

На правах рукописи

ЮНУСБАЕВ БАЯЗИТ БУЛАТОВИЧ

**ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
НАРОДОВ ДАГЕСТАНА ПО ДАННЫМ О ПОЛИМОРФИЗМЕ
Y-ХРОМОСОМЫ И ALU-ИНСЕРЦИЙ**

03.00.15 – генетика

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук**

УФА – 2006

Работа выполнена в Институте биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук

Научный руководитель: доктор биологических наук,
профессор Хуснутдинова Эльза Камилевна

Официальные оппоненты: доктор биологических наук,
профессор Спицын Виктор Алексеевич

доктор медицинских наук,
профессор Викторова Татьяна Викторовна

Ведущая организация: Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова
Российской академии наук, Москва

Защита диссертации состоится 27 декабря 2006 г. в 10 часов на заседании Регионального диссертационного совета КМ 002.133.01 при Институте биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН по адресу: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Уфимского научного центра РАН

Автореферат разослан 27 ноября 2006 г.

Ученый секретарь
регионального диссертационного совета, к.б.н.

Бикбулатова С.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Республика Дагестан является одним из уникальных регионов мира как с точки зрения разнообразия естественно-географических условий, так и по этнокультурному многообразию проживающего здесь населения и сложности историко-генетических проблем. В настоящее время в республике Дагестан насчитывается около 26 коренных народностей, говорящих на различных языках кавказской, алтайской и индоевропейской языковых семей (Ибрагимов М.-Р.А., 2002). Знакомство с историческими и археологическими сведениями о Дагестане дает представление о возможных генетических истоках коренного населения. Однако без изучения генетической структуры народов этого региона, невозможно оценить какие события в прошлом сыграли ключевую роль в формировании современного состояния генофонда. Впервые популяции Дагестана были изучены с помощью различных антропологических программ (Бунак В. В., 1953; Дебец Г. Ф., 1956; Миклашевская Н. Н., 1960; Гаджиев А.Г., 1972; Алексеев Н. Н., 1974). Дальнейшие работы были основаны на использовании биохимических и различных генетических маркеров (Barbujani G. et al, 1994; Nasidze I. et al., 2001, 2003, 2004; Булаева К.Б. с соавт., 2003, 2004; Vulayeva K.V. et al., 2003, 2006). Известна целая серия генетико-адаптационных и генетико-эпидемиологических исследований в популяциях Дагестана (Булаева К.Б., 1995, 2003), однако, работы, так или иначе касающиеся проблемы этногенеза коренных народов, пока не дали однозначной генетической оценки происхождения генофонда народов Дагестана. Результаты антропологических исследований, хотя и указывают на участие популяций Передней Азии и Европы в этногенезе народов Дагестана, все же не позволяют определить их относительный генетический вклад. Исследования, проведенные Булаевой К.Б. с соавт. (2003, 2004, 2006), ставят под сомнение участие популяций Передней Азии в формировании генофонда народов Дагестана, однако анализ Y-хромосомных и мтДНК маркеров в целом по Кавказу указывает на присутствие переднеазиатского компонента (Nasidze I. et al., 2003, 2004). Таким образом, наиболее интересный аспект изучения генетической структуры народов Дагестана – реконструкция происхождения генофонда, пока остается не решенной. Наиболее адекватным и продуктивным подходом в изучении данной проблемы является филогенетический метод с использованием маркеров Y-хромосомы и мтДНК.

Цель и задачи исследования. Целью данной работы является исследование генетической структуры популяций Дагестана по аутосомным и Y-хромосомным маркерам.

В соответствии с целью исследования были поставлены следующие задачи:

1. Определить частоту аллелей 12-и Alu-инсерционных локусов в 9 популяциях Дагестана.
2. Оценить гетерогенность и степень генетической дифференциации популяций Дагестана по частотам аллелей 12 Alu-инсерционных локусов.
3. Провести сравнительный анализ генетической структуры народов Дагестана и западной Евразии по частотам аллелей Alu-инсерционных локусов.
4. Провести анализ полиморфизма 33-х диаллельных локусов нерекombинирующей области Y-хромосомы и определить частоты гаплогрупп в исследуемых популяциях Дагестана.
5. Провести филогеографический анализ гаплогрупп Y хромосомы в популяциях Дагестана.

Научная новизна. Впервые в популяциях Дагестана (аварцев, даргинцев, табассаранцев, лезгинов, андийцев, багуалинцев, чамалинцев, кумыков и караногайцев) проведен филогеографический анализ гаплогрупп Y-хромосомы с использованием 33 диаллельных маркеров нерекombинирующей области Y-хромосомы. В составе Y-хромосомного пула популяций Дагестана выявлено 19 монофилетических линий Y-хромосомы, что позволило оценить возможные источники происхождения отдельных элементов всего генофонда автохтонных групп. Установлено, что 60% гаплогрупп Y-хромосомы (*J1* и *J2*) в популяциях Дагестана являются характерным компонентом генофонда популяций всей Передней Азии. Впервые по частотам аллелей Alu-инсерционных локусов проведен сравнительный анализ популяций Дагестана с популяциями Передней Азии и Европы. Впервые показана генетическая близость жителей горной и предгорной частей Дагестана к популяциям Передней Азии.

Научно-практическая значимость. Полученные результаты совместно с данными археологии и антропологии могут быть использованы при решении вопросов этногенеза коренных народов Дагестана. Результаты исследования могут быть использованы при чтении курсов популяционной генетики и антропологии на биологических факультетах университетов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Соответствие распределения частот Alu инсерций в популяциях горной и предгорной частей Дагестана таковому в популяциях Передней Азии.
2. Относительно высокая степень генетической дифференциации ($G_{st}=4\%$) в популяциях Дагестана по сравнению с популяциями Европы ($G_{st}=2\%$) по частотам 12 Alu инсерций.
3. Генетическая гетерогенность равнинных жителей (кумыков, караногайцев) и малочисленных горных изолятов Дагестана (андийцев, чамалинцев, багуалинцев) по данным о распределении частот 12 Alu инсерций. Генетическая гомогенность табассаранцев, лезгинов, аварцев и даргинцев.
4. Присутствие в Y-хромосомном пуле багуалинцев, андийцев и лезгин гаплогрупп *IIa*, *IIb* и *IIc*, характерных для генофонда популяций Европы.
5. Обособленность популяций Дагестана от жителей других регионов Северного Кавказа в генетическом отношении необычными для этого региона низкими частотами гаплогрупп *J2* и *G* и высокой частотой гаплогруппы *J1*.
6. Гаплогруппа J Y-хромосомы, составляющая основную долю отцовских линий популяций Дагестана, является характерной для генофонда населения Передней Азии.

Апробация работы. Результаты исследования были представлены на Всероссийской конференции Вавиловского общества генетиков и селекционеров “Генетика в XXI веке: современное состояние и перспективы развития” (Москва, 2004), VIII Всероссийском популяционном семинаре “Популяции в пространстве и времени” (Ниж. Новгород, 2005), конференции Европейского общества генетиков человека (Прага, 2005), V съезде Российского общества медицинских генетиков (Уфа, 2005).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 работ.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 107 страницах машинописного текста, содержит 8 таблиц и 12 рисунков. Список литературы включает 125 источников.

Материал исследования.

В работе использованы образцы ДНК 617 неродственных индивидов - представителей девяти коренных народов Дагестана: аварцев ($n=60$), даргинцев

(n=73), лезгинов (n=48), табасаранцев (n=54), чамалинцев (n=35), багуалинцев (n=32), андийцев (n=62), кумыков (n=111) и караногайцев (n=142). Забор крови проводился в ходе экспедиционных выездов в Республику Дагестан в 2001-2002 гг.

