

УДК 575.174:599.9

## СТРУКТУРА ГЕНОФОНДА ТУВИНЦЕВ ПО МАРКЕРАМ Y-ХРОМОСОМЫ

© 2013 г. В. Н. Харьков, К. В. Хамина, О. Ф. Медведева, К. В. Симонова,  
И. Ю. Хитринская, В. А. Степанов

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

*e-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru*

Поступила в редакцию 22.04.2013 г.

Изучена структура генофонда тувинцев по составу и частоте гаплогрупп Y-хромосомы из пяти территориально дистанцированных популяций. В генофонде тувинцев обнаружено 22 гаплогруппы, шесть из которых являются наиболее частыми (C3c, C3\*, N1b, N1c1, Q1a3 и R1a1a). По частотам гаплогрупп наибольшие отличия от остальных зафиксированы для восточных районов Тувы. Оценка генетического разнообразия на основании частот диаллельных гаплогрупп и YSTR-гаплотипов выявила очень высокие его значения для всех выборок. В целом тувинцы демонстрируют максимальные значения генетического разнообразия для коренных этносов Сибири. Оценка генетической дифференциации исследованных выборок с помощью анализа молекулярной дисперсии (AMOVA) показывает, что генофонд тувинцев относительно слабо дифференцирован по частотам гаплогрупп. Филогенетический анализ в пределах гаплогруппы N1b выявил сильный эффект основателя – пониженное разнообразие и “звездообразную” филогению медианной сети гаплотипов, образующих отдельный высокоспецифичный для тувинцев субкластер. Обнаружено, что гаплогруппа N1c1 у тувинцев по спектру гаплотипов наиболее гетерогенна и состоит из трех различных кластеров гаплотипов, демонстрируя значительные отличия западной популяции от остального населения Тувы. Результаты филогенетического анализа гаплогрупп выявили общие генетические компоненты у тувинцев с хакасами, алтайцами и монголами.

DOI: 10.7868/S0016675813120035

Коренные этносы Алтае-Саянского региона в последнее время являются одними из наиболее активно изучаемых специалистами различных направлений популяционной генетики человека и медицинской генетики. Значительный интерес к проблеме выявления структуры генофондов южносибирских популяций связан со сложностью их этногенеза. Согласно антропологическим данным ведущим фактором популяционной дифференциации на территории степной и лесостепной частей Южной Сибири была метисация [1, 2]. Процессы слияния и ассимиляции с участием монголоидных и европеоидных групп популяций сыграли главную роль в формировании современных тюркоязычных популяций Южной Сибири, в частности тувинцев. В эпоху энеолита, бронзы и раннего железа территория Тувы входила в зону обитания древнего европеоидного населения, на которой позднее сложились культуры скифо-сибирского мира [3]. Проникновение центральноазиатского монголоидного компонента на территорию Южной Сибири можно датировать 7–6 вв. до н.э. Примерно к этому же времени относится и появление лесного, таежного монголоидного компонента [1, 4]. Со временем происходит постепенное увеличение монголоидного компонента, от преобладания европеоидно-

го в скифское время до формирования в XIII–XIV вв. н.э. современного центральноазиатского антропологического типа тувинцев [3–5]. Генетические взаимодействия различных групп населения на территории Сибири, вызванные значительными миграциями, особенно усилившиеся в эпоху бронзы, раннего и позднего железа и средневековья, привели, таким образом, к формированию переходных монголоидно-европеоидных популяций в Алтае-Саянах.

В настоящее время тувинцы представляют собой один из наиболее компактно проживающих народов России, при этом генофонд тувинцев является относительно обособленным, поскольку частота межнациональных браков очень низка даже в смешанных популяциях [6, 7]. Кроме этого следует отметить изолированность отдельных популяций коренного населения Тувы, вызванную как географическими факторами, так и исторически сложившуюся, поскольку для тувинцев, в отличие от других народов Алтае-Саянского нагорья, характерна эндогамия. Вместе с тем показана гетерогенность родоплеменного состава тувинцев [8].

Настоящая работа продолжает серию исследований структуры генофонда коренных этносов Сибири [9–13]. Цель – характеристика структуры генофонда тувинцев, его региональной и внутри-

этнической подразделенности на основе анализа состава и структуры гаплогрупп Y-хромосомы, определяемых с помощью генотипирования широкого набора информативных SNP и STR маркеров ее нерекombинирующей части. До настоящего времени генофонд тувинцев исследован с помощью Y-хромосомных маркеров недостаточно. Отдельные статьи, посвященные тувинцам, нет, а в наиболее подробной работе по южносибирским этносам [14], хотя и содержится достаточно большая выборка тувинцев ( $N = 113$ ) и тувинцев-тоджинцев (36), основное внимание уделено сравнительному анализу на межэтническом уровне. Результаты генотипирования тувинских выборок приводятся также в статьях, посвященных филогеографии и происхождению различных гаплогрупп Y-хромосомы [15–17], но эти данные касаются лишь отдельных составляющих тувинского генофонда. В нашей ранней работе при анализе Y-сцепленных микросателлитных маркеров на материале трех географически дистанцированных тувинских популяций было показано наличие нескольких основных компонентов в мужском генофонде тувинцев, которые были оценены как европеоидная и монголоидная составляющие [9]. С тех пор был существенно увеличен как популяционный материал, так и число информативных ДНК-маркеров, что позволяет провести анализ структуры тувинского генофонда на новом уровне.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

*Материалом для исследования* послужила тотальная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови мужчин с использованием стандартных методов. Исследовались популяционные выборки общей численностью 419 образцов, представляющие коренное население Республики Тува. Выборки были собраны в пос. Тэ-эли (запад Тувы) ( $N = 44$ ), пос. Кунгуртуг (юго-восток республики) ( $N = 48$ ), пос. Тоора-Хем (северо-восточная часть Тувы) ( $N = 23$ ) и г. Кызыл ( $N = 296$ ). Образцы из Кызыла относили к той или иной территориальной группе в соответствии с местами рождения доноров. Образцы были разделены на пять территориально дистанцированных групп: запад (Барун-Хемчигский, Бай-Тайгинский, Дзун-Хемчигский, Сут-Хольский, Монгун-Тайгинский районы) ( $N = 169$ ), центр (Чаа-Хольский, Тандынский, Каа-Хемский, Кызыльский, Улуг-Хемский, Чеди-Хольский, Пий-Хемский, Тес-Хемский, Овьюрский, Эрзинский районы) ( $N = 179$ ), восток ( $N = 71$ ), включающий северо-восток (Тоджинский район) ( $N = 23$ ) и юго-восток (Тере-Хольский район) ( $N = 48$ ).

