

УТЕВСКАЯ О. М.<sup>1</sup>, ДИБИРОВА Х. Д.<sup>2</sup>, ЧУХРЯЕВА М. И.<sup>2,3</sup>, АГДЖОЯН А. Т.<sup>3</sup>,  
АТРАМЕНТОВА Л. А.<sup>1</sup>, БАЛАНОВСКАЯ Е. В.<sup>2</sup>, БАЛАНОВСКИЙ О. П.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Харьковський національний університет імені В.Н. Каразіна,  
Україна, 61022, г. Харків, пл. Свободи, 4, e-mail: outevsk@yandex.ua

<sup>2</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»,  
Россия, 115478, г. Москва, Москворечье, 1

<sup>3</sup> Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН,  
Россия, 119991, г. Москва, Губкина, 3

## ЗАПАДНОЕВРОПЕЙСКИЕ И ЗАПАДНОАЗИАТСКИЕ ВАРИАНТЫ ГАПЛОГРУППЫ R1b В УКРАИНСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ

Гаплогруппа R1b, определяемая SNP-маркером M269, является одной из наиболее характерных для Европы гаплогрупп Y-хромосомы. Ее частоты максимальны на западе и севере субконтинента и достигают в некоторых популяциях 80% и более (Франция, Британские о-ва) [1, 2]. На востоке Европы эта гаплогруппа встречается значительно реже, однако ее частоты остаются значительными.

Несмотря на частотный пик в Западной Европе, R1b предположительно имеет азиатское происхождение. Из Юго-Западной Азии в Европу носители R1b-M269 проникли, вероятнее всего, через Анатолию [3]. Ранее предполагали, что R1b появилась в Европе еще в палеолите [4], однако недавние исследования свидетельствуют скорее о неолитическом распространении [1]. В пределах Западной Европы эффект основателя привел к формированию локальных вариантов этой гаплогруппы [2]. В настоящее время существует целый ряд хорошо изученных SNP-маркеров, маркирующих субгруппы R1b с известным географическим распространением — как

с юго-западноазиатским, так и с западноевропейским [2, www.isogg.org] (рис. 1).

В украинских популяциях R1b-M269 входит в пятерку наиболее частых гаплогрупп и составляет от 2,2 до 9,4% от всех линий Y-хромосомы [2, 5–7]. Присутствие R1b в украинском генофонде может быть результатом миграции ее носителей как из Западной Европы, так и из Турции, Балканского региона, Кавказа или даже Центральной Азии. В данной работе мы предприняли попытку разграничить вклад восточных и западных миграций в украинский пул R1b Y-хромосом с использованием данных по микросателлитному разнообразию.

Маркеры (слева) и классификация гаплогрупп (справа) приведены в соответствии с ISOGG 2015 [www.isogg.org]. Данные о географическом распространении субгрупп взяты из [2].

Варианты M269 (xL23) и L23 (xM412) распространены преимущественно в Передней Азии (синонимичное название этого региона — «Юго-Западная Азия» в русскоязычной литературе и «West Asia» в англоязычной литературе).



Рис. 1. Фрагмент филогенетического дерева гаплогруппы R1b

## Материалы и методы

Материалом для исследования были 90 образцов ДНК из популяций украинцев, относящихся к Y-хромосомной ветви R-M343. Образцы ДНК были собраны в 13 областных популяциях у коренных украинцев — неродственных между собою мужчин.

Гаплогруппы Y-хромосомы R1b, R1b1a и R1b1a2 были определены генотипированием на соответствующие SNP-маркеры M343, P297 и M269 с использованием TaqMan зондов (Applied Biosystems) методом ПЦР в реальном времени (7900HT, Applied Biosystems) и подтверждены предикцией по STR-гаплотипу. STR-гаплотипы получены в ходе генотипирования 17 микросателлитных локусов набора Y-filer PCR Amplification Kit (Applied Biosystems): DYS19, DYS385a, DYS385b, DYS389a, DYS389b, DYS390, DYS391, DYS392, DYS393, DYS437, DYS438, DYS439, DYS448, DYS456, DYS458, DYS635, GATAH4. Классификация гаплогрупп Y-хромосомы приведена в соответствии с ISOGG 2015 [www.isogg.org]. Номенклатура микросателлитных локусов дана в соответствии с сертификацией U. S. National Institute of Standards and Technology [www.cstl.nist.gov/biotech/strbase/multiplx.htm].