Методы исследования. Выделение ДНК проводили методом фенольно-хлороформной экстракции из цельной венозной крови (Mathew S.C., 1984). Генотипирование 12 *Alu*-инсерционных локусов (*PV92*, *B65*, *TPA25*, *ACE*, *APOA1*, *A25*, *Ya5NBC123*, *Ya5NBC27*, *Ya5NBC182*, *Ya5NBC148*, *Ya5NBC51*, *Ya5NBC102*) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Анализ диаллельных маркеров нерекombинирующей области Y-хромосомы проводили по следующим 33 локусам: *M9*, *M89*, *YAP (M1)*, *M174*, *M40*, *M35*, *M130*, *M48*, *12f2*, *M267*, *M172*, *M201*, *M342*, *P15*, *M170*, *M253*, *P37*, *M231*, *Tat(M46)*, *P43*, *M128*, *M20*, *M175*, *M70*, *92R7*, *M207*, *M242*, *M306*, *SRY1532*, *M73*, *M269*, *M124*, *LLY22g*. Классификация маркеров проведена согласно протоколу “Y chromosome consortium” (The YCC, 2002; Jobling M.A. and Tyler-Smith C., 2003). Детекцию аллелей полиморфных локусов проводили с помощью рестрикционного анализа ПЦР продуктов с последующим разделением фрагментов рестрикции в 2% агарозном геле или с помощью секвенирования на автоматическом секвенаторе ABI Prism 310 (Applied Biosystems).

Статистическая обработка полученных результатов.

Во всех выборках по каждому локусу проводилось тестирование соответствия распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга с использованием точного критерия Фишера (Guo S.W. and Thompson E.A., 1992) в программе Генероп 3.3 (Raymond M. and Rousset F., 1995). Статистическую значимость отличий частот аллелей между выборками оценивали с помощью Хи-квадрат критерия (Животовский Л.А., 1991). Генетические расстояния между популяциями рассчитывали по формуле М. Nei (Nei M., 1987). Коэффициент генной дифференциации *Gst* рассчитывался на основе формул М. Nei (Nei M., 1983). Ожидаемая гетерозиготность и ее стандартная ошибка рассчитаны с помощью программы DISPAN (Tatsuya O., 1993). Показатель генетической дифференциации - параметр *s*, рассчитан с помощью модуля popgen (Marchini J. et al., 2004) программной среды R 2.4.0 (Ihaka R. and Gentleman R., 1996). Сходства генетической структуры популяций оценивали на основе матриц генетических расстояний методом многомерного шкалирования в программе SPSS 8.0 (SPSS Inc., 1989–1997, Chicago, Illinois). Корреляцию

матриц генетических и географических расстояний оценивали тестом Мантеля в программе Arlequin 2.000 (Schneider S. et al., 2000). Для оценки микросателлитной изменчивости рассчитана несмещенная дисперсия числа повторов V (Животовский Л.А., 2006). Статистическую значимость отличий дисперсии V между популяциями оценивали с использованием F-критерия (Лакин Г.Ф., 1990). Построение медианной сети было проведено с помощью алгоритма “ближайшего соседа” (Bandelt H-J. et al., 1999) в программе network 4.2.0 (Fluxus Technology, 2004). Карта распределения гаплогрупп была построена в программе Surfer 8.00 (Golden software Inc, 1993-2002).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полиморфизма Alu-инсерционных локусов в популяциях Дагестана

По результатам генотипирования 12 аутомных Alu-инсерционных локусов у 617 неродственных индивидов девяти коренных этнических групп Дагестана были получены оценки частот Alu-инсерций в каждом локусе и подсчитаны стандартные ошибки (табл. 1). Результаты попарных сравнений популяций по частотам аллелей изученных локусов показали, что аварцы, даргинцы, лезгины и табассаранцы, которые по численности составляют почти половину населения Дагестана, являются генетически гомогенными, тогда как андийцы, чамалинцы, багуалинцы (андо-дидойские группы) оказались генетически гетерогенными (табл. 2).

Частоты Alu-инсерций во всех изученных нами популяциях горных и предгорных районов (андийцев, даргинцев, табассаранцев, лезгинов, чамалинцев, багуалинцев и аварцев) статистически значимо отличались от таковых у степных жителей (кумыков и караногайцев). Показатель генной дифференциации G_{st} , рассчитанный по одиннадцати локусам (*Pv92*, *ACE*, *AP0A1*, *Ya5NBC123*, *Ya5NBC27*, *B65*, *TPA25*, *Ya5NBC51*, *Ya5NBC102*, *Ya5NBC148*, *Ya5NBC182*), для всех изученных популяций Дагестана составил 0,04, что в два раза выше, чем для популяций Европы, где данный показатель составил 0,02 (Watkins W.S. et al., 2003). Для того чтобы оценить, какие из популяций вносят наибольший вклад в высокий показатель G_{st} , для каждой популяции рассчитан параметр c (табл. 3).

Таблица 1

Распределение частот 12 Alu инсерций и ожидаемая гетерозиготность в популяциях Дагестана

Локус	Популяции									
	Лезгины $p_i \pm s_p$	Аварцы $p_i \pm s_p$	Табас- ранцы $p_i \pm s_p$	Даргин- цы $p_i \pm s_p$	Анди- цы $p_i \pm s_p$	Багуали- нцы $p_i \pm s_p$	Чамалин- цы $p_i \pm s_p$	Кумыки $p_i \pm s_p$	Караног- айцы $p_i \pm s_p$	
<i>PV92</i>	0,38±0,05	0,35±0,05	0,31±0,05	0,30±0,04	0,33±0,04	0,17±0,04	0,24±0,05	0,23±0,03	0,49±0,03	
<i>ACE</i>	0,38±0,05	0,45±0,05	0,46±0,05	0,49±0,04	0,54±0,05	0,66±0,06	0,51±0,06	0,41±0,03	0,46±0,03	
<i>APOA1</i>	0,98±0,01	0,97±0,02	0,94±0,02	0,95±0,02	0,98±0,01	0,94±0,03	0,86±0,04	0,92±0,02	0,87±0,02	
<i>Ya5NBC123</i>	0,81±0,04	0,83±0,04	0,82±0,04	0,80±0,03	0,73±0,04	0,94±0,03	0,84±0,04	0,42±0,04	0,57±0,03	
<i>Ya5NBC27</i>	0,33±0,05	0,30±0,05	0,35±0,05	0,22±0,03	0,37±0,04	0,30±0,06	0,27±0,05	0,21±0,03	0,26±0,03	
<i>A25</i>	0,10±0,03	0,07±0,03	0,09±0,03	0,12±0,03	0,12±0,03	0,12±0,04	0,04±0,02	0,04±0,01	0,08±0,02	
<i>B65</i>	0,57±0,05	0,66±0,05	0,59±0,05	0,56±0,04	0,68±0,04	0,53±0,06	0,67±0,06	0,47±0,03	0,37±0,03	
<i>TPA25</i>	0,44±0,05	0,45±0,05	0,44±0,05	0,46±0,04	0,51±0,05	0,41±0,06	0,50±0,06	0,34±0,03	0,47±0,03	
<i>Ya5NBC51</i>	0,65±0,05	0,70±0,05	0,66±0,05	0,55±0,04	0,80±0,04	0,52±0,06	0,69±0,05	0,50±0,04	0,60±0,04	
<i>Ya5NBC102</i>	0,38±0,05	0,48±0,05	0,45±0,05	0,45±0,04	0,53±0,05	0,66±0,06	0,51±0,06	0,44±0,04	0,50±0,03	
<i>Ya5NBC148</i>	0,23±0,04	0,33±0,04	0,24±0,04	0,22±0,03	0,27±0,04	0,24±0,05	0,27±0,05	0,26±0,03	0,30±0,03	
<i>Ya5NBC182</i>	0,43±0,05	0,49±0,05	0,58±0,05	0,38±0,04	0,40±0,04	0,34±0,06	0,76±0,05	0,54±0,03	0,52±0,03	
$He \pm S_h$	0,39±0,04	0,39±0,04	0,40±0,04	0,39±0,04	0,39±0,04	0,37±0,04	0,38±0,04	0,39±0,04	0,43±0,03	