В качестве маркеров использовались диаллельные локусы, представленные в основном SNP, и полиаллельные высоковариабельные микросателлиты (YSTR). С помощью диаллельных

маркеров определяли принадлежность образцов к той или иной гаплогруппе. Классификация гаплогрупп дана в соответствии с предложенной Консорциумом по исследованию Y-хромосомы [18], с последующими изменениями [19, 20]. Затем проводили генотипирование с помощью набора микросателлитных маркеров, определяя для каждого образца его индивидуальный STR-гаплотип. На основании данных о составе гаплотипов внутри гаплогрупп выявляли их внутреннее разнообразие и детальные филогенетические взаимоотношения.

*Диаллельные маркеры.* Состав гаплогрупп изучали с использованием 60 маркеров нерекombинирующей части Y-хромосомы: M1 (YAP), M3 (DYS199), M7, M8, M9, M12, M15, M17, M20, M25, M46 (Tat), M47, M56, M64, M67, M70, M73, M77, M86, M89, M92, M102, M117, M119, M120, M122, M124, M128, M130, M134, M157, M170, M172, M173, M174, M175, M178, M198, M201, M204, M207, M217, M223, M231, M242, M253, M267, M269, M324, M346, M407, M458, SRY1532, 92R7, DYF155S2, 12f2, P25, P31, P37 и P43. Генотипирование проводили с помощью ПЦР и последующего анализа фрагментов ДНК различными способами, как описано ранее [10–13].

*Микросателлитные маркеры.* Анализ гаплотипов проводили с использованием 17 микросателлитных маркеров нерекombинирующей части Y-хромосомы (DYS: 19, 385a, 385b, 388, 389I, 389II, 390, 391, 392, 393, 426, 434, 435, 436, 437, 438, 439). Использовались флуоресцентно меченные праймеры с красителями HEX, FAM, TET и NED, синтезированные Applied Biosystems. Генотипирование проводили на генетических анализаторах ABI Prism 310 и ABI Prism 3130xl. Последовательности праймеров описаны ранее для DYS: 19, 389I, 389II, 390, 391, 392, 393 в работах [9, 23], для DYS: 385a, 385b, 388, 426, 438 в статье [24] и для DYS: 434, 435, 436, 437, 439 в статье [25]. Анализ размера фрагментов осуществлялся с помощью программного обеспечения GeneMapper Software. Номенклатура аллелей приведена в соответствии с общепринятой (для DYS389I без учета трехкопийного TCTG-повтора, для DYS437 без учета концевых тандемов [TCTG]2–[TCTA]4).

*Статистические методы.* Генетические взаимоотношения между популяциями выявляли с помощью факторного анализа (использовали метод главных компонент). Расчеты и построение графиков проводили с помощью пакета программ STATISTICA 7.0. Оценку генетического разнообразия производили по формуле Неи [26]. Оценку генетической дифференциации популяций проводили с помощью анализа молекулярной дисперсии (AMOVA) [27]. Использовали коэффициент  $F_{st}$ , проводя 10 000 пермутаций исходного массива данных. Достоверность межпопуляционных

различий по частотам гаплогрупп и YSTR-гаплогрупп оценивали при помощи точного теста популяционной дифференциации (количество шагов цепей Маркова = 10000, количество шагов, не принимаемых в расчет, = 1000, уровень значимости = 0.05). Матрицы попарных дистанций Слаткина ( $F_{st}$ ) рассчитывали используя 100 пермутаций исходного массива данных. Расчеты проводили в программном пакете ARLEQUIN 3.11 (<http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin3>) [28]. Построение медианных сетей гаплогрупп Y-хромосомы проводили в программе Network v. 4.6.1.1 ([www.fluxus-engineering.com](http://www.fluxus-engineering.com)) по методу медианных сетей Бандельта, последовательно используя алгоритмы RM (reduced median) и MJ (median-joining) (параметр  $\epsilon$  принимали равным 0) [29, 30]. При построении сетей, для учета разницы в темпах мутирования, каждому из STR-локусов присваивали вес, пропорциональный его вариабельности в исследуемом массиве гаплогрупп.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### *Частоты гаплогрупп Y-хромосомы в популяционных выборках тувинцев*

Всего в генофонде тувинцев обнаружено 22 гаплогруппы Y-хромосомы, определяемые на основании генотипирования выбранных диалельных маркеров. Только шесть гаплогрупп (C3c, C3\*, N1b, N1c1, Q1a3 и R1a1a) обнаружены во всех пяти группах выборок и имеют в суммарной выборке тувинских образцов частоту более 5%, составляя в целом 85% Y-хромосомного генофонда тувинцев. Наибольшим количеством гаплогрупп представлены популяционные выборки центра (20 гаплогрупп). На западе Тувы и в локальных выборках юга и юго-востока обнаружено значительно меньшее число гаплогрупп, но при этом большинство частых в центральной выборке Y-хромосомных линий представлены и в остальных популяциях. В выборке тувинцев-тоджинцев выявлено только семь гаплогрупп (таблица). С одной стороны, это может свидетельствовать о более интенсивных миграционных потоках извне на степной территории Тувы, по сравнению с горно-таежными районами северо-востока и юго-востока; с другой стороны, многие редкие гаплогруппы представлены единичными образцами, и выявление их может быть связано с большей величиной западной и центральной групп выборок по сравнению с тремя другими. Северо-восток Тувы представлен наименьшим количеством гаплогрупп, что, возможно, связано с исторически сложившимся изолированным положением этого района.