Гаплотипы 83 украинских образцов и 993 гаплотипов из работы [2] использованы для построения общей медианной сети гаплотипов гаплогруппы R1b-M269. Медианная сеть построена в программе Network 4.6 (режим Reduce Median) по данным о полиморфизме 8 STR локусов Y-хромосомы: DYS19, DYS389a, DYS389b, DYS390, DYS391, DYS392, DYS393, DYS439. Кластеры, выявленные на медианной сети, проверялись на специфичность: 1) по географической принадлежности образцов; 2) по географическому ареалу субгаплогрупп, к которым они относятся (для всех гаплотипов из работы [2] был известен их субвариант R1b-M269). Рассчитывалась доля украинских образцов в каждом кластере и оценивался вклад европейских и азиатских субвариантов в общий пул украинских R1b-M269 Y-хромосом. В качестве меры микросателлитного разнообразия использовалась средняя дисперсия, рассчитанная по 8-ми STR локусам.

## Результаты и обсуждение

По результатам генотипирования из 90 украинских образцов ДНК, принадлежащих ветви R-M343, 89 образцов были отнесены к гаплогруппе R-M269 и 1 образец определен как R-P297 (xM269). Среди изученных образцов не было обнаружено вариантов M343\* и M73 («корневых») гаплогрупп, не относящихся ни к одной из тестируемых субгаплогрупп в их пределах). Частоты гаплогруппы R1b1a2-M269 в разных популяциях варьировали от 3,4 до 12,7%, в среднем по Украине составляя 7,4%. Четких географических градиентов в распределении частот по украинским популяциям выявлено не было.

STR-гаплотипы украинских образцов были использованы для выявления субкластеров в пределах R-M269. Для этого была построена медианная сеть гаплотипов R-M269 (рис. 2), основу которой составили гаплотипы, опубликованные в [2], исследованные одновременно и по SNP-маркерам, и по STR-маркерам. Данные по каждому образцу [2] включали следующую информацию:

- 1) страна;
- 2) SNP-маркер, подтверждающий принадлежность образца к конкретной гаплогруппе Y-хромосомы (L2, L20, M529, L23, L48, M222, M269, M412, M73/M478, S116, U106, U152, U198) (рис. 1);
- 3) STR-гаплотип (8 локусов Y-хромосомы: DYS19, DYS389a, DYS389b, DYS390, DYS391, DYS392, DYS393, DYS439).

На полученной медианной сети выделяются два высокоспецифичных кластера, обозначенные  $\alpha$  и  $\beta$ . Суммарная доля гаплотипов, принадлежащих «юго-западноазиатским» гаплогруппам

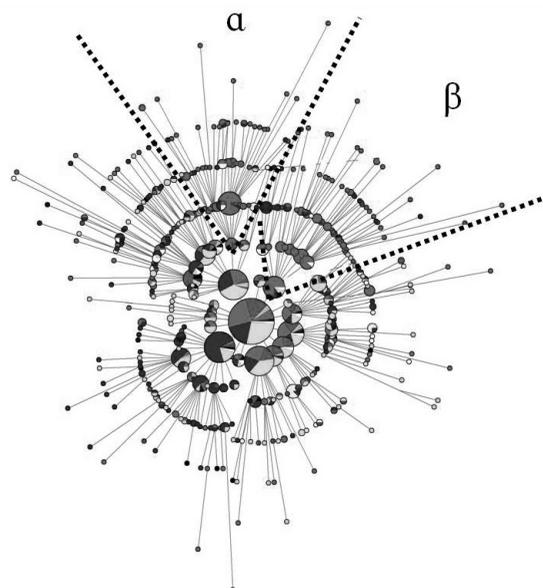


Рис. 2. Медианная сеть гаплотипов R-M269

M269 (xL23) и L23 (xM412), составляет в них 94,1%. Географически большая часть гаплотипов относится к Турции, Башкирии, Кавказскому региону и Южной Европе (Италия, Украина, Греция). Остальная часть сети, лежащая вне кластеров  $\alpha$  и  $\beta$ , на 95,6% состоит из образцов, относящихся к «западноевропейской» гаплогруппе M412 и ее субветвям. Географически она представляет Северную, Западную и Центральную Европу (табл. 1).