Примечание: p_i – частота Alu инсерций; s_p – стандартная ошибка p_i ; He – средняя гетерозиготность, S_h – стандартная ошибка

Таблица 2

Результаты попарного сравнения популяций Дагестана по частотам аллелей 12 Alu-инсерционных локусов

	Аварцы	Табассаранцы	Даргинцы	Андийцы	Багуалинцы	Чамалинцы	Кумыки	Караногайцы
Лезгины	11,00	10,60	14,10	24,52	43,32	42,63	77,86	54,85
Аварцы		7,78	22,36	16,05	38,75	24,44	87,49	63,13
Табассаранцы			20,43	25,78	35,76	16,64	75,76	57,67
Даргинцы				38,13	24,76	46,34	84,22	71,65
Андийцы					47,63	48,89	122,67	90,03
Багуалинцы						46,30	91,40	83,00
Чамалинцы							74,90	67,99
Кумыки								71,28

Примечание: значения Хи-квадрат, выделенные жирным шрифтом, превышают табличное значение $\chi^2 = 21,03$ при $v=12$ на взятом уровне значимости $\alpha=0,05$.

Таблица 3

Апостериорная оценка *s*-параметра (средняя величина) для девяти популяций Дагестана

	<i>Нахско-дагестанская группа языков</i>						<i>Тюркская группа языков</i>		
	Лезгинская подгруппа		Аваро-андо-цезская подгруппа				Кыпчакская подгруппа		
	Лезгины	Табассаранцы	Даргинцы	Аварцы	Андийцы	Багуалинцы	Чамалинцы	Кумыки	Караногайцы
s_j	0,017	0,009	0,017	0,015	0,039	0,066	0,054	0,099	0,075

Самые высокие показатели параметра *s* обнаружены у жителей степных районов – кумыков (0,099) и караногайцев (0,075). Караногайцы по происхождению, как известно, не являются автохтонным населением Дагестана (Ибрагимов М.-Р.А. и др., 2002), следовательно, отличия частот Alu-инсерций этой популяции от остальных групп обусловлены, в основном, ее

происхождением. Относительно высокая дифференциация кумыков от остальных автохтонных групп, по-видимому, связана с тем, что, проживая на равнине, данная группа подверглась метисации с пришлыми кочевыми племенами. При исключении из анализа жителей равнинной части Дагестана показатель G_{st} снизился вдвое ($G_{st}=0,02$). Как следует из полученных результатов, генетические отличия жителей равнины от популяций горной и предгорной частей Дагестана внесли существенный вклад в показатель дифференциации G_{st} . Если рассматривать жителей горных и предгорных районов отдельно, то самые высокие показатели параметра s характерны для багуалинцев, чамалинцев и андийцев, являющихся наиболее малочисленными в республике Дагестан. Данные популяции принадлежат к андо-дидойской группе народов, для которых характерны относительно высокие показатели коэффициента инбридинга (от $F=0,005$ у багуалинцев до $F=0,01$ у андийцев) (Гаджиев Г.А., 1972). Таким образом, у малочисленных народов, характеризующихся большим количеством родственных браков, степень дифференциации от среднегрупповых значений несколько превышает аналогичные показатели больших по численности групп.

Анализ генетических взаимоотношений между популяциями Дагестана методом многомерного шкалирования

На основе частот аллелей 11 Alu-инсерционных локусов (*PV92*, *ACE*, *APOA1*, *TPA25*, *B65*, *Ya5NBC123*, *Ya5NBC27*, *Ya5NBC182*, *Ya5NBC148*, *Ya5NBC51* и *Ya5NBC102*) рассчитаны генетические расстояния по Нею (1972) между популяциями Кавказа, Европы, Средней Азии и Юго-Восточной Азии. Данные о частотах Alu-инсерций в популяциях карачаевцев, адыгов, абазинцев, балкарцев, туркменцев, узбеков, казахов, киргизов были взяты из работ Коршуновой Т.Ю. (2004) и Салимовой А.З. (2004). Данные по популяциям Юго-Восточной Азии (вьетнамцев, камбоджийцев, китайцев, японцев и малазийцев) и Европы (французам, популяциям северной Европы, поляков и финнов) взяты из работы Watkins W.S. с соавт. (2003). Полученная матрица генетических расстояний была проанализирована методом многомерного шкалирования. Результаты анализа представлены в пространстве двух координат (рис. 1). Обнаружена значимая корреляция матриц генетических и географических расстояний ($r_{xy}=0,76$; $p<<0,001$). На рисунке видно, что популяции Дагестана входят в один кластер с популяциями Европы. Исключением являются только караногайцы, которые на графике больше

тяготеют к среднеазиатским народам. Близость генетической структуры караногайцев к среднеазиатским народам может объясняться тем, что в этногенезе данной этнической группы приняли участие различные тюркские и монгольские племена (Ибрагимов М.-Р.А. и др., 2002). Расположение популяций вдоль горизонтальной оси отражает изменение частот Alu-инсерций с востока на запад. Вполне возможно, что существующие генетические отличия между популяциями западной Евразии остались незаметными на фоне резких отличий популяций западной и восточной Евразии. В этом отношении правильнее будет говорить не о сходстве народов Дагестана с популяциями Европы, а об их относительной близости к народам Европы по сравнению с народами Азии.

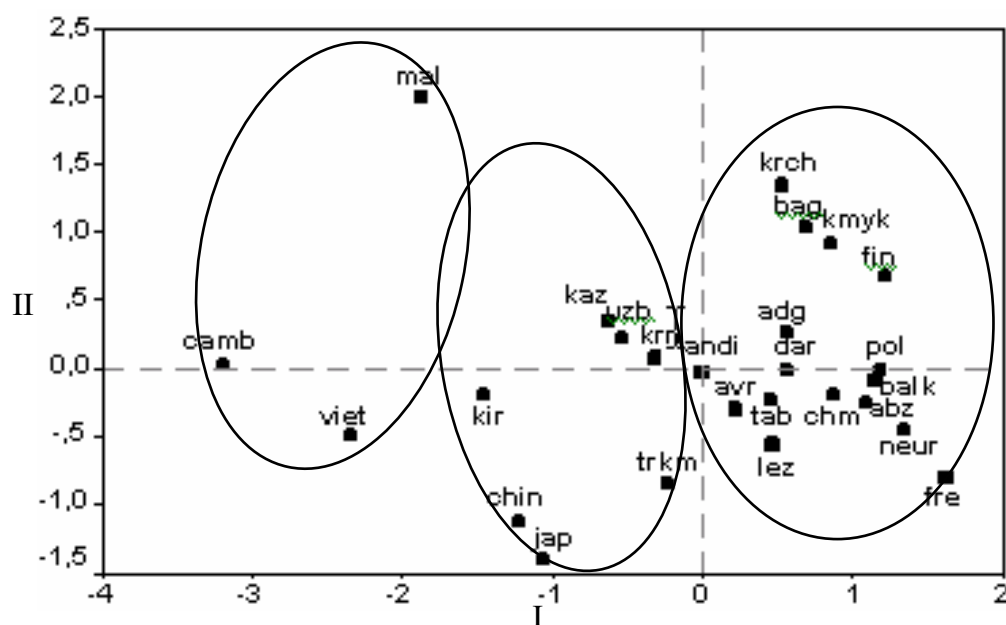


Рис. 1. Положение выборок 26 популяций мира в пространстве двух координат (I,II) по данным о частотах 11 Alu-инсерций. Популяции Кавказа: **bag** – багуалинцы; **lez** – лезгины; **tab** – табассаранцы; **avr** – аварцы; **dar** – даргинцы; **chm** – чамалинцы; **andi** – андийцы; **krn** – караногайцы; **kmyk** – кумыки; **krch** – карачаевцы; **abz** – абазины; **adg** – адыги; **balk** – балкарцы; популяции Центральной Азии: **trkm** – туркмены; **uzb** – узбеки; **kaz** – казахи; **kir** – киргизы; популяции Восточной Азии: **viet** – вьетнамцы; **camb** – камбоджийцы; **chin** – китайцы; **jap** – японцы; **mal** – малайцы; популяции Европы: **fre** – французы; **pol** – поляки; **fin** – финны; **neur** – популяции Северной Европы;