В целом популяционные выборки тувинцев обнаруживают в составе своего генофонда очень большое количество гаплогрупп, гораздо боль-

шее, чем у соседствующих с ними алтайцев [10], телеутов [12], хакасов [13] и бурятов [31]. Оценка межпопуляционных различий с помощью точного теста популяционной дифференциации по частотам гаплогрупп выявила статистически значимые отличия при всех попарных сравнениях между западной, центральной и восточной группами.

Наиболее частым вариантом Y-хромосомы у тувинцев является гаплогруппа N1b, составляющая в общем генофонде 24%. Эта линия – самая распространенная в группах выборок центра и юга республики, причем в последней к ней относятся почти 39% всех Y-хромосом – с такой высокой частотой ни одна другая гаплогруппа не выявлена ни в одной из популяций. Значительная частота этой гаплогруппы у тувинцев вероятнее всего отражает в современном тувинском генофонде вклад самодийских этносов, заселявших территорию Тувы ранее.

Второй по численности у тувинцев является гаплогруппа N1c1 (19% от общего количества образцов). В суммарной выборке ее частота уступает N1b лишь пять процентов, охватывая на западе Тувы чуть менее 30% образцов. Отличительной особенностью популяций запада и северо-востока является то, что частота гаплогруппы N1c1 в них выше, чем у N1b, в то время как в других районах их частоты отличаются кратно в пользу N1b. Минимальна частота N1c1 на юге и юго-востоке. Таким образом, по комплексу гаплогрупп N наблюдается градиент: убывание частоты с запада на восток (по гаплогруппе N1b) и с северо-запада на юго-восток (по N1c1).

Связать наличие гаплогруппы N1c1 в генофонде тувинцев с каким-то одним конкретным этническим элементом, видимо, невозможно. Но какая-то доля этой линии должна, как и гаплогруппа N1b, отражать самодийский этнический субстрат. Возможно, что в генофонде тувинцев эта линия маркирует также и вклад угорских племен.

На долю гаплогруппы Q1a3 приходится 14% всех образцов тувинцев. Наибольшая ее частота обнаружена в восточных выборках (25%). В выборке юга эта гаплогруппа не обнаружена. По частоте гаплогруппы Q1a3 прослеживается градиент – убывание частоты с востока на запад. Наибольшая для тувинцев частота гаплогруппы Q1a3 в горно-таежных юго-восточных районах и Тодже является, видимо, следствием их географической труднодоступности и, как следствие, относительной генетической изолированности местных локальных популяций. В этих условиях в генофонде населения Тувы в наибольшей мере сохранился древний компонент генофонда. Но возможно это связано с тем, что в формировании генофонда тоджинцев более интенсивное участие принимали кетские группы, для которых показана высокая частота этой гаплогруппы.

Распределение гаплогрупп Y-хромосомы у тувинцев

Гаплогруппа	Частота встречаемости, % (N)							
	Запад (N = 169)	Центр (N = 179)	Восток (N = 71)	Всего (N = 419)	Северо-восток (N = 23)	Юго-восток (N = 48)	Юг (N = 27)	
C3* (xM48, M77, M86)	3.6 (6)	7.3 (13)	5.6 (4)	5.48 (23)	4.3 (1)	6.3 (3)	3.6 (1)	
C3c (M48, M77, M86)	8.9 (15)	11.2 (20)	4.2 (3)	8.7 (38)	4.3 (1)	4.2 (2)	14.3 (4)	
C3d (M407)	—	2.2 (4)	5.6 (4)	1.9 (8)	—	8.4 (4)	3.6 (1)	
D (M15)	—	0.6 (1)	—	0.2 (1)	—	—	3.6 (1)	
E (M1)	—	0.6 (1)	1.4 (1)	0.5 (2)	—	2.1 (1)	—	
I1 (M253)	1.8 (3)	0.6 (1)	—	0.9 (4)	—	—	—	
I2a1 (P37)	—	0.6 (1)	—	0.2 (1)	—	—	—	
J* (xM172, M287)	—	0.6 (1)	—	0.2 (1)	—	—	—	
J2a1b1 (M92)	—	0.6 (1)	—	0.2 (1)	—	—	—	
J2* (xM47, M67)	0.6 (1)	—	—	0.2 (1)	—	—	—	
N* (M231, xP43, M46, M178)	1.2 (2)	1.7 (3)	1.4 (1)	1.4 (6)	—	2.1 (1)	—	
N1b (P43)	24.9 (42)	27.9 (50)	18.3 (13)	24.3 (105)	13.0 (3)	20.8 (10)	39.3 (10)	
N1c1 (M178)	28.4 (48)	12.8 (23)	8.5 (6)	18.9 (77)	17.4 (4)	4.2 (2)	7.1 (2)	
O* (xM122, P31)	—	0.6 (1)	4.2 (3)	0.9 (4)	—	6.3 (3)	—	
O2 (P31)	—	0.6 (1)	—	0.2 (1)	—	—	3.6 (1)	
O3a* (M122, xM134)	4.7 (8)	1.7 (3)	2.8 (2)	3.1 (13)	—	4.2 (2)	7.1 (2)	
O3a3c1 (M117)	3.0 (5)	2.2 (4)	—	2.1 (9)	—	—	3.6 (1)	
O3a3c* (M134, xM117)	1.2 (2)	—	1.4 (1)	0.7 (3)	4.3 (1)	—	—	
Q1a3 (M346)	11.8 (20)	9.4 (17)	25.6 (18)	13.9 (55)	30.4 (7)	22.9 (11)	—	
R1b* (M269, xM73)	—	0.6 (1)	1.4 (1)	0.5 (2)	—	4.2 (1)	—	
R1a1a (M17)	8.3 (15)	13.9 (25)	18.3 (13)	12.3 (53)	26.1 (6)	14.6 (7)	10.7 (3)	
R1b1b1 (M73)	1.2 (2)	4.4 (8)	1.4 (1)	2.8 (11)	—	4.2 (1)	3.6 (1)	
H HG	0.8276 ± 0.0157	0.8601 ± 0.0140	0.8620 ± 0.0212	0.8579 ± 0.0080	0.8221 ± 0.0447	0.8794 ± 0.0247	0.8405 ± 0.0576	