Из всех украинских гаплотипов одна треть (28 из 83) попала в «юго-западноазиатские» кластеры, две трети (55 из 83) оказались в «западноевропейской» части сети.

Построена в программе Network 4.6 (в режиме Reduce Median) по данным о 1076 8-локусных STR-профилях Y-хромосомы: DYS19, DYS389a, DYS389b, DYS390, DYS391, DYS392, DYS393, DYS439. Каждый круг сети соответствует гаплотипу или группе одинаковых гаплотипов; размер круга пропорционален числу гаплотипов. Один шаг линий соответствует одному мутационному событию.

Кластеры  $\alpha$  и  $\beta$  обособлены от остальных гаплотипов мутационным шагом 12 $\leftrightarrow$ 13 в локусе DYS393: гаплотипам этих кластеров свойственны аллели 11 и 12, тогда как для остальной части медианной сети характерны аллели 13, 14 и 15.

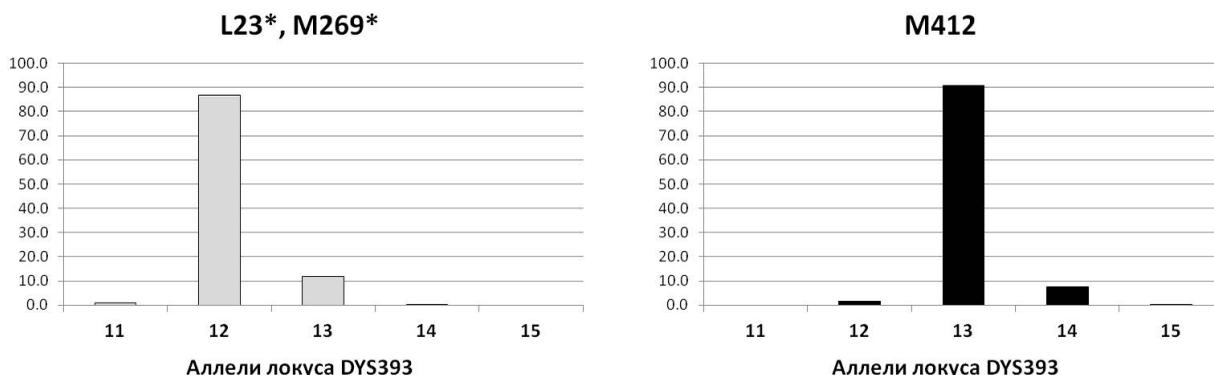
Анализ частотного распределения аллелей локуса DYS393 в разных гаплогруппах Y-хромосомы (рис. 3) показал, что у «юго-западноазиатских» вариантов R-L23\* и R-M269\* основным аллелем является DYS393=12 (почти у 90% гаплотипов), тогда как у гаплогрупп «западноевропейской» ветви R-M412 основным аллелем является DYS393 = 13 (более чем у 90% гаплотипов). Таким образом, STR-маркер DYS393 позволяет дифференцировать мажорную европейскую гаплогруппу R1b-M269 на юго-западноазиатские (аллели 12 и ниже) и западноевропейские (аллели 13 и выше) субварианты.

Частотные распределения аллелей локуса DYS393 в азиатских и европейских популяциях (рис. 4) соответствуют спектру и частотам встречающихся в них гаплогрупп: в Юго-Западной

Таблица 1

**Характеристика кластеров медианной сети R1b-M269**

Характеристика	$\alpha$ -кластер	$\beta$ -кластер	Остальная сеть
Всего гаплотипов	104	146	826
Гаплотипов украинцев	11	17	55
Гаплотипов азиатских и кавказских популяций	62	59	36
Гаплотипов европейских популяций (без украинцев)	31	70	735
«Юго-западноазиатские» гаплогруппы			
Количество L23* гаплотипов (без украинцев)	78	105	31
Количество M269* гаплотипов (без украинцев)	8	18	3
Доля западноазиатских гаплогрупп L23* и M269*	0,9247	0,9535	0,0441
«Западноевропейские» гаплогруппы			
Количество M412 гаплотипов (без украинцев)	7	6	737
Доля западноевропейских гаплогрупп M412	0,0753	0,0465	0,9559



**Рис. 3.** Частотное распределение аллелей локуса DYS393 Y-хромосомы среди «юго-западноазиатских» (L23\*, M269\*) и «европейских» (M412) гаплогрупп

Азии преобладает DYS393 = 12 (76%) в Западной Европе — DYS393 = 13 (81%).