Дальнейший анализ был проведен без включения выборок популяций Юго-Восточной и Центральной Азии. Из анализируемой выборки были исключены жители степных районов Дагестана: кумыки и караногайцы, и оставлены только жители горных районов Дагестана. Для анализа были взяты

литературные данные по частотам Alu-инсерций в выборках грузин, пуштунов, анатолийских турков и турков из Кипра (Stoneking M. et al., 1997; Romualdi C. et al., 2002; Comas D. et al., 2004). Основная цель анализа заключалась в сравнении народов горной и предгорной частей Дагестана с популяциями Европы и Передней Азии. Расчет генетических расстояний проведен на основе частот аллелей 6 Alu-инсерционных локусов (*PV92*, *ACE*, *APOA1*, *TPA25*, *B65*, *A25*). Результаты многомерного шкалирования представлены на рисунке 2.

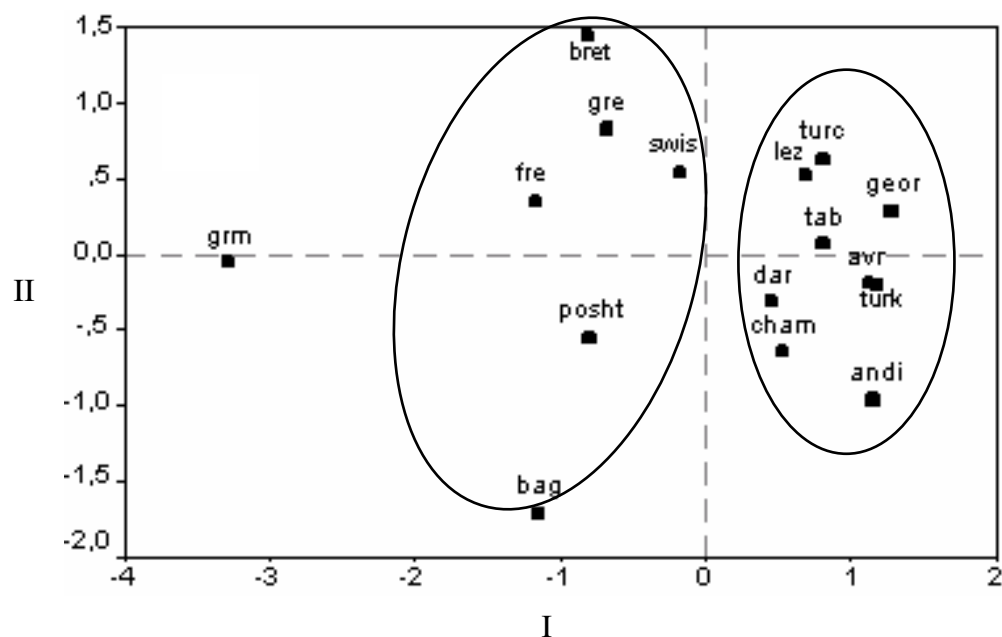


Рис. 2. Положение выборок 16 популяций Западной Евразии в пространстве двух координат (I, II) по данным о частотах 6 Alu-инсерций. grm – немцы; fre – французы; bret – британцы; gre – греки из Кипра; swis – швейцарцы; posht – пуштуны; bag – багуалинцы; geor – грузины; turc – турки из Кипра; lez – лезгины; tab – табассаранцы; avr – аварцы; turk – анатолийские турки; dar – даргинцы; cham – чамалинцы; andi – андийцы.

Расположение популяций по горизонтальной оси позволяет выделить две группы (рис. 2). Первая группа соответствует кластеру, в котором объединены популяции Дагестана, Турции и Грузии. Вторая группа состоит из популяций Европы, к которым оказались близки багуалинцы и пуштуны. Небольшая по численности этническая группа багуалинцев, как и при первом анализе, сильно выбивается из общей группы дагестанских популяций, поскольку этот народ представлен в Дагестане всего несколькими горными поселениями. Вполне возможно, что отклонение частот аллелей у багуалинцев от остальных

популяций Дагестана является результатом действия генетического дрейфа. В целом, результаты анализа аутосомных локусов свидетельствуют в пользу того, что дагестанцы горных районов генетически ближе к популяциям Турции и южного Кавказа, нежели к народам Европы. Учитывая имеющиеся литературные данные по народам Кавказа, можно сделать заключение о том, что между жителями Кавказа и Передней Азии в генетическом отношении много общего, что отражается и в сходстве антропологического облика. В этом регионе преобладают различные варианты балкано-кавказской и индо-средиземноморской рас (Рогинский Я.Я., Левин М. Г., 1978).

Анализ полиморфизма Y-хромосомы в популяциях Дагестана

В результате анализа 33 диаллельных маркеров Y-хромосомы в популяциях Дагестана было выявлено 19 гаплогрупп (*C, E3b, G2, G2c, I1a, I1b, I1c, J*, J1, J2, K2, L, N*, N2, N3, O, R1a, R1b3, R2*) (табл. 4). Основную долю гаплогрупп Y-хромосомы в популяциях Дагестана составляют монофилетические линии, характерные для европеоидного населения Евразии (*G2, G2c, I1a, I1b, I1c, J*, J1, J2, R1b3*) (Underhill P.A. 2003; Jobling M.A. and Tyler-Smith C., 2003). У автохтонных групп практически отсутствуют гаплогруппы, характерные для генофонда народов Восточной Евразии. Исключением являются табассаранцы, у которых обнаружена гаплогруппа *C* с частотой 7%. У караногайцев гаплогруппированы не все 33 маркера, тем не менее, обнаруженный спектр гаплогрупп свидетельствует о наличии Y-хромосомных линий как восточно-евразийского происхождения (*N, N2, N3, C*), так и переднеазиатского (*J1* и *J2*). Обнаружение гаплогрупп, распространение которых сосредоточено в основном в восточной части Евразии, согласуется со сведениями об участии тюркских и монгольских племен в этногенезе караногайцев (Ибрагимов М.-Р.А. и др., 2002). Гаплогруппы *J1* и *J2* составляют 13% Y-хромосомного пула караногайцев, что характерно для популяций Средней Азии, антропогенез которых протекал в зоне контактов населения Передней и Восточной Азии.

Филогеография гаплогруппы R. Гаплогруппа *R* (*M207*) обнаружена во всех изученных группах без исключения. Из двух производных ветвей (*R1* и *R2*) гаплогруппа *R2* обнаружена только у одного аварца и у двух кумыков, что в объединенной выборке двух популяций составляет примерно 2%. География распространения носителей гаплогруппы *R2* ограничена, в основном, территорией Индии, Ирана и Центральной Азии (Semino O. et al., 2000; Wells

R.S. et al., 2001; Kivisild T. et al., 2003; Marjanovic D. et al, 2005; Sengupta S. et al., 2006).

