

# Структура генофонда Европы в зеркале митохондриальной ДНК. Географическая и лингвистическая структурированность.

[Олег Балановский](#)

Фрагмент из книги «Генофонд Европы»

**Продолжаем публиковать фрагмент из книги О.П.Балановского «Генофонд Европы», посвященный митохондриальной ДНК. В нем разбирается географическая и лингвистическая структурированность генофонда Европы, а также гаплотипическое разнообразие по мтДНК и эколого-генетический мониторинг.**

## 3.3. Географическая и лингвистическая структурированность — тенденции

Вопрос о том, что больше определяет сходство генофондов – географическое соседство или лингвистическое родство популяций – имеет давнюю историю в популяционной генетике. Это старый вопрос, и чтобы ответить на него на новом витке развития генетики, уже недостаточно анализировать графики генетических взаимоотношений. Тут требуются другие методы анализа, позволяющие по формальным статистическим критериям сравнить значимость этих двух факторов.

Классическим и математически строгим методом ответа на этот вопрос является тест Мантеля, оценивающий тесноту статистической связи между матрицами сходства популяций по разным системам признаков. Для применения этого теста были сначала получены матрицы, оценивающие сходство каждой пары популяций по трем признакам: генетическим, лингвистическим и географическим.

**Генетическая матрица** представляла собой обычную матрицу генетических расстояний между всеми изученными народами.

**Лингвистическая матрица** расстояний представляла собой инвертированную матрицу лингвистического сходства между языками, на которых говорят эти народы. Матрица генетического сходства между индоевропейскими народами Европы была получена в ходе многолетних исследований московской школы глоттохронологии (проект «Вавилонская башня», [www.staring.rinet.ru](http://www.staring.rinet.ru)) и любезно предоставлена член-корр. РАН А.В. Дыбо. Поскольку расстояния между языками, относящимися к разным лингвистическим семьям, трудно оценить количественно, в анализ были включены только популяции индоевропейской языковой семьи. Впрочем, к этой семье относится подавляющее большинство народов Европы. Для сопоставимости генетических и лингвистических данных, при расчете генетических расстояний популяции были объединены в соответствии с их языком, выделяемым лингвистами. Хотя в большинстве случаев это выделение совпадает с обычными представлениями генетиков о народах Европы, имеется и несколько различий. Так, популяции южной Франции были проанализированы отдельно от большинства французских популяций и сопоставлены провансальскому языку, популяции Уэльса и Корнуолла сопоставлены, соответственно, с валлийским и корнским языками, и ряд других подобных примеров.

**Географическая матрица** представляла собой географические расстояния (в километрах) между центрами этнических ареалов. Для большей сопоставимости с генетической матрицей географические координаты этих центров получены усреднением географических координат изученных популяций, относящихся к данному народу (языку).

Эти три матрицы послужили входной информацией для теста Мантеля, результаты которого представлены в табл. 3.1. В верхних двух строках таблицы показаны «прямые» оценки тесноты связи генетической матрицы с двумя остальными матрицами. Оказалось, что генетическая матрица примерно в равной степени и достоверно связана и с лингвистической (коэффициент корреляции  $r=0.31$ ), и с географической ( $r=0.37$ ). Однако достаточно взглянуть на лингвистическую карту Европы, чтобы убедиться, что лингвистика и сама связана с географией (теснота этой связи в нашем анализе составила  $r=0.39$ ). Поэтому в двух нижних строках таблицы 3.1 теснота той же связи двух факторов оценена при исключении влияния третьего фактора (технически для такого исключения применяется коэффициент частной корреляции.) При этом все связи стали слабее, не достигая уровня достоверности, но опять можно отметить, что уровень связи генетики с лингвистикой лишь

немногим уступает уровню ее связи с географией.

**Таблица 3.1. Роль географического соседства и лингвистического родства в структурировании митохондриального генофонда Европы (тест Мантеля).**

<b>Матрицы расстояний</b>	<b>Коэффициент корреляции</b>
Генетика и лингвистика*	<b>0.31</b>
Генетика и география*	<b>0.37</b>
Генетика и лингвистика (без влияния географии)**	<b>0.19</b>
Генетика и география (без влияния лингвистики)**	<b>0.29</b>

Обозначения: \*коэффициент парной корреляции; \*\*частной корреляции. Указаны корреляции между матрицами генетических, лингвистических и географических расстояний.

Таким образом, все три параметра (генофонд, язык, география) оказываются столь тесно переплетены друг с другом, что не удается выявить лидирующую связку между членами этой триады. Однако можно констатировать, что при формальном статистическом анализе роль лингвистического фактора в структурировании генофонда Европы оказывается почти столь же значимой, что и роль географического фактора.

