

УДК 577.174:599.9.314

РУССКИЙ ГЕНОФОНД: ГЕНОГЕОГРАФИЯ ALU-ИНСЕРЦИЙ (ACE, APOA1, B65, PV92, TPA25)

© 2010 г. Д. С. Соловьева¹, Е. В. Балановская¹, М. А. Кузнецова¹, О. А. Васинская¹, С. А. Фролова¹,
Э. А. Почешкова², И. В. Евсеева³, М. Н. Болдырева⁴, О. П. Балановский^{1*}

¹Медико-генетический научный центр Российской академии медицинских наук, Москва, 115478

²Кубанская медицинская академия, Майкоп, 350063

³Северный медицинский университет, Архангельск, 163000

⁴Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства, Москва, 115478

Поступила в редакцию 28.10.2009 г.

Принята к печати 30.11.2009 г.

Впервые изучены пять локусов Alu-инсерций (ACE, APOA1, B65, PV92, TPA25) в 10 русских популяциях (суммарная выборка 1088 человек), охватывающих весь исторический ареал русского народа. По одним локусам русские популяции проявляют сходство со своими западными соседями (народы Западной Европы), по другим — с восточными (народы Уральского региона). По частотам Alu-инсерций русский генофонд оказывается малодифференцированным: различия между 10 региональными популяциями составляют лишь $d = 0.007$, тогда как гетерогенность русского генофонда, оцененная при помощи классических маркеров, митохондриальной ДНК и Y хромосомы, существенно выше (0.013, 0.033 и 0.142 соответственно). Таким образом, использованный набор из пяти Alu-инсерций характеризуется сниженной изменчивостью на внутриэтническом уровне. Однако при межэтнических сравнениях хорошо видно, что 13 народов Восточной Европы образуют три кластера в соответствии с их историко-географическим положением: восточно-славянский, кавказский и южно-уральский. Полученные данные подтверждают эффективность использованной системы маркеров для оценки генетической дифференциации и истории генофонда народов Восточной Европы.

Ключевые слова: Alu-инсерции, полиморфизм, русские популяции.

THE RUSSIAN GENE POOL: GENE GEOGRAPHY OF ALU-INSERTIONS (ACE, APOA1, B65, PV92, TPA25), by D. S. Solovieva¹, E. V. Balanovskaya¹, M. A. Kuznetsova¹, O. A. Vasinskaya¹, S. A. Frolova¹, E. A. Pocheshkhova², I. V. Evseeva³, M. N. Boldyreva⁴, O. P. Balanovsky^{1*} (¹Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 115478 Russia; *e-mail: balanovsky@inbox.ru; ²Kuban State Medical Academy, Maikop, 350063 Russia; ³Northern State Medical University, Arkhangelsk, 163000 Russia; ⁴Institute of Immunology, Russian Federation Medical Biological Agency, Moscow, 115478 Russia). The analysis of five Alu insertion loci (ACE, APOA1, B65, PV92, TPA25) has been carried out for the first time in 10 Russian populations (1088 individuals), covered all parts of historical area of the Russian ethnos. Depending on locus, Russian populations exhibit similarity with their western (European populations) or with the eastern (populations of the Ural region) neighbors. Considering frequencies of the studied Alu-insertions, Russian gene pool exhibits low variation: average difference between populations is $d = 0.007$, whereas on classical markers, mtDNA and Y chromosome heterogeneity of Russian gene pool is essentially higher (0.013, 0.033 and 0.142 respectively). Therefore, this set of five Alu insertions has lower variability on the intra-ethnic level. However in inter-ethnic comparisons the clear pattern was obtained: 13 Eastern European ethnic groups formed three clusters, according with their historical and geographical position — East Slavic, Caucasian and South Ural clusters. The obtained data confirms efficiency of using Alu insertions for studying genetic differentiation and history of a gene pool of the Eastern European populations.

Key words: Alu insertions, polymorphisms, Russian populations.

Alu-повторы образуют наиболее распространенное семейство повторяющихся элементов (порядка 500 тысяч копий), составляя около 5% от всего генома человека. Каждая Alu-последовательность состоит в среднем из 300 н. По диагностическим мутаци-

ям Alu-последовательности можно разделить на ряд семейств.

К достоинствам Alu-инсерций как инструмента популяционно-генетических исследований относятся стабильность Alu-элемента, низкий уровень инсерций *de novo*, отсутствие механизма удаления Alu-инсерции из локуса-мишени. Эти характери-

* Эл. почта: balanovsky@inbox.ru

стики позволяют с высокой степенью надежности рассматривать инсерцию Alu-повтора в каждый из локусов как независимое событие, произошедшее лишь однажды. Поэтому для Alu-инсерций, в отличие от других полиморфных диаллельных систем, всегда известно предковое состояние и направление мутации. Наконец, генотипирование Alu-инсерций отличается методической простотой. Эти особенности делают Alu-инсерционный полиморфизм привлекательным для изучения генетической дифференциации популяций и истории формирования их генофондов [1]. Поэтому полиморфные Alu-инсерции, наряду с другими системами генетических маркеров, широко используются в популяционной генетике как в России, так и за рубежом [1–17].