Таблица 4

Распределение частот гаплогрупп Y-хромосомы в популяциях Дагестана

Гаплогруппы	Популяции									
	Аварцы	Чамалинцы	Багуалинцы	Андийцы	Лезгины	Даргинцы	Табассаранцы	Кумыки	Караногайцы	Средняя Частота ¹
N	42	27	28	49	31	68	43	76	77	-
<i>C</i>	-	-	-	-	-	-	0,07	-	0,10	0,01
<i>E3b</i>	0,07	-	-	0,02	0,06	-	-	0,03	нг	0,02
<i>G2</i>	-	-	-	0,06	0,10	0,03	-	0,11	нг	0,04
<i>G2c</i>	-	0,19	-	-	-	-	-	0,01	нг	0,02
<i>IIa</i>	-	-	-	0,02	0,03	-	-	-	нг	0,01
<i>IIb</i>	-	-	-	0,24	0,06	-	-	-	нг	0,04
<i>IIc</i>	-	-	0,07	-	-	-	-	-	нг	0,01
<i>J*</i>	-	-	-	-	-	-	-	0,01	нг	-
<i>J1</i>	0,67	0,67	0,21	0,37	0,58	0,91	0,49	0,20	0,03	0,51
<i>J2</i>	0,05	0,04	-	0,18	-	0,03	0,02	0,25	0,10	0,09
<i>K2</i>	0,05	-	-	0,02	-	-	-	0,01	нг	0,01
<i>L</i>	0,10	0,04	-	-	-	-	-	-	нг	0,01
<i>N*</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	0,09	-
<i>N2</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	0,03	-
<i>N3</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	0,03	-
<i>O</i>	-	-	-	-	-	-	-	0,01	нг	-
<i>R1a</i>	0,02	0,07	0,04	0,02	-	-	0,02	0,13	0,09	0,04
<i>R1b3</i>	0,02	-	0,68	0,06	0,16	0,03	0,40	0,20	нг	0,17
<i>R2</i>	0,02	-	-	-	-	-	-	0,03	нг	0,01

Примечание: N – объем выборки; нг – негаплогруппирован в данной выборке;

¹ – средневзвешенная частота среди автохтонных групп (т.е. кроме караногайцев)

Поскольку *R2* почти не встречается в Европе, то Дагестан в составе Кавказа, и Турция, в которой также встречается данная гаплогруппа, представляют собой северо-западную периферию распространения этой гаплогруппы из Индии (Cinnioglu S. et al., 2004; наши неопубликованные данные). Носители другой

сестринской ветви - *R1*, напротив, охватывают большую часть центральной и западной Евразии (Underhill P.A. et al. 2001; Zerjal T. et al., 2002; Kivisild T. et al., 2003; Flores C. et al., 2004). Почти во всех изученных нами популяциях с частотой от 2 до 68% обнаружена гаплогруппа *R1b3*. В Европе широкое распространение данной гаплогруппы обязано постледниковому расселению древних людей из Франко-Кантабрийского рефугиума на границе Франции и Испании (Semino O. et al., 2000; Cruciani F. et al., 2002). Недавно Cinnioglu C. с соавт. (2004) было высказано предположение о существовании еще одного независимого центра расселения гаплогруппы *R1b3* в пределах Передней Азии. Результаты исследований Cinnioglu C. с соавт. (2004) свидетельствуют о том, что гаплогруппа *R1b3* в популяциях Передней Азии, Кавказа и Балкан, по-видимому, представляет собой единый генетический пласт для этого региона, отличающийся от такового популяций западной Европы. По нашим данным, гаплогруппа *R1b3* встречается с различной частотой во всех частях Кавказа и Дагестана. Так, у трех относительно отдаленных друг от друга групп - табасаранцев, лезгин и кумыков, гаплогруппа *R1b3* встречается с частотой 39,5%, 15,1% и 18,6%, соответственно. Вероятнее всего, этот компонент связан с переднеазиатским генофондом, хотя не исключено, что в составе этой гаплогруппы будут обнаружены производные линии, характерные для популяций Европы.

Филогеография гаплогруппы G. Высокая частота гаплогруппы *G* является отличительной особенностью целого ряда кавказских народов (Nasidze I. et al., 2004; наши неопубликованные данные). У осетин, мегрелов, адыгов, черкесов и кабардинцев носители этой гаплогруппы составляют практически половину всего Y-хромосомного пула. Среди исследованных нами популяций Дагестана гаплогруппа *G* обнаружена с частотой от 3% (у даргинцев) до 19% (у чамалинцев), что значительно ниже, чем у других народов Кавказа. В объединенной выборке популяций Дагестана (за исключением караногайцев) частота этой гаплогруппы составляет 6%. Отсюда следует, что частота гаплогруппы *G* на северо-востоке Кавказа намного ниже, чем в остальной части этого региона (рис. 3). Более того, по нашим данным, гаплогруппа *G* практически не обнаружена у аварцев, багуалинцев и табасаранцев.

Низкая частота этой гаплогруппы в популяциях Дагестана, сама по себе, - интересная находка, поскольку это указывает на особенности формирования

генофонда восточных кавказских групп. В этой связи крайне важным является вопрос о происхождении гаплогруппы *G* у народов остальной части Кавказа.

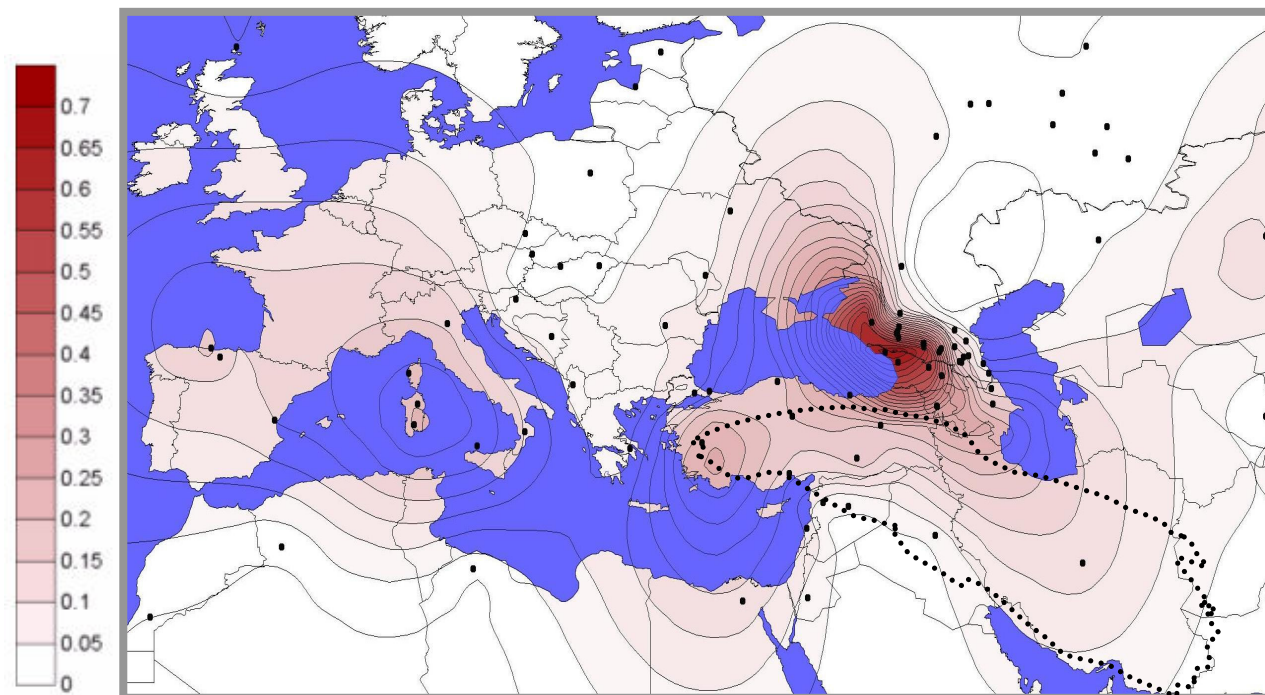


Рис. 3. Распределение частот гаплогруппы *G* Y-хромосомы в популяциях мира Черными кружками отмечены географические координаты выборок, взятых для составления карты. Пунктирной линией ограничена область, где обнаружены 4 производных ветви гаплогруппы *G* (*G1*, *G2*, *G3*, *G5*) и одна парагруппа *G** (Cinnioglu C. et al., 2004; Regueiro M. et al., 2005 и Sengupta S. et al., 2006).