### **РАЗНООБРАЗИЕ ГЕНОФОНДОВ ЛИНГВИСТИЧЕСКИХ ГРУПП ЕВРОПЫ.**

Как и в разделе 2.1. по изменчивости Y-хромосомы, кроме анализа скоррелированности генетических и лингвистических расстояний, был проведен и анализ генетического разнообразия лингвистических групп Европы (табл. 3.2). При этом оценивались не различия между генофондами лингвистических групп, а различия между популяциями в пределах одной группы, то есть генетическая гетерогенность каждой группы. Оказалось, что митохондриальные генофонды всех групп индоевропейской семьи характеризуются умеренной гетерогенностью (от 0.1 до 0.4), тогда как гетерогенность финно-угорской группы уральской языковой семьи в два раза выше. Это согласуется с обособленностью их генофонда и дисперсным расположением финно-угорских популяций при многомерном шкалировании (рис. 3.3 А).

**Таблица 3.2. Гетерогенность генофондов лингвистических групп Европы по мтДНК.**

<b>Лингвистическая группа</b>	<b>Число популяций</b>	<b>Средние генетические расстояния</b>	<b>Расстояния после коррекции*</b>	<b>Исключенные обособленные популяции</b>
<b>Германская</b>	14	<b>0.013</b>	0.013	-
<b>Кельтская</b>	7	<b>0.039</b>	0.039	-
<b>Славянская</b>	27	<b>0.042</b>	0.034	Хорваты о-ва Крк, белорусы Бобруйска
<b>Романская</b>	27	<b>0.048</b>	0.044	Кантабрия
<b>Тюркская</b>	5	<b>0.240</b>	0.240	-
<b>Финно-угорская</b>	9	<b>0.420</b>	0.070	Саамы, удмурты

\*В некоторых случаях одна-две генетически обособленные популяции (например, островные популяции хорватов) за счет больших генетических расстояний до остальных популяций завышали уровень гетерогенности всей группы. Поэтому была проведена коррекция: исключение из расчета тех популяций, среднее расстояние до которых более чем в два раза превосходит аналогичный показатель для остальных популяций.

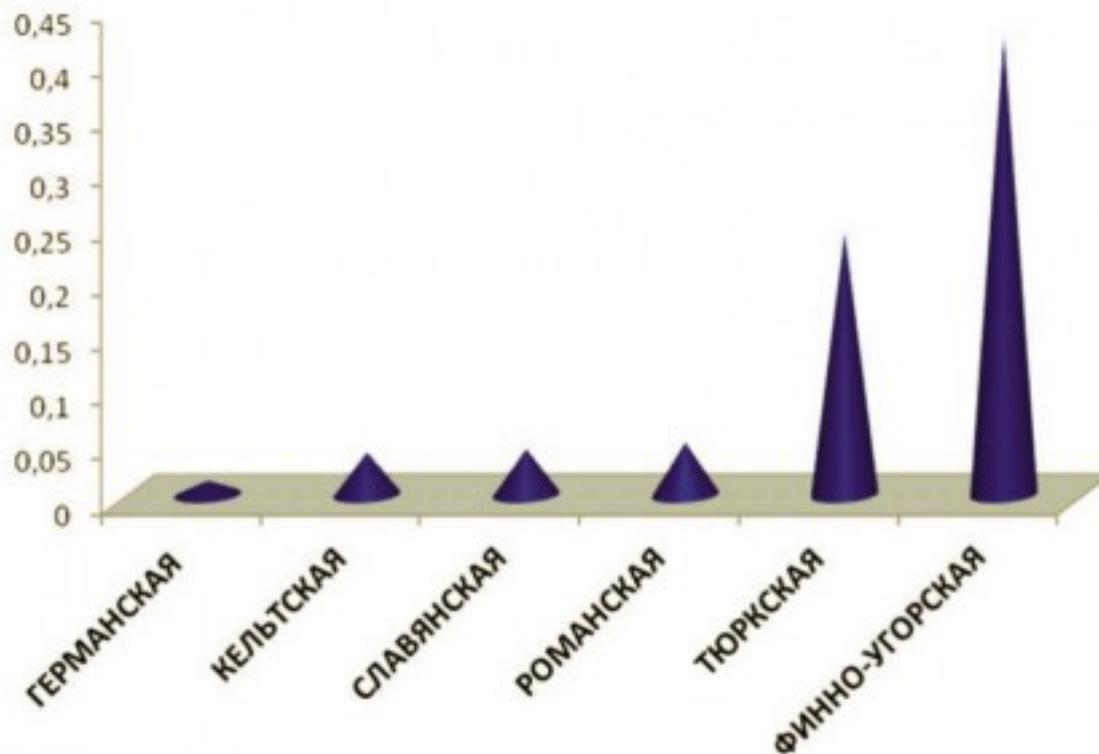


Рис. 3.5. Сравнение лингвистических групп Европы по гетерогенности их митохондриального генофонда. Показаны значения из таблицы 3.2.

Второе место по уровню гетерогенности (межпопуляционного разнообразия) занимает тюркская группа (табл. 3.2, рис. 3.5). Это легко понять, учитывая предполагаемую для многих из них (турки, чуваша и др.) смену автохтонного языка на тюркский без значительных изменений генофонда.