Генетические исследования русских популяций проводились в течение почти всего XX столетия, сначала с использованием иммунологических, затем биохимических и физиологических маркеров, а с 90-х годов — микросателлитных ДНК-маркеров. Результаты изучения русского генофонда, полученные с помощью различных систем аутосомного генетического полиморфизма, представлены в нескольких работах [18–24]. С начала XXI века русские популяции интенсивно изучают с использованием популярных сейчас “однородительских” маркеров мтДНК и Y хромосомы [2–29].

Что же касается аутосомного ДНК-полиморфизма, составляющего основную часть генетической изменчивости, то его изучение в русских популяциях имело незначительные масштабы. Подавляющее большинство опубликованных данных по частотам того или иного гена получено не в популяционно-генетических исследованиях, а при изучении контрольных выборок для групп больных, т.е. как побочный результат медико-генетических работ. Таким образом, частоты этих генов определены лишь в одной–двух популяциях. Однако очевидно, что для описания структуры генофонда необходимо иметь данные о целом ряде популяций, происходящих из различных географических частей обширного ареала расселения русского народа.

К тому же контрольные выборки, используемые в медицинских работах, мало подходят для популяционно-генетических целей, поскольку, во-первых, представляют не коренное, а общее население региона, а, во-вторых, собраны без учета регионального (иногда и без учета этнического) происхождения обследованных. Это приводит к частым в медико-генетических статьях, но неприемлемым в популяционной генетике формулировкам, вроде “русская популяция”.

В то же время, аутосомный ДНК-полиморфизм, в том числе СПИД-протективные гены, ген *ApoE* и ряд других генетических маркеров, особенно Alu-

инсерции, у народов России изучали и популяционные генетики. Панели Alu-инсерций отдают дань по крайней мере пять научных коллективов, изучающих народы России: Томский НИИ медицинской генетики, Уфимский научный центр РАН, Институт эволюционной антропологии в Лейпциге (работы И. Насидзе), Белгородский государственный университет и наша лаборатория Медико-генетического научного центра РАМН. Но среди обширного перечня народов России и сопредельных стран, у которых определены частоты Alu-инсерций (азербайджанцы, алтайцы, армяне, башкиры, буряты, грузины, даргинцы, ингуши, коми-пермяки, мари, марийцы, русские Сибири, татары, тувинцы, удмурты, черкесы, чеченцы, эвенки, якуты), практически нет русских популяций из исторического ареала русского народа. Коллектив Белгородского государственного университета в сотрудничестве с нашей лабораторией анализирует полиморфизм Alu-инсерций в русских популяциях, но только на примере юга России [30]. При большом генетическом разнообразии и обширном географическом ареале русского этноса необходимо изучить большое количество популяций из самых различных регионов.

Поэтому цель настоящей работы состояла в подробном изучении русских популяций по маркерам Alu-инсерционного полиморфизма и в сравнении с результатами, полученными нами ранее с использованием биохимических и квазигенетических маркеров (фамилий), маркеров мтДНК и Y хромосомы [21, 22, 24, 29].

В представленной публикации приведены сведения о полиморфизме пяти Alu-инсерций (*ACE*, *APOA1*, *B65*, *PV92*, *TPA25*) в 10 русских популяциях, полученные в результате многолетних исследований русского генофонда (суммарная выборка более 1000 человек). Нам предстояло ответить на два основных вопроса:

1) Насколько велика генетическая дифференциация русских популяций по частотам Alu-инсерций? И, соответственно, какова информативность Alu-инсерций на внутриэтническом уровне (различия между популяциями одного народа)?

2) Какова информативность Alu-инсерций на межэтническом уровне (генетические различия между народами Восточной Европы)? Каково положение русского генофонда в общей системе генофондов Восточной Европы?