Чуть меньшая доля в суммарном тувинском генофонде приходится на гаплогруппу R1a1a (12%). Эта линия характеризуется высокой частотой во многих южносибирских популяциях, причем у южных алтайцев она доминирует, составляя 60% [10]. У хакасов она является второй по частоте (28%) [13]. Примечательно, что в западной выборке тувинцев доля этой гаплогруппы значительно ниже, чем в центральной. Исходя из соотношений близости Алтая, населенного представителями более европеоидного южносибирского расового типа, логично было бы ожидать снижение частоты этой гаплогруппы на территории Тувы с запада на восток. Этого, однако, не наблюдается и изменение частоты R1a1a скорее обратное, поскольку восточные выборки демонстрируют максимальную частоту этой гаплогруппы. Получается парадоксальный на первый взгляд результат: население западных районов Тувы, с точки зрения антропологических особенностей наиболее европеоидное, обнаруживает минимум гаплогруппы R1a1a, тогда как наиболее монголоидное население Тоджи — ее максимум.

Из других западно-евразийских (европеоидных) гаплогрупп у тувинцев единичными образцами представлены еще семь (E, I1, I2a1, J\*, J2\*, J2a1b1 и R1b\*). Таким образом, европеоидный компонент у тувинцев является довольно разнообразным и имеет, вероятно, как восточноевропейское, так и среднеазиатское происхождение. По сумме частот всех западно-евразийских гаплогрупп не выявлено статистически значимых различий между пятью географическими группами тувинцев, что возможно связано с большой древностью распространения европеоидного населения на территории формирования генофонда тувинцев.

Две центральноазиатские по происхождению гаплогруппы — C3\* и C3c — являются последними из частых у тувинцев. Доля C3\* максимальна в центральной выборке (7%), доля C3c — в южной (15%). У тувинцев гаплогруппы C3\* и C3c, вероятно, в основном являются маркерами генетического вклада поздних монголоидных мигрантов, отражая вклад хуннских и монгольских переселенцев на территорию Тувы. В генофонде тувинцев выявляется клинальное убывание частот этих гаплогрупп с юго-востока на запад. Проникновение монгольских кочевников на территорию Тувы шло с юга, постепенно распространяясь на северные области, и соответственно монголизация населения Тувы сильнее всего была выражена именно в южных районах, о чем говорят данные палеоантропологии [3], антропологии современного населения [32] и лингвистики, характеризующие юго-восточный диалект как сформировавшийся в результате значительного влияния монгольского языка.

Две восточно-евразийские гаплогруппы — O3a\* и O3a3c1 в суммарной выборке имеют частоту 3.1 и 2.1%, а в южных районах — 7.1 и 3.6%, соответственно. Редкие для тувинцев гаплогруппы D, E, I1, I2a1, J\*, J2a1b1, J2\*, N\*, O\*, O2, O3a3c\* и R1b\* представлены единичными образцами и в суммарной выборке составляют менее 2%. Из них только гаплогруппа N\* обнаружена более чем в двух различных выборках. Гаплогруппы O3a3c1 и R1b\* имеют частоту более 2% и принадлежат образцам, представляющим три различные группы районов.

#### *Генетическое разнообразие популяций*

Проведенная оценка генетического разнообразия на основании частот диаллельных гаплогрупп и YSTR-гаплотипов выявила очень высокие его значения у всех выборок по обеим маркерным системам. Полученные значения *H* (более 0.8 по гаплогруппам и более 0.9 по микросателлитным гаплотипам Y-хромосомы) превышают таковые для всех исследованных коренных сибирских этносов, как по собственным данным, так и по данным литературы. Так, для соседних с тувинцами алтайцев аналогичный показатель составил 0.5–0.7 [10], телеутов — 0.7 [12], хакасов — 0.2–0.7 [13], бурятов — 0.5 [14], шорцев — 0.6 [14]. Таким образом, тувинцы, несмотря на характерную для них в настоящее время эндогамию, обладают максимальным для сибирских этносов внутрипопуляционным генетическим разнообразием в рамках выбранной маркерной системы. Полученный результат, очевидно, связан с тем, что многокомпонентный состав Y-хромосомных гаплогрупп в тувинском генофонде сформировался до того, как сформировались эндогамные брачные традиции.

Анализ распределения гаплогрупп не показывает заметной неоднородности изученных выборок по степени генетического разнообразия их мужского генофонда — разница в значениях показателей генетического разнообразия невелика (таблица). Наибольшее разнообразие по составу гаплогрупп в локальных выборках обнаружено на юго-востоке Тувы, в небольшой по численности популяции из труднодоступной горной территории. Наименьшее значение показателей разнообразия получено для выборки запада, что, очевидно, связано с высокой частотой гаплогрупп N1b и N1c, и для северо-востока (Тоджи).

Ранее на материале этих же популяций было показано, что тувинцы характеризуются недостатком гетерозигот по Alu-повторам, что, вероятно всего, отражает относительно высокий уровень инбридинга в этих популяциях вследствие их малой численности и высокой степени изоляции [33]. Генетико-демографическое изучение тувинцев показало, что для них характерен очень высо-

кий коэффициент инбридинга, рассчитанный по изонимным бракам, частота которых в Туве на порядок выше, чем в других коренных популяциях Сибири, исследованных ранее [6, 7, 34]. Наиболее высокий уровень инбридинга при этом характерен для западной выборки из Бай-Тайгинского района, что полностью соответствует и относительно низкому разнообразию по Y-хромосомным маркерам.