### **ФИННО-УГОРСКИЕ ГЕНОФОНДЫ: ВЫСОКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ МЕЖДУ ПОПУЛЯЦИЯМИ И НИЗКОЕ – ВНУТРИ ПОПУЛЯЦИЙ.**

При анализе генетических взаимоотношений популяций Европы мы выявили обособленность финно-угорских и родственных им популяций Восточной Европы. Анализ генетической гетерогенности разных лингвистических групп Европы только что тоже указал нам на особенность финно-угорских групп. В следующем разделе мы увидим, что и по показателю внутривнутрипопуляционного (гаплотипического) разнообразия финно-угорские народы своеобразны: среди двух обнаруженных в Европе зон сниженного гаплотипического разнообразия (рис. 1.20) «пиренейская зона» является второстепенной, а основной и по территории, и по масштабу снижения является зона сниженного разнообразия на северо-востоке Европы (рис. 1.20, рис. 3.6), в которую входят главным образом финно-угорские народы.

Таким образом, сниженное внутривнутрипопуляционное разнообразие (рис. 3.6) сочетается у финно-угорских популяций с повышенным межпопуляционным разнообразием (рис. 3.5). Обе эти черты (сниженное внутривнутрипопуляционное разнообразие и повышенное межпопуляционное) являются двумя сторонами одной медали: дрейфа генов. Действительно, хорошо известный в популяционной генетике «эффект Валунда» как раз объясняет снижение внутривнутрипопуляционного разнообразия в подразделенной популяции. При этом, чем выше степень подразделенности, тем больше и межпопуляционные различия. Можно полагать, что у финно-угорских народов северо-востока Европы сниженный (в силу эколого-демографических причин) эффективный размер популяций и повышенная (по сравнению с другими европейскими народами) изоляция популяций друг от друга и сформировала обе особенности, выделяющие финно-угорский генофонд среди всех европейских генофондов: большие различия между популяциями и сниженное гаплотипическое разнообразие внутри них. Эта закономерность, таким образом, скорее географическая, чем лингвистическая: она была бы характерна для населения северо-восточных областей Европы, на каком бы языке они ни говорили, но так сложилось, что в этом ареале исторически были распространены преимущественно финно-угорские языки.

### 3.4. Гаплотипическое разнообразие и эколого-генетический мониторинг

#### ГАПЛОТИПИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ

-

#### ГАПЛОГРУППЫ И ГАПЛОТИПЫ мтДНК.

В предыдущем разделе была выявлена структурированность европейского митохондриального генофонда в соответствии с лингвистическим фактором. Не менее важной (и более легко выявляемой) является упорядоченность географическая (что следует и из табл. 3.1). Поскольку география гаплогрупп мтДНК в Европе (по крайней мере, на обычном уровне филогенетического разрешения) оказывается малоинформативной, то географическая изменчивость митохондриального генофонда изучена не на уровне гаплогрупп, а на уровне отдельных гаплотипов мтДНК. Конечно, рассмотрение географии каждого из нескольких тысяч гаплотипов не было бы разумным. В главе 6 рассматриваются географически скоррелированные группы гаплотипов, а здесь рассмотрим географию обобщающего показателя, суммирующего изменчивость всех гаплотипов мтДНК – гаплотипического разнообразия мтДНК [Балановский и др., 2011].

Для расчета величины гаплотипического разнообразия использована информация нашей базы данных «MURKA» о встречаемости каждого обнаруженного гаплотипа мтДНК в популяциях Восточной Европы и смежных территорий. Значительная часть этой информации представляет собой наши неопубликованные данные, поэтому рассчитанные уровни гаплотипического разнообразия опубликованы в работе [Балановский и др., 2011]. Информация по другим популяциям, показанным на карте, введена в базу данных из опубликованных работ других авторов.

#### РАСЧЕТ ГАПЛОТИПИЧЕСКОГО РАЗНООБРАЗИЯ.

Простейшей характеристикой митохондриального генофонда является частота в популяции той или иной гаплогруппы (или гаплотипа) мтДНК. Вторым показателем является гаплотипическое разнообразие, рассчитываемое как дополнение до единицы суммы квадратов частот всех гаплотипов, встреченных в популяции. Если в популяции обнаружен только один гаплотип (т.е. все обследованные члены популяции одинаковы по гаплотипу мтДНК) — показатель гаплотипического разнообразия равен нулю; если все обследованные различаются по мтДНК (ни один из гаплотипов не встречен дважды) — показатель гаплотипического разнообразия составляет единицу. Можно видеть, что расчет гаплотипического разнообразия идентичен расчету ожидаемой гетерозиготности для аутосомных маркеров: сумма квадратов частот соответствует суммарной частоте гомозигот, а дополнение частоты гомозигот до единицы является частотой гетерозигот, то есть гетерозиготностью популяции. Конечно, термин «гетерозиготность» применим лишь к диплоидным генетическим системам, тогда как митохондриальная ДНК гаплоидна. Поэтому можно считать, что гаплотипическое разнообразие для гаплоидных систем является аналогом гетерозиготности.