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Биологический материал от коренного населения собран в ходе восьми экспедиций 2001–2006 гг., проведенных под руководством Е.В. Балановской. В

Таблица 1. Исследованные русские популяции

Условное название популяции	Размер выборки, <i>N</i>	Код популяции	Область	Район	Координаты	
					широта	долгота
Лешуконье	91	РЛЕ	Архангельская	Лешуконский	64°58' N	46°11' E
Пинега	142	РПИ	Архангельская	Пинежский	64°50' N	43°31' E
Красноборск	114	РКР	Архангельская	Красноборский, Ленский	61°38' N	47°03' E
Вологда	118	РВО	Вологодская	Разные районы	59°16' N	40°11' E
Кострома	75	РКО	Костромская	Мантуровский, Межевской	58°19' N	44°50' E
Кашин	101	РКА	Тверская	Кашинский	57°24' N	37°37' E
Псков	111	РПС	Псковская	Островский, Порховский	57°18' N	28°38' E
Смоленск	144	РСМ	Смоленская	Рославльский, Ершицкий	53°45' N	32°45' E
Казаки терские	50	РКА*Т	Республика Кабардино-Балкария	Майский,	43°40' N	44°03' E
				Прохладненский	43°49' N	43°58' E
Казаки кубанские	142	РКА*К	Республика Адыгея	Майкопский	44°37' N	40°14' E

* Далее везде для краткости используется условное название популяции; код популяций использован для их отображения на рисунках.

Таблица 2. Праймеры и условия ПЦР для изучаемых маркеров

ДНК-локус	Хромосомная локализация	Размер фрагментов ДНК, п.н.	Нуклеотидная последовательность	<i>T</i> отжига, °C	Ссылка
<i>ACE</i>	17q23	490/190	F – 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3' R – 5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'	58	[38]
<i>APOA1</i>	11q13	400/110	F – 5'-AAGTGCTGTAGGCCATTTAGATTAG-3' R – 5'-AGTCTTCGATGACAGCGTATACAGA-3'	60	[39]
<i>B65</i>	11	423/81	F – 5'-ATATCC TAAAAGGGACACCA-3' R – 5'-AAAATTTATGGCATGCGTAT-3'	58	[5]
<i>PV92</i>	16	450/130	F – 5'-AACTGGGAAAATTTGAAGAGAAAGT-3' R – 5'-TGAGTTCTCAACTCCTGTGTGTTAG-3'	58	[39]
<i>TPA25</i>	8	457/134	F – 5'-GTAAGAGTTCCGTAACAGGACAGCT-3' R – 5'-CCCCACCCTAGGAGAAGCTTCTCTTT-3'	63	[40]

анализируемую выборку вошли только те индивиды, предки которых на протяжении трех поколений (пробанд, его родители и бабушки–дедушки) родились в данной популяции (в пределах административных границ данного или соседних районов) и относили себя к русскому народу. Для облегчения такого отбора экспедиции проводили в сельских поселениях и небольших городах, по возможности вдали от железных дорог и крупных магистралей. Наличие родственников (до третьей степени родства) исключалось. Все обследованные дали письменное информированное согласие на предоставление образца крови для последующего популяционно-генетического анализа (бланк информированного согласия одобрен Этической комиссией МГНЦ РАМН).

Подробная характеристика популяций приведена в табл. 1. Важно, что 10 популяций представляют различные географические части исторического русского ареала, а также наиболее контрастные и своеобразные группы русского народа: казаки (Северный Кавказ) и поморы (Русский Север).

Суммарно проанализировано 1088 человек. Объемы выборок из большинства популяций сходны (колеблются от 91 до 144, за исключением терских казаков и Костромской области с *N* = 50 и 75 соответственно) и достаточно велики для надежного определения частот аллелей аутосомных маркеров.

Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол–хлороформной экстракции и методом высаливания. ПЦР проводили с праймерами, приведенными в табл. 2, на амплификаторах “Терцик”.

Таблица 3. Численности встреченных генотипов Alu-инсерций

Популяция	ACE				APOA1				B65				PV92				TPA25			
	N	ii	id	dd	N	ii	id	dd	N	ii	id	dd	N	ii	id	dd	N	ii	id	dd
Лешуконье	90	23	50	17	92	85	7	0	90	21	46	23	91	8	17	66	92	22	42	28
Пинега	150	36	84	30	151	127	22	2	119	27	63	29	145	12	28	105	146	34	81	31
Красноборск	115	29	58	28	116	104	11	1	115	17	58	40	111	7	33	73	111	29	64	18
Вологда	117	24	66	27	119	100	17	2	116	33	62	21	120	5	32	83	120	33	55	32
Кострома	79	20	40	19	79	64	15	0	67	25	29	13	78	3	21	54	72	16	42	14
Кашин	96	30	42	24	103	87	14	2	103	27	54	22	103	9	25	69	100	30	46	24
Псков	85	17	50	18	115	100	14	1	105	23	62	20	115	1	16	88	134	25	83	26
Смоленск	147	32	66	49	153	132	18	2	111	23	43	45	153	3	36	114	154	22	93	39
Кзаки терские	49	15	19	15	49	43	6	0	50	5	19	26	50	5	19	26	50	19	23	8
Кзаки кубанские	147	34	79	34	128	115	13	0	52	15	34	3	119	2	38	79	66	20	36	10
Суммарно	1075				1105				928				1085				1045			

Примечание. Здесь и в табл. 4. i – Alu-инсерция, d – исходный вариант, N – объем выборки.