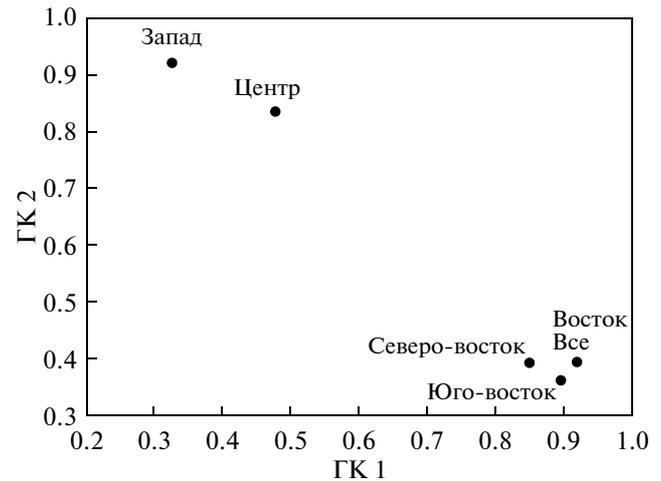
В то же время высокий уровень генетического разнообразия в тувинских популяциях обнаружен при анализе “классических” маркеров [7], аутомных микросателлитов и Alu-повторов [33]. Выборка юго-востока Тувы при этом также зачастую демонстрирует максимальный уровень генетического разнообразия.

Разнообразие тувинцев по гаплогруппам мтДНК также очень высоко (около 0.94–0.96) [35]. Такое совпадение результатов по двум унитарно наследуемым маркерным системам представляет несомненный интерес и является отражением сложных процессов становления и развития тувинского этноса, особенностей половозрастной и брачной структуры популяций.

#### *Генетическая дифференциация популяций*

Независимо по двум системам маркеров (частотам гаплогрупп и микросателлитных гаплотипов Y-хромосомы) производили и оценку генетической дифференциации исследованных выборок с помощью анализа молекулярной дисперсии. Две маркерные системы дают в результате расчетов практически одинаковые результаты. При анализе частот гаплогрупп доля различий между центром, западом и востоком составила 2.9%, а между пятью выборками 2.1%, расчеты по YSTR-гаплотипам зафиксировали чуть меньшие различия (1.5%). Это очень низкие значения по сравнению с соседними этносами (алтайцами и бурятами) [10, 31], меньшие на порядок. На долю внутрипопуляционных различий пяти тувинских выборок приходится 97.9% (по частотам гаплогрупп) и 98.5% (по гаплотипам) генетической вариабельности.

Таким образом, результаты дисперсионного анализа показывают отсутствие значительных генетических различий между тремя территориальными группами тувинцев. Это означает, что, несмотря на имеющуюся информацию о значительной антропологической дифференциации коренного населения Тувы, начиная со скифского периода, и существующие современные различия между этнотерриториальными группами тувинцев по языку, антропологическим признакам, родоплеменному составу и другим показателям, мужская часть их генофонда является очень мало дифференцированной.



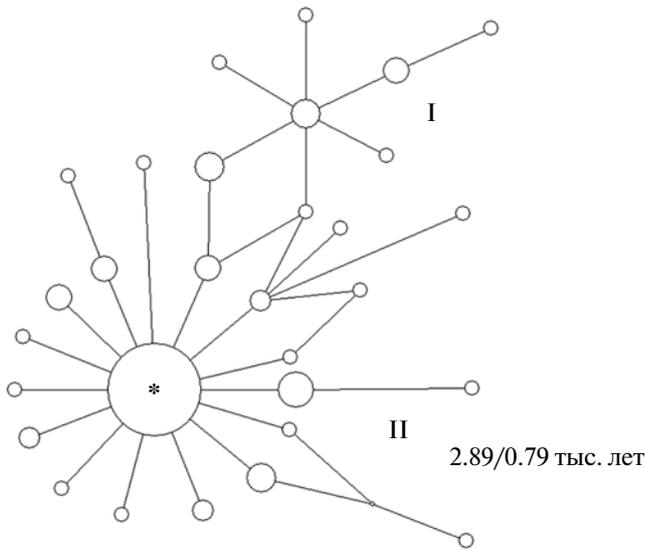
**Рис. 1.** Положение популяций тувинцев в пространстве главных компонент по частотам гаплогрупп Y-хромосомы.

Скорее всего, это объясняется значительным периодом времени, прошедшим с момента последних интенсивных миграций на территорию Тувы извне. Тувинский этнос на протяжении длительного времени существовал как относительно закрытая популяционная система. Особенности хозяйственного типа наложили свой отпечаток на разницу миграционной активности тувинских мужчин и женщин и, несмотря на характерную для тувинцев эндогамию, различия Y-хромосомного пула удаленных друг от друга популяций Тувы очень сильно нивелировались. Можно уверенно утверждать, что основным фактором популяционной динамики, сыгравшим роль в этом процессе, была миграция.

Результаты исследований тех же популяций с применением маркеров мтДНК показали, что и митохондриальный генофонд тувинцев характеризуется низкой внутриэтнической дифференциацией и может рассматриваться как единая система [35, 36]. Анализ изменчивости аутомных Alu-повторов также свидетельствует об общности современного тувинского генофонда и выявляет значимые генетические отличия населения запада Тувы от популяций из других районов [33]. В свою очередь, анализ аутомных STR-локусов выявил генетические отличия северо-восточных тувинцев-тоджинцев от остального населения Тувы [33].

#### *Генетические взаимоотношения между популяциями*

При исследовании массива данных по частотам гаплогрупп с помощью факторного анализа (рис. 1) показано, что наиболее генетически близкими друг другу являются выборки западной и



**Рис. 2.** Медианная сеть YSTR-гаплотипов гаплогруппы N1b у тувинцев. Размер узла соответствует числу выявленных образцов, относящихся к данному гаплотипу. Гаплотип-основатель тувинского кластера отмечен звездочкой. I, II – см. текст

центральной частью Тувы, что хорошо согласуется с данными о генетической близости населения этих двух регионов по комплексу маркерных систем (“классические” маркеры, мтДНК, полиморфизм Alu-инсерций) [7]. От них сильно удалены выборки северо-востока и юго-востока Тувы. Первая главная компонента (ГК1), на долю которой приходится 82% общей вариабельности, эффективно дифференцирует все популяционные выборки. Максимальные факторные нагрузки при этом приходятся на частые гаплогруппы С3\*, С3с, N1b, Q1a3, R1a1a, а также ряд минорных гаплогрупп. По ГК2 (12% общей вариабельности) также максимально удалены друг от друга выборки запада и востока. Максимальные факторные нагрузки в этом случае приходятся на гаплогруппы N1c1, С3d.