#### КАРТА ГАПЛОТИПИЧЕСКОГО РАЗНООБРАЗИЯ.

Рассчитанные показатели гаплотипического разнообразия были картографированы. Созданная карта представлена на рис. 3.6.

Карта показывает закономерное убывание уровня разнообразия к северу: от 0.99 у южных популяций Причерноморья до 0.95 в северных областях Восточной Европы и ниже 0.9 у саамов на берегах Северного Ледовитого океана. Такая отрицательная корреляция с географической широтой местности нередко обнаруживается для отдельных генов, но впервые показана для разнообразия гаплотипов.

Для популяционной генетики сниженное внутрипопуляционное разнообразие является индикатором действия дрейфа генов, особенно сильного в небольших по размеру и значительно изолированных популяциях севера Восточной Европы. Такое объяснение является классическим и, по всей видимости, верным. Но можно сделать следующий шаг и задаться вопросом: а почему население северных областей существует в форме популяций небольшой численности? И почему интенсивность миграций между ними слабее, чем на юге?



Рис. 3.6. Карта гаплотипического разнообразия мтДНК в Восточной Европе.

### ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ТРАКТОВКА.

Возможный ответ на этот вопрос лежит в эколого-географических условиях обитания популяции. Если южные области представляют высокопродуктивную среду обитания для популяций человека (черноземная полоса), то более северные области относятся к лесной зоне, уже не столь благоприятной для сельского хозяйства, а значит, способной снабжать продуктами питания меньшую по численности популяцию. Еще далее к северу, в полосе лесотундры и тундры, может существовать только малочисленное население. А с учетом больших пространств эти популяции оказываются изолированными друг от друга самим географическим расстоянием, а также зачастую и меньшей «проходимостью» территории. Все эти факторы имели большое значение в прошлые столетия и тысячелетия, когда и происходило формирование генофондов севера Восточной Европы. Но даже и сейчас сравнение, например, густоты и качества дорожной сети северных и южных областей Европейской России делает понятным сохранение большей изолированности друг от друга именно северных популяций.

Эти общие рассуждения находят четкое подтверждение в прямых генетико-демографических данных. Так, проведенное исследование индексов эндогамии одной из южных областей (Белгородской) показало небольшие изменения параметров миграций, вызванные административным переподчинением районов [Чурносов и др., 2008] и в целом выявило небольшой

уровень различий между генофондами разных районов Белгородской области. В то же время имеющиеся генетические данные по северным русским популяциям (Архангельской области) показывают их существенные генетические различия [Balanovsky et al., 2008; Балановская и др., 2011]. Большая генетическая дифференциация северных, чем южных русских показана и прямым расчетом (табл. 2.7.), и эту закономерность можно распространить и на популяции других народов.

Другим аргументом, подтверждающим правомочность эколого-географической трактовки факта убывания гаплотипического разнообразия к северу, является его сходство с картой плотности населения (карту плотности населения [можно найти, например, здесь](#)). Оба показателя (и плотность населения, и гаплотипическое разнообразие) принимают максимальные значения в южных, промежуточные – в центральных, и минимальные – в северных областях Восточной Европы.

Таким образом, вырисовывается единая и закономерная картина взаимосвязанных изменений от юга к северу сразу нескольких параметров: географической широты (возрастает), продуктивности среды (убывает), плотности населения (убывает), изоляции субпопуляций (возрастает), эффективного размера популяции (убывает), дрейфа генов (возрастает), гаплотипического разнообразия мтДНК (убывает). Эти параметры перечислены в порядке предполагаемой причинно-следственной цепи.

## **В МАСШТАБЕ ЕВРОПЫ**

Карта гаплотипического разнообразия была построена также и в масштабе всей Европы, а не только Восточной (эта карта приводилась на рис. 20 в качестве примера для сравнения возможностей картографических пакетов GGMAG и GeneGeo). В масштабе Европы выявляется и вторая область сниженного разнообразия – Пиренейский полуостров, главным образом у басков. Это также согласуется с предложенной экологической трактовкой. Хотя корреляция с широтной зональностью в этой области карты не прослеживается, но очевидна связь с высотной зональностью: снижение гаплотипического разнообразия в Пиренеях.

## **ЭКОЛОГО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ**

### **ТЕОРИИ**

Предложенное «экологическое» объяснение изменчивости гаплотипического разнообразия в Европе позволяет несколько отклониться от центральной темы книги и рассуждать о роли экологических факторов в структуре генофонда человека – и вообще о возможностях отслеживания изменений в генофонде (мониторинге генофонда). Это позволит нам оглянуться на важный этап развития отечественной популяционной генетики в 70<sup>е</sup> и 80<sup>е</sup> годы. Сравнивая с нынешними работами, нельзя не заметить, что современный этап отличается стремительным ростом объема экспериментальных данных — важных, но частных результатов. Работам же Ю.П. Алтухова, Ю.Г. Рычкова и других видных популяционных генетиков того периода была свойственна любовь к обобщениям, поиску закономерностей. Создаваемые в результате концепции были мостом между теоретическими конструкциями и практическими исследованиями разнообразия генофондов.