Таблица 4. Частоты Alu-инсерций и величины межпопуляционного разнообразия

Популяция	N*	ACE(i)	APOA1(i)	B65(i)	PV92(i)	TPA25(i)
Лешуконье	91	0.533	0.962	0.489	0.181	0.467
Пинега	142	0.520	0.914	0.492	0.179	0.510
Красноборск	114	0.504	0.944	0.400	0.212	0.550
Вологда	118	0.487	0.912	0.552	0.175	0.504
Кострома	75	0.506	0.905	0.590	0.173	0.514
Кашин	101	0.531	0.913	0.524	0.209	0.530
Псков	111	0.494	0.930	0.514	0.078	0.496
Смоленск	144	0.466	0.922	0.401	0.137	0.445
Кзаки терские	50	0.500	0.939	0.440	0.290	0.610
Кзаки кубанские	142	0.504	0.950	0.602	0.219	0.546
Средняя частота	1088	0.505	0.929	0.500	0.185	0.517
Межпопуляционные различия	0.007	0.002	0.000	0.020	0.006	0.008

*N – объем выборки в среднем по пяти локусам.

Объем реакционной смеси – 15 мкл, число циклов амплификации в среднем 35.

Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в 2%-ном агарозном геле, окрашивали бромистым этидием и идентифицировали в УФ-свете, выявляя два аллеля каждого локуса: I (есть инсерция) и D (нет инсерции).

Частоты аллелей и генотипов локусов, соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга определяли по стандартным формулам с помощью Microsoft Excel. Между каждой парой популяций определяли генетические расстояния по М. Nei [31] в оригинальной программе DJ (свободно доступна на нашем сайте www.genofond.ru). Величину межпопуляционных различий *d*

определяли как среднее генетическое расстояние по всем парам сравниваемых популяций. Этот показатель по смыслу и количественно близок к показателю межпопуляционной дифференциации G_{ST} [31]. На основе той же матрицы попарных генетических расстояний строили график многомерного шкалирования с помощью программы Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Геногеография отдельных маркеров

Результаты изучения Alu-инсерций в русских популяциях представлены в табл. 3 и табл. 4. Все пять Alu-инсерций оказались полиморфными во всех популяциях. Частоты инсерции варьируют от 0.078

(*PV92*) в псковской популяции до 0.962 (*APOA1*) у русских Лешуконья Архангельской области.

По данным о частотах генотипов (табл. 3) проведено 50 тестов на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. В шести случаях выявлено значимое отклонение от равновесного состояния ($p < 0.05$): у русских Кашина, Пинеги, Лешуконья (по локусу *PV92*), Смоленска (локусы *B65*, *TPA25*) и Пскова (*TPA25*). В четырех случаях отклонение было связано с недостатком гетерозигот (Кашин, Пинега, Лешуконья, Смоленск), в двух — с избытком (Смоленск и Псков). Недостаток гетерозигот в двух популяциях Архангельской области — Пинеги и Лешуконья — может отражать реальное повышение инбредности этих северных популяций вследствие их малой численности и изоляции. В случае остальных четырех популяций существование отклонений в обе стороны позволяет предполагать действие случайных стохастических процессов.

Рассмотрение изученных маркеров (табл. 4) выявляет различные картины пространственной изменчивости пяти Alu-инсерций.

Так, частота Alu-инсерции в гене *ACE* высока во всех популяциях (в среднем 0.51), но колеблется в небольших пределах: от 0.47 в Смоленской популяции до 0.53 в Кашине. Согласно опубликованным данным, для народов Евразии характерны относительно более низкие частоты Alu-инсерции *ACE* на Кавказе (0.43) и в Западной Европе (0.41) и повышенные частоты на Урале (0.59), в Средней Азии (0.57) и в Сибири (0.63). Русские популяции, таким образом, оказываются промежуточными между западноевропейскими и уральскими народами, с небольшим сдвигом в сторону “уральских” частот, что хорошо соответствует географически промежуточному положению русского ареала.

Считается, что два следующих локуса — *APOA1* и *PV92* — позволяют хорошо дифференцировать европеоидные и монголоидные популяции [3, 4, 32]. Для типичных европейских популяций характерны высокая частота инсерции Alu-повтора в локусе *APOA1* и относительно низкая — в локусе *PV92*.

Поэтому локус *APOA1* можно назвать “европейским”: в отличие от *ACE* в европейских популяциях частота Alu-инсерции *APOA1* достигает практически 100% (в среднем 0.995), тогда как на Урале и в Сибири ее частота ниже (0.87 и 0.85 соответственно). Исследованные русские популяции гомогенны по частоте Alu-инсерции *APOA1* (0.91–0.92) за исключением двух популяций Русского Севера (0.94–0.96) и обеих популяций казаков Северного Кавказа (0.94–0.95). В целом русские популяции вновь хорошо укладываются в общую евразийскую закономерность снижения частоты этого аллеля к востоку,

причем по этому маркеру они ближе к народам Уральского региона, чем Западной Европы.

