetic, morphologic, linguistic) variation: how barriers can be detected by using Monmonier's algorithm. *Hum. Biol.* **76**, 173–190.
28. Barrett J.C., Fry B., Maller J., Daly M.J. 2005. Haplview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. **21**, 263–265.
29. Степанов В.А. 2002. Этногеномика населения Сибири и Средней Азии. *Медицинская генетика*. **1**, 113–123
30. Schneider S., Roessli D., Excoffier L. 2000. Arlequin: a software for population genetics data analysis. Computer Program ver 2.000. Geneva: Genetics and Biometry Lab, Dept. of Anthropology, University of Geneva.
31. [http:// encarta.msn.com/encnet/features/MapCenter/map.aspx](http://encarta.msn.com/encnet/features/MapCenter/map.aspx)
32. Брук С.И. 1986. *Население мира. Этнодемографический справочник*. М: Наука, 828 с.
33. Рогинский Я.Я., Левин М.Г. 1978. *Антропология*. М.: Наука, 528 с.
34. *Народы мира. Историко-этнографический справочник*. 1988. М.: Советская энциклопедия, 624 с.
35. *Народы западной Сибири: Ханты. Манси. Селькупы. Ненцы. Эңцы. Нганасаны. Кеты*. Отв. ред. Гемуев И.Н., Молодин В.И., Соколова З.П. Ин-т этнологии и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая РАН; Ин-т археологии и этнографии СО РАН. М.: Наука, 2005. 805 с.
36. *Буряты*. Отв. ред. Абаева Л.Л., Жуковская Н.Л. Ин-т этнологии и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая РАН. М.: Наука, 2004. 633 с.