Зафиксированная обособленность юго-востока и северо-востока (Тоджи) от остальной части Тувы является, видимо, следствием географической изолированности этой территории. Полученные результаты также хорошо согласуются с антропологическими [1–5] и лингвистическими [6, 7] данными.

#### *Филогенетический анализ гаплогруппы N1b у тувинцев*

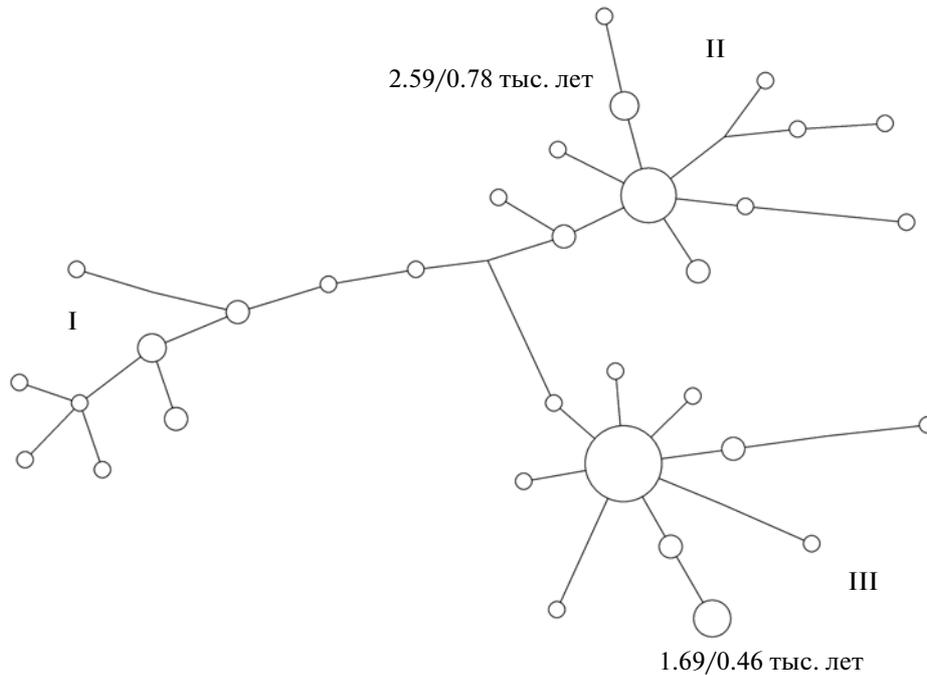
Анализ структуры и разнообразия YSTR-гаплотипов наиболее частой у тувинцев гаплогруппы N1b обнаружил в ее составе два отдельных кластера (рис. 2). Меньший из них (I) состоит из предкового для всей гаплогруппы N1b гаплотипа и не-

скольких его производных (всего 11 образцов). К этому кластеру принадлежат лишь несколько тувинских образцов. Второй кластер гаплотипов (II) отстоит от первого на три мутационных шага и имеет “звездообразную” филогению, свидетельствующую о сильном локальном эффекте основателя по этой линии у тувинцев (всего 118 образцов). Аллельная структура модального гаплотипа основного тувинского кластера 15-12-13-12-10-16-23-11-14-13-11-8-11-12-8-10-11 (помечен на рисунке звездочкой).

Гаплотипы этого кластера высокоспецифичны для тувинцев и не были обнаружены при анализе линии N1b у других этносов, включая и южносибирских алтайцев, телеутов, хакасов, шорцев и бурят (по собственным, а также доступным литературным данным по 17 YSTR-маркерам). Рассчитанное значение  $F_{st}$  для этого кластера гаплотипов оказалось невысоко ( $F_{st} = 4.13\%$ ). Точный тест популяционной дифференциации не показывает достоверных различий между различными территориальными группами тувинцев по гаплогруппе N1b. Можно заключить, что генетический компонент, маркируемый этой гаплогруппой, внутри тувинского этноса является очень однородным по структуре и частотам гаплотипов. Оценка возраста основного тувинского кластера составляет  $2.89 \pm 1.24/0.79 \pm 0.16$  тыс. лет. Большинство гаплотипов гаплогруппы N1b, обнаруженных у тувинцев, не перекрываются с гаплотипами других южносибирских этносов. Можно предположить, что этот компонент генофонда тувинцев связан с экспансией самодийских племен именно на территории Тувы.

#### *Филогенетический анализ гаплогруппы N1c1 у тувинцев*

Совершенно другая структура медианной сети гаплотипов получена при филогенетическом анализе у тувинцев гаплогруппы N1c1. Гаплотипы этой линии отчетливо подразделяются на три приблизительно равных по количеству образцов кластера гаплотипов (рис. 3). Первый из них (I), аналогично меньшему кластеру гаплогруппы N1b, является наиболее близким к гаплотипу-основателю всей гаплогруппы (14 образцов), а два других проявляют значительную этническую и географическую специфичность. Оба они относительно молоды и, аналогично N1b, являются ярким примером “звездообразной” филогении, связанной с недавним эффектом основателя. Второй кластер (II) (26 образцов) объединяет тувинцев, хакасов и шорцев [13] и не обнаруживается у других сибирских этносов. Время генерации разнообразия у тувинцев составляет  $2.59 \pm 0.60/0.78 \pm 0.17$  тыс. лет. Гаплотип-основатель кластера (15-12-12-12-11-16-23-11-14-13-11-8-11-12-8-10-11) отстоит от основателя для всей



**Рис. 3.** Медианная сеть YSTR-гаплотипов гаплогруппы N1c1 у тувинцев. I – основной кластер гаплотипов, II – тувинско-хакасский кластер, III – тувинско-бурят-монгольский кластер.