В рассмотренных русских популяциях наблюдается довольно низкая частота Alu-инсерций (в среднем 0.19) в локусе *PV92*. И вновь частоты варьируют слабо (от 0.17 до 0.22). Исключение представляют две наиболее западные популяции с несколько сниженной частотой инсерции (Смоленская — 0.13 и Псковская — 0.08) и одна южная популяция с более высокой частотой инсерции (0.29 у терских казаков). Согласно [1, 3, 4, 32], частота этой инсерции в популяциях варьирует от минимальных значений в Европе (0.19), на Кавказе (0.25), Урале и Африке до высоких значений в Средней Азии (0.50), Сибири (0.63) и Юго-Восточной Азии (0.79). Поэтому Alu-инсерцию в локусе *PV92* можно назвать “азиатской”. Как видим, по частоте инсерции в локус *PV92* русские популяции совпадают с западноевропейскими, в отличие от только что рассмотренного локуса *APOA1*, по которому они проявляли сходство скорее со своими восточными (уральскими) соседями.

В отличие от локусов *ACE*, *APOA1* и *PV92* частоты Alu-инсерций в локусе *B65* в русских популяциях варьируют очень широко: от 0.40 (Красноборск и Смоленск) до 0.60 у кубанских казаков, составляя в среднем 0.50. Частоты Alu-инсерции *B65* в популяциях Западной и Южной Европы в среднем незначительно выше — 0.55 и 0.62 соответственно. В Уральском регионе (у башкир) частота Alu-инсерции составляет 0.37, т.е. по этому показателю русские популяции оказываются промежуточными, но все же более сходными с западноевропейскими, чем с уральскими народами.

В обследованных популяциях русских также обнаружены значительные колебания частот Alu-инсерции в локусе *TPA25*: от 0.45 в смоленской популяции до 0.61 у терских казаков при средней частоте 0.52. Согласно [33], средние частоты этой инсерции в различных популяциях составили: 0.19 в Африке, 0.40 в Восточной Азии, 0.58 в Европе и 0.60 в Индии. При этом наблюдается значительный разброс частот в популяциях Европы (от 0.44 у финнов до 0.75 у поляков). Таким образом, высокая изменчивость этого маркера, характерная для народов Европы, проявляется и на внутриэтническом уровне — в значительном разбросе частот среди русских популяций.

Подводя предварительный итог рассмотрению отдельных локусов, отметим, что по всем изученным Alu-инсерциям русские популяции генетически сходны с западноевропейскими и уральскими популяциями, но выраженность этого сходства по разным локусам совершенно различна: от полного совпадения с западноевропейскими популяциями (*PV92*) до значительного сходства с уральскими популяциями (*APOA1*). Чтобы получить более объек-

тивную картину необходимо рассмотреть уже не отдельные локусы, а обобщенные показатели их изменчивости, что сделано с помощью расчета средней дифференциации и методом многомерного шкалирования.

Дифференциация русских популяций (внутриэтническая изменчивость)

Величины межпопуляционных различий (d) по каждому локусу приведены в табл. 4. Можно видеть, что наиболее изменчив в русских популяциях маркер *B65*, значительный разброс частот которого мы отмечали выше. Маркеры *TPA25* и *PV92* характеризуется умеренной изменчивостью, а по маркерам *ACE* и *APOA1* русский генофонд оказывается гомогенным: различия между региональными популяциями невелики.

Средняя величина межпопуляционных различий по всем пяти Alu-инсерциям равна 0.007. Аналогичные величины d , вычисленные нами для других маркеров, составляют 0.142 для Y хромосомы [29], 0.033 – мтДНК и 0.013 – для классических аутосомных генетических маркеров [24]. Таким образом, максимальной изменчивостью характеризуется Y хромосома, промежуточной – мтДНК, а изменчивость аутосомных маркеров (и классических, и ДНК-маркеров) значительно ниже.

Особая изменчивость однородительских маркеров (мтДНК и Y хромосомы) не удивительна, потому что эволюция этих маркеров подчиняется особым закономерностям. Панели же аутосомных маркеров отражают селективно-нейтральную дифференциацию генофонда в целом. Поэтому дифференциация популяций по аутосомным ДНК-маркерам и классическим аутосомным маркерам должна совпадать и действительно совпадает при достаточно большом числе маркеров и случайном их подборе [19, 23, 34, 35]. В данном же случае, как упоминалось, изменчивость классических маркеров в русских популяциях составила $d = 0.013$, а изменчивость ДНК-маркеров – в 2 раза меньше ($d = 0.007$). Используемая панель классических маркеров (17 разнообразных локусов, 44 аллеля) полностью удовлетворяет перечисленным требованиям (большое число маркеров и случайность их выбора), поэтому можно считать, что она позволяет примерно оценить селективно-нейтральную изменчивость генофонда [21, 22, 24]. Панель же ДНК-маркеров мала (пять локусов, 10 аллелей) и неслучайна (все маркеры однотипны – Alu-инсерции), что могло привести к отклонению характеристик ее изменчивости от среднего уровня. Таким образом, показано, что использованный набор из пяти Alu-инсерций характеризуется сниженной внутриэтнической изменчиво-