Одним из таких обобщений, активно развиваемых Ю.П. Алтуховым, было представление об уровне гетерозиготности как об интегральном показателе, связанном и с продолжительностью жизни индивида [Алтухов, 1996, 1999], и с состоянием генофонда популяции: «Как убывь гетерозиготности, так и ее чрезмерное нарастание одинаково неблагоприятны для нормального функционирования популяции» [Динамика популяционных генофондов, 2004]. При этом исторически сформировавшееся соотношение гетерозиготности (внутрипопуляционной изменчивости) и межпопуляционной изменчивости рассматривалось им как важнейшая видоспецифичная «константа». Отклонение от нее в любую сторону свидетельствует о «неблагополучном» состоянии генофонда [Динамика популяционных генофондов, 2004]. В этом его работы теснейшим образом [Алтухов, Рычков, 1970] перекрываются с работами другого классика отечественной популяционной генетики – профессора Ю.Г. Рычкова и его школы, в особенности с их исследованиями распределения межпопуляционной изменчивости [Рычков, Яшук, 1980; Балановская, Рычков, 1990 а, б] и с работами в области эколого-генетического мониторинга [Рычков, Балановская, 1996].

Отдавая дань памяти этим ведущим ученым, а также желая хотя бы отчасти вернуть отечественной популяционной генетике ее теоретическую составляющую, рассмотрим представленные выше новые данные об изменчивости митохондриальной ДНК, пользуясь концепциями Ю.П. Алтухова, Ю.Г. Рычкова и их коллег о важнейшей роли гетерозиготности и о подходах к эколого-генетическому мониторингу. Для этого проанализируем связь географической изменчивости гаплотипического разнообразия (аналог гетерозиготности для митохондриальной ДНК) как с экологическими параметрами, так и с отягощенностью населения наследственной патологией (генетическим грузом).

## ГЕН ИЛИ ГЕНОФОНД?

Понятие эколого-генетического мониторинга [Алтухов, 1995; Рычков, Балановская, 1996] основывается на представлении о генофонде как о «жизненном ресурсе» популяции, то есть о совокупности наследственности (определяющей ее облик) и изменчивости (задающей пределы ее пластичности, необходимой для адаптации к меняющимся условиям). Такое представление о генофонде восходит к родоначальнику геногеографии А.С. Серебровскому и получило дальнейшее развитие в работах отечественной геногеографической школы, возглавлявшейся Ю.Г. Рычковым. Похожие работы ведутся и в мировой науке: достаточно напомнить о бурно развивающейся сейчас фармакогенетике, обнаруживающей различия популяций в их реакции на лекарства. В более общем плане такие исследования являются областью экологической генетики [Спицын, 2008], изучающей те механизмы адаптации популяций к конкретной среде обитания, которые отражаются в повышении частот генов, наиболее благоприятных в данных условиях. Важно отметить, что в большинстве исследований акцент делается на конкретном *гене*, играющем ту или иную роль в адаптации его носителя к условиям естественной или искусственной среды. Особенностью же отечественной популяционно-генетической традиции является акцент на *генофонде*, то есть на изменениях общих параметров распределения в популяции всей совокупности генов. Примером являются работы Ю.П. Алтухова как о связи средней (по многим генам) гетерозиготности и продолжительности жизни, так и о существовании оптимального уровня межпопуляционных различий [Алтухов, 1996, 1999; Динамика популяционных генофондов, 2004].

И в то же время, несмотря на такое множество близких по тематике исследований, нам неизвестны работы, в которых бы рассматривались проблемы адаптации народонаселения не по отдельным генам, а генофондов в целом, причем в аспекте мониторинга, то есть отслеживания этих изменений во времени. В данном разделе я кратко суммирую итоги своих размышлений и исследований в этом направлении.

## СХЕМА ЭКОЛОГО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА

Чтобы легче ориентироваться в комплексе сложных и взаимосвязанных понятий, предлагается следующая схема эколого-генетического мониторинга.

### 1. Генетические изменения, вызванные средой:

1А – изменения по отдельным генам (адаптация);

1Б – изменения генофонда (в силу экологических причин).

### 2. Отслеживание генетических изменений:

2А – вызванных средой (эколого-географический фактор);

2Б – вызванных миграциями (исторический фактор).

Проанализируем под этим углом зрения данные по изменчивости митохондриальной ДНК в народонаселении Восточной Европы. При этом наибольшее внимание уделим разделу 2А (отслеживанию экологически обусловленных изменений генофонда).