Согласно недавним исследованиям Cinnioglu C. с соавт. (2004), Regueiro M. с соавт. (2005) и Sengupta S. с соавт. (2006), все известные на сегодняшний день производные ветви гаплогруппы *G* (*G1*, *G2*, *G3*, *G5*, *G**) обнаружены на современной территории Пакистана, Ирана и Турции. Частота гаплогруппы *G* в Иране, Пакистане и Турции составляет 15%, 6% и 11%, соответственно. Указанный регион, предположительно, является центром происхождения гаплогруппы *G*. Согласно нашим исследованиям, гаплогруппа *G* на Кавказе представлена двумя ветвями первого порядка - *G2* и *G1*. На основе предоставленных нам Nasidze I. данных по микросателлитным гаплотипам внутри гаплогруппы *G* в популяциях Кавказа рассчитан показатель микросателлитной изменчивости *V* (дисперсия среднего числа повторов). Значение дисперсии *V* по семи локусам у Кавказских групп ($V=0,64$) оказалось выше, чем у анатолийских турков ($V=0,41$) $F(0,64/0,41)=1,56$ ($p \ll 0,05$).

Принимая во внимание время генерации микросателлитной изменчивости внутри гаплогруппы *G*, рассчитанное в выборке анатолийских турков равно примерно 14,3 тыс. лет (Cinnioglu C. et al., 2004), можно предположить, что северо-западный Кавказ довольно рано оказался на пути расселения носителей гаплогруппы *G*. Поскольку доля микросателлитной изменчивости в исходной популяции, заселявшей Кавказ, остается неизвестной, то вышесказанное является только предположением. Для установления филогенетических отношений гаплотипов, обнаруживаемых в популяциях Кавказа и Передней Азии, нами из литературных источников собраны данные о STR гаплотипах внутри гаплогруппы *G* и построена медианная сеть (рис. 4) (Behar D.M. et al., 2004; Cinnioglu C. et al., 2004; Nasidze I. et al., 2004). Несмотря на то, что Малая Азия и Кавказ непосредственно соседствуют географически, между выборками популяций Кавказа и Малой Азии практически отсутствуют общие микросателлитные гаплотипы. При этом следует заметить, что 5 из 25 гаплотипов в выборке евреев Ашкенази также обнаружены у анатолийских турков.

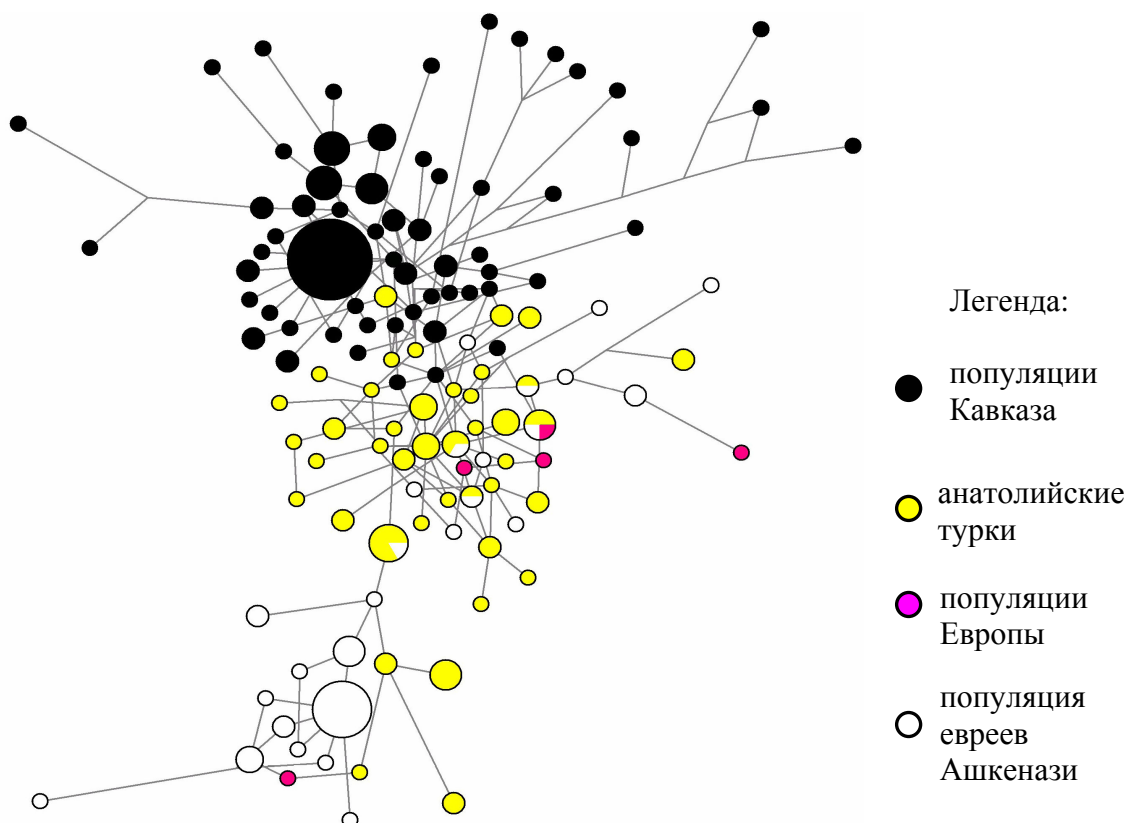


Рис. 4. Медианная сеть, отражающая филогенетические взаимоотношения между гаплотипами внутри гаплогруппы *G* Y-хромосомы.

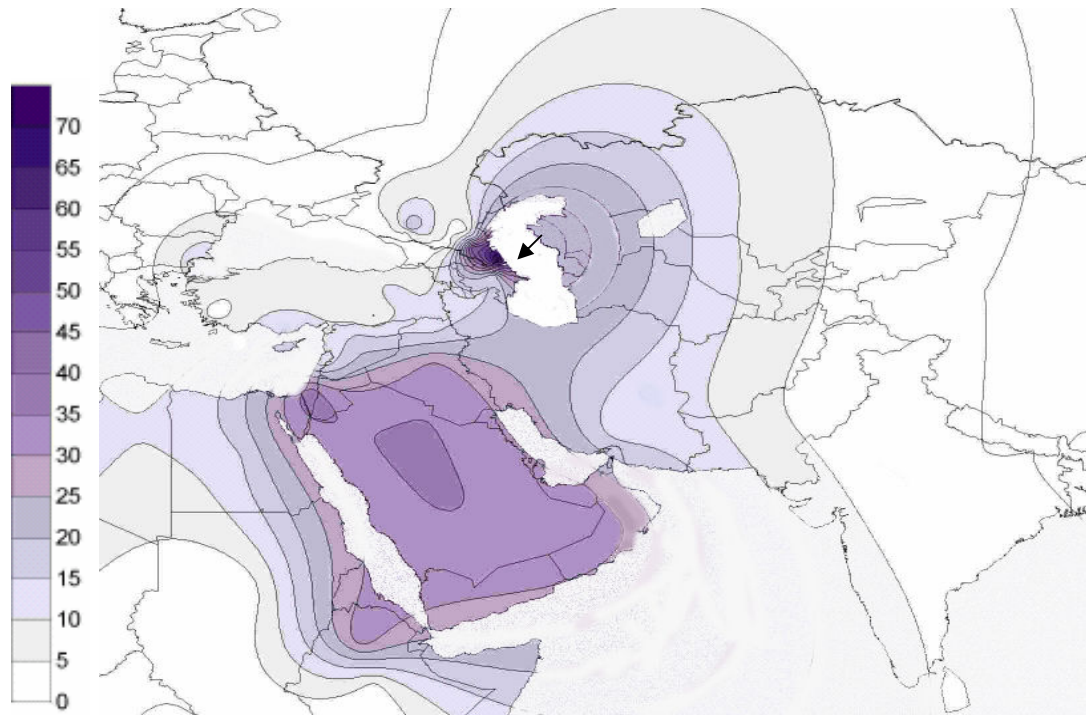
Таким образом, можно заключить, что обнаруженное в популяциях Кавказа разнообразие гаплотипов встречается, в основном, только в этом

регионе. Вполне возможно, что генерация гаплотипического разнообразия внутри гаплогруппы *G* произошла локально, однако для полной уверенности в правильности этого предположения не хватает сравнительного материала из других популяций Передней Азии (Ирана, Ирака и Аравийского полуострова). Нами было показано, что в популяциях Дагестана (народов северо-востока Кавказа) гаплогруппа *G* имеет сравнительно низкую частоту, а в некоторых популяциях (аварцев, багуалинцев, табассаранцев) не обнаружена.