стью. Любопытно, что и в масштабе всего мира по результатам изучения восьми Alu-инсерций показатель межпопуляционных различий составляет 0.08 [33], т.е. примерно в 2 раза ниже величины межпопуляционных различий всех популяций мира (около 0.15), неоднократно показанной с использованием самых разных маркеров. Более того, при анализе не в глобальном, а, напротив, в локальном масштабе (популяции Белгородской области) уровень межпопуляционного различия, вычисленный по данным о полиморфизме семи Alu-повторов, составляет 0.004, что также примерно в 2 раза ниже дифференциации тех же популяций, определенной с использованием классических маркеров и составляющей 0.007 [30]. Хотя и набор маркеров, и методология расчета межпопуляционной изменчивости в этих работах несколько различались, можно отметить тенденцию Alu-инсерций к изменчивости, примерно в 2 раза меньшей селективно-нейтрального уровня. Такое снижение изменчивости может указывать на возможное давление стабилизирующего отбора на Alu-инсерции. Подобное предположение не представляется невозможным, поскольку все рассматриваемые инсерции находятся в генах, существенных для функционирования организма. В то же время, изучение эффектов отбора не входило в круг задач, стоящих перед нами. Так, мы специально ограничились рассмотрением лишь Alu-инсерций, не включив данные по изменчивости СПИД-протективных генов, поскольку следует ожидать еще более явного действия отбора на эти гены, искажающего исторически сформировавшееся географическое распределение их частот.

Сравнение генофонда русского и других народов (межэтническая изменчивость)

Для сравнения генофонда русских и их соседей по Европе привлекли данные по генофондам украинцев, белорусов, народов Волго-Уральского региона и Кавказа. К сожалению, отсутствует информация о данном наборе Alu-инсерций у западных славян и балтоязычных народов – западных соседей русских. Рассчитаны генетические расстояния между каждой парой популяций и на их основе построена диаграмма многомерного шкалирования (рисунок).

Метод многомерного шкалирования позволяет разместить популяции на плоскости таким образом, что геометрические расстояния между ними с максимально возможной степенью соответствуют реальным генетическим расстояниям между этими популяциями. На рисунке можно видеть, что все русские популяции генетически сходны друг с другом и с популяциями украинцев и белорусов, обра-

маркеров. Основание для такого оптимизма дает и недавняя работа, в которой популяции Европы проанализированы с использованием 500000 аутосомных маркеров [37]. В ней, в частности, выявлены четкие различия даже между близкородственными популяциями (например, испанцы и португальцы). Тем более (при увеличении числа маркеров) можно ожидать обнаружения структурированности среди русских популяций, генетически значительно более разнообразных [29]. Поэтому можно прогнозировать особую информативность изучения русских популяций с помощью многотысячных панелей аутосомных ДНК-маркеров при выполнении двух обязательных условий: 1) сами выборки будут охватывать не один—два, а целый ряд русских регионов; 2) выборки будут представлять коренное, а не метисированное население.

Если же рассматривать изменчивость Alu-инсерций на межэтническом уровне, то здесь (в отличие от внутриэтнической) четкая картина видна и при анализе всего пяти маркеров. Тринадцать народов Восточной Европы образуют три выраженных кластера в соответствии с их историко-географическим положением: восточно-славянский, кавказский и южноуральский. По частотам пяти Alu-инсерций русские популяции генетически почти неотличимы от украинцев и белорусов и, как показал анализ частот Alu-инсерций, вместе с ними занимают промежуточное положение между народами Западной Европы и народами Уральского и Сибирского регионов.