Украинские образцы по локусу DYS393 занимают промежуточное положение между азиатскими и европейскими популяциями (рис. 4): доли аллелей DYS393 = 12 и DYS393 = 13 составляют 34 и 56% соответственно.

Общее микросателлитное разнообразие R1b-M269, вычисленное как средняя дисперсия по 8-ми исследованным STR-локусам (табл. 2), постепенно повышается в направлении от Северной Европы к Центральной и Южной, достигая сравнительно высоких значений в Юго-Восточной Европе, Турции и на Кавказе. Учитывая известную филогеографию R1b-M269, высокое микросателлитное разнообразие R1b-M269 на границе Европы и Азии скорее всего соответствует вторичной зоне смешения разных линий, давно разделившихся и эволюционировавших независимо друг от друга. Данных по другим, более восточным областям Юго-Западной Азии, было недостаточно для данного анализа. Низкое

микросателлитное разнообразие в Башкирии свидетельствует о недавнем эффекте дрейфа генов.

### Выводы

Показано, что STR-маркер DYS393 с точностью выше 90% позволяет дифференцировать мажорную европейскую гаплогруппу R1b-M269 на юго-западноазиатские (аллели 12 и ниже) и западноевропейские (аллели 13 и выше) субварианты.

**Среди украинских Y-хромосом, относящихся к линии R1b-M269, встречаются как западноевропейские, так и юго-западноазиатские субварианты в примерном соотношении 2:1.** Данный вывод подтверждается распределением украинских STR-гаплотипов в обеих частях медианой сети — «европейской» и «азиатской».

Относительно высокое значение микросателлитного разнообразия, полученное для Украины, также может свидетельствовать о смешении разных линий R1b-M269 в Северном Причер-

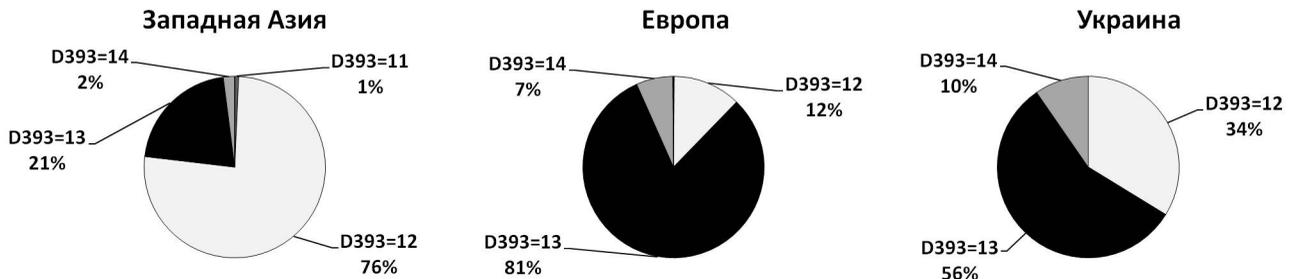


Рис. 4. Частотное распределение аллелей локуса DYS393 Y-хромосомы в юго-западноазиатских и европейских популяциях

Таблица 2

### Микросателлитное разнообразие R1b-M269 в разных популяциях

Страна	Объем выборки	Дисперсия	Страна	Объем выборки	Дисперсия
<i>Северная Европа</i>			<i>Южная и Юго-Восточная Европа</i>		
Эстония	17	0.3024	Словения	17	0.3851
Швеция	15	0.2976	Украина	83	0.3495
Англия	73	0.2610	Румыния	32	0.3246
Ирландия	81	0.2578	Франция	68	0.3040
Дания	40	0.2323	Италия	105	0.2581
Нидерланды	44	0.2100	Греция	24	0.1936
<i>Центральная Европа</i>			<i>Юго-Западная Азия, Кавказ, Приуралье</i>		
Венгрия	22	0.2998	Турция	77	0.3605
Польша	25	0.2929	Кавказ	34	0.3523
Германия	140	0.2908	Башкирия	38	0.1032
Швейцария	83	0.2900			
Словакия	45	0.2654			
Чехия	9	0.2431			