## ИЗМЕНЕНИЯ ПО ОТДЕЛЬНЫМ ГЕНАМ (АДАПТАЦИЯ).

Адаптивно значимые изменения частот отдельных генов интенсивно изучаются многими исследователями на многочисленных примерах конкретных генов [Спицын, 2008; Vorinskaya et al., 2009; Козлов и др., 1998 и многие другие]. Подавляющее большинство этих генов относится к аутосомным, поскольку именно они проявляются в фенотипе организма, подвергающегося действию отбора. Изучение митохондриальной ДНК практически не имеет отношения к этому разделу, поскольку в ней находится слишком мало генов. Хотя отдельные примеры предположительного действия естественного отбора на гаплотипы и гаплогруппы мтДНК известны, все же они являются слишком частными, чтобы придавать мтДНК значимую роль во всем процессе адаптации популяций к окружающей среде. Кроме того, все эти гены находятся в кодирующей части мтДНК, а наиболее информативным для популяционных исследований является контрольный регион, считающийся селективно-нейтральным (безразличным для естественного отбора).

## ИЗМЕНЕНИЯ ГЕНОФОНДА (В СИЛУ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЧИН).

Зато митохондриальная ДНК оказывается информативной для изучения изменений не отдельных генов, а генофондов в целом. Важно отметить, что такие изменения вовсе не обязательно должны быть «адаптацией», то есть улучшать существование популяции. Например, популяция, оказавшаяся в экологических условиях Севера, из-за меньшей продуктивности среды распадается на ряд изолированных субпопуляций, между которыми, с одной стороны, нарастают различия, а с другой стороны, члены одной субпопуляции становятся в череде поколений все более генетически сходными (вследствие случайного инбридинга). Это изменение не является адаптацией, поскольку оно не улучшает приспособленность ни отдельных членов, ни популяции в целом, но оно является неизбежным в тех экологических условиях, в которые попала такая популяция. Примером такой популяции является генофонд саамов [Tambets et al., 2004; Балановский, 2008] и северных русских популяций [Балановская, Балановский, 2007], и подобные же явления были обнаружены Ю.П. Алтуховым с коллегами для ряда популяций лососевых рыб [Динамика популяционных генофондов, 2004].

Другим примером действия экологических условий не на отдельные гены, а на генофонд в целом является неолитическая революция: переход к земледелию вызвал резкий рост населения и резкое повышение его локальной плотности (сосредоточенность в поселениях). Это повлекло за собой изменения в структуре генофонда этих популяций — ослабело действие дрейфа генов, то есть стабилизировались частоты генетических вариантов в поколениях, сократились межпопуляционные генетические различия. Предполагается, что это же повлекло за собой и изменения в генофонде человечества в целом, поскольку те генетические варианты, которые случайно оказались свойственными популяциям, перешедшим на производящее хозяйство, по мере экспоненциального роста численности этих популяций могли стать преобладающими и в генофонде всего человечества.

Третьим примером, взятым из работ Ю.П. Алтухова, являются генетические последствия интенсивного промыслового лова рыбы. Использование сетей со стандартным размером ячеи приводит к преимущественному выживанию более мелких особей, которые (в силу связи гетерозиготности с размерами тела) оказываются в среднем более гетерозиготными [Динамика популяционных генофондов, 2004]. Тем самым экологический фактор (появление в ареале популяции многочисленных хищников с определенным способом ловли жертвы — рыболовецких судов) приводит к изменению одного из важнейших параметров генофонда – средней гетерозиготности.

Все эти примеры иллюстрируют то общее положение, что экологические условия, в которых находится популяция, оказывают закономерное воздействие не только на частоты отдельных генов, но и на общие параметры генофонда этой популяции.

В нашей работе исследуется вопрос о связи митохондриального генофонда Восточной Европы и особенностей географической среды. Высокая скорость мутаций мтДНК приводит к тому, что в подавляющем большинстве популяций мира гаплотипическое разнообразие очень высоко (более 97%). Но тем интереснее оказывается обнаружение популяций даже с небольшим снижением этого показателя. Как описывалось выше, обнаруженное снижение гаплотипического разнообразия на севере мы объясняем изменчивостью цепочки эколого-демографо-генетических явлений: географической широты (возрастает), продуктивности среды (убывает), плотности населения (убывает), эффективного размера популяции (убывает), изоляции субпопуляций (возрастает), дрейфа генов (возрастает), гаплотипического разнообразия мтДНК (убывает). Проведенное исследование может считаться примером комплексного изучения изменений в генофонде, проведенное с позиций эколого-генетического мониторинга.