гаплогруппы на четыре мутационных шага. Первый и второй кластеры гаплотипов не показывают значительных различий по частоте в разных тувинских выборках.

Третий кластер (III) несет гаплотипы, общие для тувинцев, алтайцев, бурят, а также значительной части выборки из Монголии, полученной из базы SMGF [37]. Оценка возраста этого кластера составляет  $1.69 \pm 0.48/0.46 \pm 0.13$  тыс. лет. Этот кластер (модальный гаплотип 14-11-11-12-11-16-23-11-14-14-11-8-11-12-8-10-10) распространен преимущественно в западной выборке (23 образца из 34). Интересно, что у хакасов не обнаружено ни одного гаплотипа этого кластера [13]. Очевидно, что популяционная экспансия, связанная с распространением этой Y-хромосомной линии, происходила намного позднее, чем расселение носителей тувинско-шорско-хакасской ветви N1c1. Филогеография этой ветви гаплотипов N1c1 может быть следствием появления в Туве, Бурятии и на Алтае монгольского этнического компонента. При этом более высокая относительно других районов частота этого кластера в западной выборке тувинцев объясняется локальным эффектом основателя (как и очень высокая частота N1b).

Статистически значимые различия в частотах гаплотипов гаплогруппы N1c1 зафиксированы между западной выборкой и всеми остальными, кроме Тоджи. Степень генетической дифференциации пяти территориальных групп по гаплогруппе

N1c1 почти в 4 раза выше по сравнению со значением для N1b ( $F_{st}$  составляет 16.89%). Это самый гетерогенный компонент тувинского генофонда.

Таким образом, в настоящем исследовании проведено подробное изучение генофонда тувинцев на основании генетических маркеров нерекombинирующей части Y-хромосомы. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о многокомпонентности генофонда населения Тувы и очень высоком генетическом разнообразии суммарного тувинского генофонда. Внутри тувинского этноса обнаружены достоверные различия между выборками из западных, центральных и восточных районов. Дисперсионный анализ выявляет относительно низкую долю межпопуляционных различий в общей вариабельности тувинского генофонда и свидетельствует о незначительной генетической межпопуляционной дифференциации коренного населения Западной и Центральной Тувы по маркерам нерекombинирующей части Y-хромосомы. Вместе с тем показаны генетическая удаленность выборок восточных районов и значительные различия по степени гетерогенности и спектру гаплотипов в пределах наиболее частых линий N1b и N1c1.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники” (11.519.11.2036), ФЦП “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России” (со-

глашение № 8042) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 12-04-00595а).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алексеев В.П., Гохман И.И.* Антропология азиатской части СССР. М., 1984. 208 с.
2. *Моисеев В.Г.* Антропологический состав тюркоязычных народов Западно-Сибирской равнины по краниологическим данным // Второй международный конгресс этнографов и антропологов: резюме докладов и сообщений. Ч. 1. Уфа: Восточный ун-т, 1997. С. 57–58.
3. *Алексеев В.П.* Краткое изложение палеоантропологии Тувы в связи с историческими вопросами // Антропологические исследования в Туве. М.: Наука, 1984. С. 17–28.
4. *Киселев С.В.* История Южной Сибири. М.: Изд-во АН СССР, 1951. 642 с.
5. *Дебец Г.Ф.* Палеоантропология СССР // Труды Института этнографии АН СССР. М; Л.: Изд-во АН СССР, 1948. Т. 4. 517 с.
6. *Пузырев В.П., Эрдыниева Л.С., Кучер А.Н.* Генетико-эпидемиологическое исследование населения Тувы. Томск: СГТ, 1999. 256 с.
7. *Кучер А.Н., Ондар Э.А., Степанов В.А. и др.* Тувинцы: гены, демография, здоровье. Томск: Печатная мануфактура, 2003. 232 с.
8. *Потанов Л.П.* Очерки народного быта тувинцев. М.: Наука, 1969. 402 с.
9. *Степанов В.А., Пузырев В.П.* Микросателлитные гаплотипы Y-хромосомы демонстрируют отсутствие подразделенности и наличие нескольких компонентов в мужском генофонде тувинцев // Генетика. 2000. Т. 36. № 3. С. 377–384.
10. *Харьков В.Н., Степанов В.А., Медведева О.Ф. и др.* Различия структуры генофондов северных и южных алтайцев по гаплогруппам Y-хромосомы // Генетика. 2007. Т. 43. № 5. С. 675–687.
11. *Харьков В.Н., Степанов В.А., Медведева О.Ф. и др.* Происхождение якутов: анализ гаплотипов Y-хромосомы // Молекуляр. биология. 2008. Т. 42. № 2. С. 226–237.
12. *Харьков В.Н., Медведева О.Ф., Лузина Ф.А. и др.* Сравнительная характеристика генофонда телутов по данным маркеров Y-хромосомы // Генетика. 2009. Т. 45. № 8. С. 1132–1142.
13. *Харьков В.Н., Хамина К.В., Медведева О.Ф. и др.* Разнообразие генофонда хакасов: внутриэтническая дифференциация и структура гаплогрупп Y-хромосомы // Молекуляр. биология. 2011. Т. 45. № 3. С. 446–458.
14. *Derenko M., Malyarchuk B., Denisova G. et al.* Contrasting patterns of Y-chromosome variation in South Siberian population from Baikal and Altai-Sayan regions // Hum. Genet. 2006. V. 118. P. 591–604.
15. *Derenko M., Malyarchuk B., Denisova G. et al.* Y-chromosome haplogroup N dispersals from south Siberia to Europe // J. Hum. Genet. 2007. V. 52(9). P. 763–770.
16. *Malyarchuk B., Derenko M., Denisova G.* Phylogeography of the Y-chromosome haplogroup C in northern Eurasia // Ann. Hum. Genet. 2010. V. 74. P. 539–546.
17. *Malyarchuk B., Derenko M., Denisova G.* Ancient links between Siberians and Native Americans revealed by subtyping the Y chromosome haplogroup Q1a // J. Hum. Genet. 2011. V. 56. P. 583–586.
18. The Y-Chromosome Consortium. A nomenclature system for the tree of human Y-chromosomal binary haplogroups // Genome Research. 2002. V. 12. P. 339–348.
19. *Karafet T.M., Mendez F.L., Meilerman M.B. et al.* New binary polymorphisms reshape and increase resolution of the human Y chromosomal haplogroup tree // Genome Res. 2008. V. 18. P. 830–838.
20. <http://www.isogg.org/>
21. *Харьков В.Н., Степанов В.А., Боринская С.А. и др.* Структура генофонда восточных украинцев по гаплогруппам Y-хромосомы // Генетика. 2004. Т. 4. № 3. С. 415–421.
22. *Харьков В.Н., Степанов В.А., Феценко С.П. и др.* Частоты диаллельных гаплогрупп Y-хромосомы у белорусов // Генетика. 2005. Т. 41. № 8. С. 1132–1136.
23. *Степанов В.А., Пузырев В.П.* Анализ аллельных частот семи микросателлитных локусов Y-хромосомы в трех популяциях тувинцев // Генетика. 2000. Т. 36. № 2. С. 241–248.
24. *Butler J.M., Schoske R., Vallone P.M. et al.* A novel multiplex for simultaneous amplification of 20 Y chromosome STR markers // Forensic Sci. Int. 2002. V. 129(1). P. 10–24.
25. *Ayub Q., Mohyuddin A., Qamar R. et al.* Identification and characterisation of novel human Y-chromosomal microsatellites from sequence database information // Nucl. Acids Res. 2000. V. 28(2). P. e8.
26. *Nei M.* Molecular Evolutionary Genetics. N.Y.: Columbia Univ. Press, 1987.
27. *Excoffier L., Smouse P., Quattro J.* Analysis of molecular variance inferred from metric distances among DNA haplotypes: application to human mitochondrial DNA restriction data // Genetics. 1992. V. 131. P. 479–491.
28. *Excoffier L., Laval G., Schneider S.* Arlequin ver. 3.0: An integrated software package for population genetics data analysis // Evol. Bioinformatics Online. 2005. V. 1. P. 47–50.
29. *Bandelt H.-J., Forster P., Sykes B.C., Richards M.B.* Mitochondrial portraits of human populations using median networks // Genetics. 1995. V. 141. P. 743–753.
30. *Bandelt H.-J., Forster P., Rohl A.* Median-joining networks for inferring intraspecific phylogenies // Mol. Biol. Evol. 1999. V. 16. P. 37–48.
31. *Харьков В.Н., Степанов В.А.* Структура генофонда бурят по гаплогруппам Y-хромосомы: клинальная изменчивость и территориальная подразделенность // Материалы докладов IX Всероссийского популяционного семинара “Особь и популяция – стратегии жизни”. Уфа, 2006. С. 520–523.
32. *Богданова В.И.* Некоторые вопросы формирования антропологического состава современных тувинцев // Сов. этнография. 1978. № 6. С. 46–60.