Авторы благодарят И.А. Гуськову за помощь в выделении ДНК, Ю.А. Серегина за написание программы генетических расстояний, глав администраций и медицинский персонал районов за помощь в организации обследования. Эта работа была бы невозможна без 1088 представителей коренного русского населения, давших согласие на изучение образцов их ДНК.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (07-04-00340а; 07-06-00086а) и Российского гуманитарного научного фонда (07-01-12114в).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Степанов В.А. 2002. *Этногеномика населения Северной Евразии*. Томск: Печатная мануфактура.
2. Monson K.L., Moisan J-P., Pascal O., McSween M., Aubert D., Guisti A., Budowle B., Lavergne L. 1995. Description and analysis of allele distribution for four VNTR markers in French and French Canadian populations. *Hum. Hered.* **45**, 135–143.
3. Batzer M.A., Arcot S.S., Phinney J.W. 1996. Genetic variation of recent Alu insertions in human populations. *J. Mol. Evol.* **42**, 22–29.
4. Stoneking M., Fontius J.J., Clifford S.L. 1997. Alu insertion polymorphisms and human evolution: evidence for a larger population size in Africa. *Genome Res.* **7**, 1061–1071.
5. Arcot S.S., Wang Z., Weber J.L., Deininger P.L., Batzer M.A. 1995. Alu repeats: a source for the genesis of primate microsatellites. *Genomics.* **29**, 136–144.
6. Majumder P.P., Roy B., Banerjee S., Chakraborty M., Dey B., Mukherjee N., Roy M., Thakurta P.G., Sil S.K. 1999. Human-specific insertion/deletion polymorphisms in Indian populations and their possible evolutionary implications. *Eur. J. Hum. Genet.* **7**, 435–446.
7. Степанов В.А., Пузырев В.П., Спиридонова М.Г., Хитринская И.Ю. 1999. Анализ полиморфизма Alu-инсерций в городской и сельской русской популяции Сибири. *Генетика.* **35**, 1138–1143.
8. Миросердова О.В., Сломинский П.А., Тарская Л.А., Соренсен М., Спицын В.А., Лимборская С.А. 2001. Полиморфные маркеры генов ангиотензиногена и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента у якутов. Отсутствие ассоциации с уровнем кровяного давления. *Генетика.* **37**, 712–715.
9. Хитринская И.Ю., Степанов В.А., Пузырев В.П. 2001. Анализ Alu-полиморфизма в бурятских популяциях. *Генетика.* **37**, 1553–1558.
10. Хитринская И.Ю., Степанов В.А., Пузырев В.П. 2003. Alu-повторы в геноме человека. *Молекулярная биология.* **37**, 382–391.
11. Romualdi C., Balding D., Nasidze I.S., Risch G., Robichaux M., Sherry S.T., Stoneking M., Batzer M.A., Barbujani G. 2002. Patterns of human diversity, within and among continents, inferred from biallelic DNA polymorphisms. *Genome Res.* **12**, 602–612.
12. Rosenberg N.A., Pritchard J.K., Weber J.L., Cann H.M., Kidd K.K., Zhivotovsky L.A., Feldman M.W. 2002. Genetic structure of human populations. *Science.* **298**, 2381–2385.
13. Antunez-de-Mayolo G., Antunez-de-Mayolo A., Antunez-de-Mayolo P., Papiha S.S., Hammer M., Yunis J.J., Yunis E.J., Damodaran C., de Pancorbo M.M., Caeiro J.L., Puzyrev V.P., Herrera R.J. 2002. Phylogenetics of worldwide human populations as determined by polymorphic Alu insertions. *Electrophoresis.* **23**, 3346–3356.
14. Шбель Ф., Мартинес де Панкорбо М., Мартинес-Бузас К., Азеддуг Х., Альварес-Альварес М., Родригес-Тохо М.-Х., Надифи С. 2003. Полиморфизм шести Alu-инсерций у жителей Марокко: сравнительное изучение в популяциях арабов, берберов и жителей Касабланки. *Генетика.* **39**, 1398–1405.
15. Хусаинова Р.И., Ахметова В.Л., Кутуев И.А., Салимова А.З., Коршунова Т.Ю., Лебедев Ю.Б., Хуснутдинова Э. 2004. Генетическая структура народов Волго-Уральского региона и Средней Азии по данным Alu-полиморфизма. *Генетика.* **40**, 552–559.
16. Vishwanathan H., Deepa E., Cordaux R., Stoneking M., Usha Rani M.V., Majumder P.P. 2004. Genetic structure and affinities among tribal populations of southern India: a study of 24 autosomal DNA markers. *Ann. Hum. Genet.* **68**, 128–138.
17. Comas D., Schmid H., Brauer S., Flaiz C., Busquets A., Calafell F., Bertranpetit J., Scheil H.G., Huckenbeck W.,