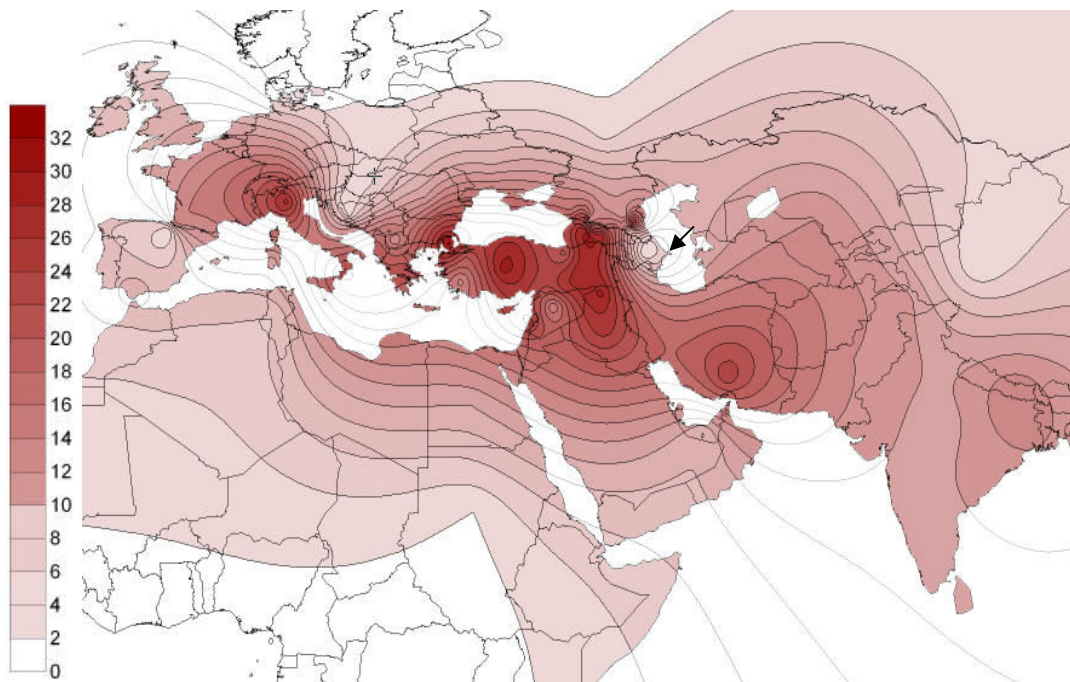
Филогеография гаплогруппы *J*. Гаплогруппа *J*, по нашим оценкам, составляет основную долю (60%) Y-хромосомного пула популяций Дагестана. Данная гаплогруппа в популяциях Дагестана, в основном, представлена производной ветвью *J1* (51%). В отдельных выборках частота гаплогруппы *J1* варьирует от 21% (у багуалинцев) до 91% (у даргинцев).

Вторая ветвь *J2* составляет всего 9% линий всей выборки популяций Дагестана. Процентное соотношение гаплогрупп *J2* и *J1* у дагестанцев существенно отличается от такового в других популяциях Кавказа (наши неопубликованные данные). У большинства популяций Кавказа преобладает ветвь *J2* (до 28% у мегрелов), при этом частота гаплогруппы *J1* не превышает 9% (от 2% у абхазов до 9% у кабардинцев) (наши неопубликованные данные).

В качестве центра происхождения и расселения двух ветвей рассматривается территория Передней Азии и Ближнего Востока, где отмечено самое высокое микросателлитное разнообразие внутри гаплогруппы *J* (Semino O. et al., 2004). Существует гипотеза, согласно которой распространение гаплогруппы *J* из Ближнего Востока и Передней Азии по Евразии связано с ростом численности народонаселения этой территории в результате развития земледелия (Semino O. et al., 2000, 2004). В рамках этой гипотезы, ветвь *J1* появилась позже, чем *J2*, предположительно, на востоке Передней Азии (Ирак и Иран) и ее распространение связано в большей степени с древними племенами - предками современных арабов (Nebel A. et al., 2001; Cruciani F. et al., 2002; Semino O. et al., 2002, Al-Zahery N. et al., 2003). На рис. 5А видно, что основным ареалом расселения носителей *J1* доходит до берегов Каспия и максимум частоты наблюдается в популяциях Дагестана. По всей видимости, носители гаплогруппы *J1* на территорию Дагестана проникали с юга, т.е. с территории Ирана и Ирака.



А



Б

Рис. 5. Географическое распределение частот гаплогрупп *J1* (А) и *J2* (Б).

Что касается происхождения земледелия в Дагестане и возможного времени появления носителей гаплогруппы *J1*, следует подчеркнуть, что эти события вполне могли произойти независимо друг от друга. По подсчетам Semino O. (2004), время генерации STR разнообразия внутри гаплогруппы *J1* во всей Западной Евразии и на севере Африки составляет примерно $24,1 \pm 9,4$ тыс. лет.

Иными словами, носители мутации *M267 (J1)* в Передней Азии присутствовали задолго до зарождения земледелия, поэтому не исключено, что носители этой гаплогруппы пришли на территорию современного Дагестана до того, как местные племена начали возделывать злаки.

При сравнении распределения частот гаплогрупп Y-хромосомы в популяциях Северного Кавказа отмечается резкое изменение частот гаплогрупп *G*, *J1* и *J2* с запада на восток, что согласуется с подразделением Северокавказских языков на Восточно-Кавказскую и Адыго-Абхазскую (Западно-Кавказскую) ветви (Дьяконов И.М. и Старостин С.А., 1988).

Филогеография гаплогрупп *I1a*, *I1b*, *I1c*. У лезгин, проживающих на юге Дагестана, а также у двух горных изолятов андо-дидойской группы (багуалинцев и андийцев), проживающих на северо-западе горной части Дагестана, обнаружены гаплогруппы *I1a*, *I1b* и *I1c*. Суммарная частота этих трех гаплогрупп в популяциях багуалинцев, андийцев и лезгин составила 7%, 26% и 9%, соответственно. Обнаружение данных гаплогрупп позволяет судить о генетическом вкладе популяций Европы в генофонд Дагестана, поскольку гаплогруппа *I* не встречается, кроме Европы (Rootsi S. et al., 2004). Распространение носителей гаплогрупп *I1a*, *I1b* и *I1c*, предположительно, происходило из трех ледниковых рефугиумов на территории Европы (Франко-Кантабрийский рефугиум, рефугиум на северо-западе Балкан и стоянки древнего человека на юге современной Украины).

Филогеография гаплогруппы *E3b*. Обнаруженная, хотя и с низкой частотой (от 2% у андийцев до 7% у аварцев), в популяциях Дагестана гаплогруппа *E3b* ведет свое происхождение от древних популяций Африки (время генерации микросателлитного разнообразия внутри гаплогруппы оценивается в 25,6 тыс. лет (95%, CI 24.3-27.4 тыс. лет) (Cruciani F. et al., 2004). Распространение этой гаплогруппы шло, в основном, по Ближнему Востоку и южным регионам Европы, как результат нескольких независимых миграционных событий из различных областей Африки (Cruciani F. et al., 2004; Semino O. et al., 2004). В настоящее время в Передней Азии эта гаплогруппа, вместе с другими характерными для этого региона линиями (*J2*, *J1*, *G*, *R1b3*), составляет основу Y-хромосомного пула местных народов.