Таким образом, мтДНК оказалась весьма эффективным инструментом для отслеживания изменений в географической структуре генофонда. При этом данные по мтДНК в целом согласуются и с данными по другим системам генетических маркеров (сходное убывание гетерозиготности к северу и востоку было показано по совокупности классических маркеров [Рычков и др., 1999]). Однако данные по мтДНК (одна генетическая система) в силу большого разнообразия вариантов и в 4 раза сниженного для этой системы эффективного размера популяции (для аутомных маркер эффективный размер той же самой популяции в 4 раза больше) выявляют этот тренд в целом даже лучше, чем совокупность тридцати трех аутомных генетических маркеров. К тому же популярность мтДНК в популяционно-генетических исследованиях, а также в работе криминалистической экспертизы обуславливает накопление огромного количества данных по множеству популяций. Это является дополнительным аргументом в пользу эффективности и целесообразности использования мтДНК для изучения общих параметров генофонда, в том числе и в эколого-генетическом аспекте.

## **ОТСЛЕЖИВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ СРЕДОЙ. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ГРУЗ.**

Важным аспектом является добавление в ту же цепь еще одного важнейшего показателя: заболеваемости населения. Работами научной школы под руководством академика РАМН Е.К. Гинтера убедительно показана взаимосвязь между грузом наследственной патологии (следствие) и генетической структурой популяции, в частности уровнем случайного инбридинга (причина) [Гинтер, 1993; Зинченко и др., 2000; Наследственные болезни в популяциях человека, 2002]. Поскольку случайный инбридинг прямо связан с действием дрейфа генов, который, как мы видели, резко уменьшает гаплотипическое разнообразие, то возможна и тесная связь между уровнем гаплотипического разнообразия мтДНК и величиной сегрегационной составляющей груза наследственных болезней.

Для проверки этого предположения нами были сопоставлены величины этих двух показателей в одних и тех же популяциях (табл. 3.3). К настоящему времени методом тотального скрининга населения определены величины генетического груза для 11 популяций России [Зинченко, Гинтер, 2008]. Из них для семи популяций имеются и данные об изменчивости мтДНК. Также мы включили в анализ и восьмую популяцию (Брянской области), взяв в качестве генетической пары наши данные по самому югу Смоленской области (районы, пограничные с Брянской областью и исторически с ней связанные).

Таблица 3.3. Уровни генетического груза и гаплотипического разнообразия.

Популяция	Аутосомно-доминантная патология	Аутосомно-рецессивная патология	X-сцепленная патология	Генетический груз суммарно	Гаплотипическое разнообразие
Башкиры	2.73	<b>1.53</b>	0.68	4.94	<b>0.984</b>
Удмурты	3.47	<b>1.56</b>	0.96	5.99	<b>0.953</b>
Чуваши	1.82	<b>1.25</b>	0.47	3.54	<b>0.967</b>
Марийцы	2.23	<b>1.43</b>	0.33	3.99	<b>0.922</b>
Русские (Брянская обл.)	1.01	<b>0.81</b>	0.39	2.21	<b>0.981</b>
Русские (Костромская обл.)	1.25	<b>0.9</b>	0.3	2.45	<b>0.958</b>
Русские (Ростовская обл.)	2	<b>1.34</b>	0.44	3.78	<b>0.976</b>
Русские (Краснодарский кр.)	1.01	<b>0.64</b>	0.35	2	<b>0.980</b>
Русские (Кировская обл.)	1.56	<b>1.28</b>	0.36	3.2	
Русские (Тверская обл.)	0.96	<b>0.72</b>	0.62	2.3	
Адыгейцы	1.07	<b>1.41</b>	0.5	2.98	

*Примечание:* данные по генетической отягощенности взяты из работы [Зинченко, Гинтер, 2008]. В исследованиях, обобщенных в этой работе, генетический груз определялся методом тотального скрининга населения в выбранных регионах, при этом число обнаруженных семей с наследственной патологией приводится в формате «число случаев на 100 тысяч человек».

Рассчитанные коэффициенты корреляции гаплотипического разнообразия с разными показателями генетического груза варьировали от 0.1 до 0.4. При этом наибольшая корреляция (коэффициент корреляции Пирсона, равный 0.4) получен с аутосомно-рецессивной патологией. Это указывает на правильность избранного подхода, поскольку наиболее прямая связь с инбридингом (и с генетическим дрейфом) ожидается как раз для рецессивных генов (выход которых в гомозиготу в результате инбредного брака обуславливает проявление наследственного заболевания).

Сама величина корреляции ( $r=0.4$ ) является значимой, хотя и не слишком высокой. Нужно иметь в виду, что эта корреляция является *нижней* оценкой тесноты реально существующей связи, поскольку реальный уровень наследственной патологии трудно поддается количественному определению: интенсивность скрининга, неизбежно различная в разных областях, приводит к разному проценту выявляемости реально существующих в популяции больных с наследственной патологией. При статистических сравнениях это приводит к повышенному уровню шума, снижающему величину коэффициента корреляции.

Более того, корреляции такого уровня традиционно рассматриваются как информативные при сравнениях связи между признаками различной природы. Например, вывод о зависимости распределения гаплогрупп Y-хромосомы в Европе от географических факторов [Rosser et al., 2000] основывался на величине корреляции между генетическими и географическими расстояниями  $r=0.3$ ; а общепризнанное в настоящее время положение об информативности фамилий в качестве квазигенетического маркера было первоначально обосновано А.А. Ревазовым с соавторами при такой же величине коэффициента корреляции  $r=0.3$  [Ревазов и др., 1986].