33. Степанов В.А. Этногеномика населения Северной Евразии. Томск: Печатная мануфактура, 2002. 244 с.
34. Кучер А.Н., Пузырев В.П., Санчат Н.О., Эрдыниева Л.С. Генетико-демографическая характеристика сельского населения Республики Тува: национальный, родоплеменной состав, половозрастная структура // Генетика. 1999. Т. 35. № 5. С. 688–694.
35. Голубенко М.В., Еремина Е.Р., Тадинова В.Н. и др. Распространенность европеоидных и монголоидных гаплогрупп митохондриальной ДНК у народов Сибири и Средней Азии // Генофонд населения Сибири / Под ред. Коненкова В.И., Пузырева В.П. и Воеводы М.И. Новосибирск: Изд-во Ин-та археологии и этнографии СО РАН, 2003. С. 9–13.
36. Голубенко М.В., Пузырев В.П., Салюков В.Б. и др. Анализ распространенности “монголоидных” гаплогрупп митохондриальной ДНК среди коренного населения Тувы // Генетика. 2001. Т. 37. № 6. С. 831–839.
37. <http://www.smgf.org/>

## Gene-Pool Structure of Tuvinians Inferred from Y-Chromosome Marker Data

V. N. Kharkov, K. V. Khamina, O. F. Medvedeva, K. V. Simonova,  
I. Yu. Khitrinskaya, and V. A. Stepanov

*Institute of Medical Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, 63050 Russia*  
*e-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru*

The gene-pool structure of Tuvinians was examined in terms of the composition and frequency of Y-chromosome haplogroups in five geographically distant populations. In the Tuvinian gene pool, a total of 22 haplogroups were identified with six of these, which were the most frequent (C3c, C3\*, N1b, N1c1, Q1a3, and R1a1a). It was demonstrated that eastern regions of Tuva were most different from the other regions in haplotype frequencies. The evaluation of genetic diversity based on the frequencies of biallelic haplogroups and YSTR haplotypes revealed very high diversity values for all samples. In general, the genetic diversity values identified in Tuvinians were the highest for the indigenous ethnic groups of Siberia. The evaluation of the genetic differentiation of the samples examined using the analysis of molecular variance (AMOVA) showed that the gene pool of Tuvinians was relatively poorly differentiated with respect to haplogroup frequencies. Phylogenetic analysis within haplogroup N1b revealed strong founder effect, i.e., reduced diversity and starlike phylogeny of the median network of haplotypes, which formed a separate subcluster exclusive to Tuvinians. It was demonstrated that, in Tuvinians, haplogroup N1c1 was the most heterogeneous in haplotype profile and consisted of three different haplotype clusters, demonstrating considerable differences of western population from the rest of the Tuva populations. Phylogenetic analysis of haplogroups revealed common components for Tuvinians, Khakasses, Altaians, and Mongols.