- Efremovska L., Schmidt H. 2004. Alu insertion polymorphisms in the Balkans and the origins of the Aromuns. *Ann. Hum. Genet.* **68**, 120–127.
18. Бунак В.В. 1969. Геногеографические зоны Восточной Европы, выделяемые по факторам крови АВО. *Вопр. антропологии.* **32**, 6.
19. *Генофонд и геногеография.* 2000. Т. 1. Генофонд населения России и сопредельных стран. Под ред. Рычкова Ю.Г. СПб.: Наука.
20. Спицын В.А., Куххойзер В., Макаров С.В., Бычкова Л.С., Пай Г.В., Балановский О.П., Афанасьева И.С. 2001. Русский генофонд. Частоты генетических маркеров. *Генетика.* **37**, 386–401.
21. Балановская Е.В., Балановский О.П., Спицын В.А., Бычкова Л.С., Макаров С.В., Пай Г.В., Русаков А.Е., Суббота Д.С. 2001. Русский генофонд. Геногеография сывороточных генных маркеров (HP, GC, PI, TF). *Генетика.* **37**, 1125–1137.
22. Балановская Е.В., Балановский О.П., Спицын В.А., Бычкова Л.С., Макаров С.В., Пай Г.В., Суббота Д.С. 2001. Русский генофонд. Геногеография эритроцитарных генных маркеров (ACPI, PGM1, ESD, GLO1, 6-PGD). *Генетика.* **37**, 1138–1151.
23. Лимборская С.А., Хуснутдинова Э.К., Балановская Е.В. 2002. *Этногеномика и геногеография народов Восточной Европы.* М.: Наука.
24. Балановская Е.В., Балановский О.П. 2007. *Русский генофонд на Русской равнине.* М.: Луч.
25. Orekhov V., Poltoraus A., Zhivotovsky L.A., Spitsyn V., Ivanov P., Yankovsky N. 1999. Mitochondrial DNA sequence diversity in Russians. *FEBS Lett.* **445**, 197–201.
26. Malyarchuk B.A., Derenko M.V. 2001. Mitochondrial DNA variability in Russians and Ukrainians: implication to the origin of the Eastern Slavs. *Ann. Hum. Genet.* **65**, 63–78.
27. Malyarchuk B., Derenko M., Grzybowski T., Lunkina A., Czarny J., Rychkov S., Morozova I., Denisova G., Miścicka-Sliwka D. 2004. Differentiation of mitochondrial DNA and Y chromosomes in Russian populations. *Hum. Biol.* **76**, 877–900.
28. Belyaeva O., Bermisheva M., Khrunin A., Slominsky P., Bebyakova N., Khusnutdinova E., Mikulich A., Limborska S. 2003. Mitochondrial DNA variations in Russian and Belorussian populations. *Hum. Biol.* **75**, 547–660.
29. Balanovsky O., Rootsi S., Pshenichnov A., Kivisild T., Churnosov M., Evseeva I., Pocheshkhova E., Boldyreva M., Yankovsky N., Balanovska E., Villems R. 2008. Two sources of the Russian patrilineal heritage in their Eurasian context. *Am. J. Hum. Genet.* **82**, 236–250.
30. Лепендина И.Н. *Съезд генетиков и селекционеров, посвященный 200-летию со дня рождения Чарльза Дарвина.* 2009. Москва, Сборник тезисов. 447.
31. Nei M. 1975. *Molecular population genetics and evolution.* Amsterdam: North-Holland Publ.
32. Novick G.E., Novick C.C., Yunis J. 1998. Polymorphic Alu insertions and Asian origin of native American populations. *Hum. Biol.* **70**, 23–39.
33. Watkins W.S., Richer C.E., Bamshad M.J. 2001. Patterns of ancestral human diversity: an analysis of Alu-msQY-tion and restriction-site polymorphism. *Am. J. Hum. Genet.* **68**, 738–752.
34. Рычков Ю.Г., Балановская Е.В. 1990. Генетическая дифференциация народонаселения: прогнозируемы ли данные о полиморфизме ДНК, исходя из иммунобиохимического полиморфизма. В: *Молекулярные механизмы генетических процессов.* М.: Наука, 67–83.
35. Балановская Е.В., Нурбаев С.Д. 1997. Селективная структура генофонда. I. Возможности изучения. *Генетика.* **33**, 1572–1588.
36. Лобов А.С., Кутуев И.А., Хидиятова И.М., Юсупов Р.М., Мирзабаева С.Ш., Хуснутдинова Э.К. 2008. Изучение генетической структуры субпопуляций башкир по данным Alu-инсерционных полиморфных локусов. *Мед. генетика.* **7**, 30–37.
37. Novembre J., Johnson T., Bryc K., Kutalik Z., Boyko A., Auton A., Indap A., King K., Bergmann S., Nelson M., Stephens M., Bustamante C. 2008. Genes mirror geography within Europe. *Nature.* **456**, 98–101.
38. Turet L., Riget B., Viskivis S. 1992. Evidence from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am. J. Hum. Genet.* **51**, 197–205.
39. Batzer M.A., Stoneking M., Alegria-Hartman M. 1994. African origin of human-specific polymorphic Alu insertions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **91**, 12288–12292.
40. Yang-Feng T., Opdenakker G., Volekaert G. 1986. Human tissue-type plasminogen activator gene located near chromosomal breakpoint in myeloproliferative disorder. *Am. J. Hum. Genet.* **39**, 79–87.