Основное внимание в данной работе уделено филогеографии гаплогрупп, обнаруженных в популяциях горных и предгорных районов Дагестана, т.е. этническим группам автохтонного происхождения.

Подводя итог анализу Y-хромосомного разнообразия в популяциях Дагестана, можно сделать заключение: гаплогруппы, составляющие основу Y-хромосомного пула коренных народов Дагестана, характерны для генофонда населения Передней Азии, что согласуется с мнением историков, антропологов и лингвистов, связывающих происхождение дагестанцев с древним населением Передней Азии. Известные отечественные лингвисты Дьяконов И.М. и Старостин С.А. считают доказанным родство древних хуррито-урартских языков Северной Месопотамии с Восточно-Кавказскими языками Дагестана (Дьяконов И.М. и Старостин С.А., 1988). Указывая на доминирующую роль Переднеазиатского компонента, антропологи не раз высказывали предположение о том, что в становлении антропологического облика дагестанцев (кавказионского типа) немалую роль сыграли и популяции Восточной Европы (скифы, савроматские племена). В этом отношении наши данные, в целом, не противоречат предположениям антропологов. Полученные результаты свидетельствуют о генетическом вкладе северных соседей - популяций Европы, что выражается в наличии гаплогрупп Y-хромосомы *I1a*, *I1b* и *I1c*. Поскольку генетические контакты между популяциями не ограничиваются обменом только одной определенной линией, не исключено, что некоторая доля производных ветвей гаплогрупп *R1b3* и *R1a1* привнесена популяциями Европы. Не вполне ясным пока остается филогеография гаплогрупп *K2*, *L* и *R2*. Известно лишь то, что они, в основном, встречаются в популяциях Индии и Пакистана, т.е. в Южной Азии (Kivisild T. et al., 2003; Sengupta S. et al., 2006).

Вполне возможно, что те гаплогруппы, географический центр происхождения которых приписывается населению Передней Азии, с самого начала были частью генофонда древних популяций Северного Кавказа. В этом отношении правильнее будет говорить не о вкладе популяций Передней Азии, а о существовании в прошлом единого генетического континуума, объединяющего все древнее население Кавказа и Передней Азии. Проведенное исследование является очередным шагом на пути изучения прошлой генетической истории народов Дагестана, которая еще далека от своего завершения.

ВЫВОДЫ

1. По данным о распределении частот 12 Alu инсерций выявлена генетическая гетерогенность равнинных жителей (кумыков, караногайцев) и малочисленных

горных изолятов Дагестана (андийцев, чамалинцев, багуалинцев). Табассаранцы, лезгины, аварцы и даргинцы оказались генетически гомогенными.

2. Установлено, что показатель генетической дифференциации G_{st} по частотам 12 Alu инсерций в популяциях Дагестана составляет 4%, что значительно выше, чем в популяциях Европы ($G_{st}=2\%$). Высокий показатель G_{st} в Дагестане обусловлен дифференциацией равнинных и горных жителей Дагестана.

3. Показано, что распределение частот Alu инсерций в популяциях горной и предгорной частей Дагестана соответствует таковому в популяциях Передней Азии.

4. По данным о распределении частот гаплогрупп Y-хромосомы, популяции Дагестана и популяции Передней Азии представляют собой единый генетический континуум, характеризующийся высокой частотой гаплогруппы J.

5. В популяциях багуалинцев, андийцев и лезгин обнаружены гаплогруппы *I1a*, *I1b* и *I1c*, суммарная частота которых составляет 7%, 26% и 9%, соответственно. Наличие данных гаплогрупп свидетельствует о генетических последствиях контактов коренных народов Дагестана с популяциями Европы.

6. Популяции Дагестана характеризуются низкими частотами гаплогрупп J2 и G и высокой частотой гаплогруппы J1, что обособляет Дагестан от других регионов Северного Кавказа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Юнусбаев Б.Б., Кутуев И.А., Хусаинова Р.И., Гусейнов Г.Г., Виллемс Р., Хуснутдинова Э.К. Анализ материнских и отцовских линий у народов Дагестана // Сборник тезисов «Генетика в XXI веке: современное состояние и перспективы развития», III Съезд Вавиловское общество генетиков и селекционеров. Москва, 2004. - С. 139.
2. Кутуев И.А., Хусаинова Р.И., Бермишева М. А., Юнусбаев Б.Б., Валиев Р. Р., Гусейнов Г.Г., Виллемс Р., Хуснутдинова Э.К. Популяции Северного Кавказа: анализ материнских и отцовских линий. // Сборник тезисов «Генетика в XXI веке: современное состояние и перспективы развития», III Съезд Вавиловское общество генетиков и селекционеров. Москва, 2004. - С. 130.

3. **Юнусбаев Б.Б.**, Кутуев И.А., Хусаинова Р.И., Виллемс Р., Хуснутдинова Э.К. Филогеография линий Y хромосом народов Дагестана // VIII Всероссийский популяционный семинар “Популяции в пространстве и времени”, Ниж. Новгород, 2005. – С. 203.
4. **Юнусбаев Б.Б.**, Кутуев И.А., Хусаинова Р.И., Гаджиев Г.Г., Хуснутдинова Э.К. Изменчивость ALU-инсерционного полиморфизма в горных изолятах Дагестана // Материалы V съезда Российского общества медицинских генетиков (Часть III), Уфа, 2005. - Медицинская генетика. - 2005. - №6. – С. 293.
5. **Yunusbaev B.**, Kutuev I., Khusainova R., Reidla M., Rootsi S., Metspalu E., Kivisild T, Villems R., Khusnutdinova E. Population structure of Dagestan mountain isolates based on Alu insertion and Y chromosome data // European Human Genetics Conference, Prague, 2005. – P. 356.
6. Kutuev I., Khusainova R., Bermisheva M., **Yunusbaev B.**, Reidla M., Rootsi S., Metspalu E., Kivisild T., Villems R., Khusnutdinova E. Phylogeographic analysis of mtDNA and Y chromosome lineages in Caucasus populations // European Human Genetics Conference. Prague, 2005. - P. 80.
7. Хуснутдинова Э.К., Кутуев И.А., Хусаинова Р.И., **Юнусбаев Б.Б.**, Юсупов Р.М., Виллемс Р. Этногеномика и филогенетические взаимоотношения народов Евразии // Вестник ВОГиС. – 2006. – Том. 10. - № 1. – С. 24-40.
8. **Yunusbayev B.B.**, Kutuev I.A., Khusainova R.I., Guseinov G.G., Khusnutdinova E.K. Genetic structure of Dagestan populations: a study of 11 ALU-insertion polymorphisms // Human Biology. – 2006. – Vol. 78. - № 4. – P. 465-476.
9. Kutuev I., Khusainova R., Karunas A., **Yunusbayev B.**, Fedorova S., Lebedev Yu., Hunsmann G., Khusnutdinova E. From east to west: patterns of genetic diversity of populations living in four Eurasian regions // Human Heredity. – 2006. – Vol. 61. – P. 1–9.

Юнусбаев Баязит Булатович

**Популяционно-генетическое исследование народов Дагестана по данным о
полиморфизме Y-хромосомы и Alu-инсерций**

Специальность 03.00.15 – «Генетика»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Подписано в печать 27.11.2006 г. Бумага офсетная.

Отпечатано на ризографе. Формат 60x84 1/16. Усл.-печ. л. 1,0. Уч.-изд. л. 1,7

Тираж 100 экз. Заказ № 313. г. Уфа, ул. Карла Маркса 12/4

“Печатный домъ” ИП Верко тел. 727-600, 729-123