Резюмируя, можно сказать, что гаплотипическое разнообразие митохондриальной ДНК оказывается весьма информативным

для изучения связи генетической структуры популяций и грузом наследственной патологии. Поэтому данные по мтДНК (совместно с другими генетическими и квазигенетическими маркерами) могут использоваться для прогноза груза наследственной патологии для тех популяций, по которым нет прямых генетико-эпидемиологических данных.

## **ОТСЛЕЖИВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ИСТОРИЧЕСКИМ ФАКТОРОМ.**

Последний аспект эколого-генетического мониторинга — это отслеживание изменений в генофонде, вызванных миграциями населения. Не имея тесной связи с экологической составляющей (поскольку миграции человека объясняются все же чаще историческими, а не экологическими причинами), фактор миграций имеет ключевое значение для мониторинга генофонда. Действительно, массовые миграции населения, усиливающиеся с каждым столетием, становятся решающим фактором, изменяющим структуру генофондов.

Отметим попутно, что рассмотрение фактора миграций имеет значение и для эколого-генетических исследований, поскольку каждое наблюдаемое изменение генофонда может быть вызвано как адаптацией (естественным отбором), так и миграциями. Поэтому прежде чем делать вывод об экологической обусловленности наблюдаемых различий, необходимо исключить действие других факторов микроэволюции, и в первую очередь миграций.

Рассмотрим информативность мтДНК для отслеживания действия миграций на генофонд – сначала для прошедших, а затем и для будущих этапов микроэволюции генофонда.

Высокая информативность для отслеживания миграций, имевших место в прошлом, доказывается всей совокупностью сотен научных публикаций, реконструировавших основные этапы и пути расселения человека по планете. Что касается возможности отслеживания по мтДНК итогов миграций, происходящих в настоящее время и ожидаемых в ближайшем будущем, то мы предлагаем подразделять их на два типа. Первый тип – миграции русских, украинцев и белорусов внутри их исторического ареала. Митохондриальные генофонды всех этих популяций очень похожи [Балановский и др., 2010], и вряд ли мы сможем обнаружить потоки миграций между этими генетически сходными этносами восточных славян. Однако мы можем оценивать общую интенсивность миграций по *средним* генетическим расстояниям между восточнославянскими популяциями. Эта величина составляет 0.049 между всей совокупностью восточнославянских популяций; 0.043 между популяциями белорусов; 0.053 между популяциями русских; 0.029 между популяциями украинцев. При резком возрастании интенсивности миграций между популяциями, величины средних генетических расстояний будут убывать. Таким образом, при повторных исследованиях генофондов мы имеем возможность сравнивать получаемые величины средних генетических расстояний с наблюдаемыми нами для коренного (в трех поколениях) населения, проводя тем самым генетический мониторинг общей интенсивности миграций, снижающих подразделенность восточнославянского генофонда. Для этого, правда, будет необходимо провести повторное исследование строго по стандартам первого, включая формирование выборок, использованные маркеры мтДНК (ГВС1 + отдельные маркеры кодирующей части) и набор выделяемых гаплогрупп. Необходимо при этом учитывать, что сравнительно небольшие величины этих различий делают такой подход пригодным лишь для отслеживания принципиально нового уровня межпопуляционных миграций, тогда как небольшие изменения, по-видимому, не будут достигать порога статистической значимости.

Второй тип миграций – это включение в восточнославянский генофонд населения из географически удаленных и генетически контрастных регионов. Характер распределения гаплогрупп мтДНК у народов мира позволяет четко отслеживать миграции из восточных частей Евразии, в частности Сибири, Китая, Юго-Восточной Азии. Прослеживание же миграций из Юго-Западной Азии возможно только по частотам характерных «ближневосточных» гаплогрупп, таких как **J** и **U7**. Что же касается миграций с Кавказа и Урала, то значительное сходство митохондриальных генофондов этих регионов с восточнославянским делает такую оценку в настоящее время проблематичной. Анализ мтДНК на основе ее полного секвенирования позволяет более детально дифференцировать потоки миграций. Тем не менее, можно полагать, что для этих целей наиболее информативным будет анализ Y-хромосомы, варианты которой обладают значительно большей географической специфичностью, чем варианты мтДНК.

Заклучая, можно констатировать, что из четырех аспектов эколого-генетического мониторинга митохондриальная ДНК весьма информативна для двух: 1) для изучения связи экологических условий и структуры генофонда в целом; 2) для мониторинга таких изменений. При этом митохондриальная ДНК мало информативна для изучения адаптации по отдельным генам, и обладает средней информативностью в четвертом аспекте — при отслеживании изменений, происходящих в генофонде по причине миграций населения.