номорье. Учитывая географическое положение Украины, а также общую филогеографию линии R1b-M269, можно предположить, что **присутствие азиатских и европейских вариантов R1b в украинском Y-хромосомном генофонде является результатом разных миграций — за-**

**падных (из Западной Европы) и восточных (из Анатолии, с Кавказа).** Вопрос о времени этих демографических событий остается открытым.

*Исследование поддержано грантом ДФФД України ДФ53/071, Программой «Молекулярная и клеточная биология» Президиума РАН, грантами РФФ 14-14-00827 и РФФИ 13-04-01711.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Balaresque P., Bowden G. R., Adams S. M., Leung H. Y., King T. E., Rosser Z. H., Goodwin J., Moisan J. P., Richard C., Millward A., Demaine A. G., Barbujani G., Previderè C., Wilson I. J., Tyler-Smith C., Jobling M. A. A predominantly neolithic origin for European paternal lineages // *PLoS Biology*. — 2010. — 8 (1).
2. Myres N. M., Rootsi S., Lin A. A., Järve M., King R. J., Kutuev I., Cabrera V. M., Khusnutdinova E. K., Pshenichnov A., Yunusbayev B., Balanovsky O., Balanovska E., Rudan P., Baldovic M., Herrera R. J., Chiaroni J., Di Cristofaro J., Vilems R., Kivisild T., Underhill P. A. A major Y-chromosome haplogroup R1b Holocene era founder effect in Central and Western Europe // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2011. — 19 (1). — P. 95–101.
3. Cinnioglu C., King R., Kivisild T., Kalfoglu E., Atasoy S., Cavalleri G. L., Lillie A. S., Roseman C. C., Lin A. A., Prince K., Oefner P. J., Shen P., Semino O., Cavalli-Sforza L. L., Underhill P. A. Excavating Y-chromosome haplotype strata in Anatolia // *Hum. Genet.* — 2004. — 114 (2). — P. 127–148.
4. Semino O., Passarino G., Oefner P. J., Lin A. A., Arbuzova S., Beckman L. E., De Benedictis G., Francalacci P., Kouvatsi A., Limborska S., Marcikiae M., Mika A., Mika B., Primorac D., Santachiara-Benerecetti A. S., Cavalli-Sforza L. L., Underhill P. A. The genetic legacy of Paleolithic Homo sapiens sapiens in extant Europeans: a Y-chromosome perspective // *Science*. — 2000. — 290 (5494). — P. 1155–1159.
5. Battaglia V., Fornarino S., Al-Zahery N., Olivieri A., Pala M., Myres N. M., King R. J., Rootsi S., Marjanovic D., Primorac D., Hadziselimovic R., Vidovic S., Drobic K., Durmishi N., Torroni A., Santachiara-Benerecetti A. S., Underhill P. A., Semino O. Y-chromosomal evidence of the cultural diffusion of agriculture in Southeast Europe // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2009. — 17 (6). — P. 820–830.
6. Varzari A., Kharkov V., Nikitin A. G., Raicu F., Simonova K., Stephan W., Weiss E. H., Stepanov V. Paleo-Balkan and Slavic Contributions to the Genetic Pool of Moldavians: Insights from the Y Chromosome // *PLoS One*. — 2013. — 8 (1): e53731.
7. Mielnik-Sikorska M., Daca P., Woźniak M., Malyarchuk B. A., Bednarek J., Dobosz T., Grzybowski T. Genetic data from Y chromosome STR and SNP loci in Ukrainian population // *Forensic Sci. Int. Genet.* — 2013. — 7 (1) — P. 200–203.

**UTEVSKA O.M.<sup>1</sup>, DIBIROVA K.H.D.<sup>2</sup>, CHUKHRAEVA M.I.<sup>2,3</sup>, AGDZHOYAN A.T.<sup>3</sup>, ATRAMENTOVA L.A.<sup>1</sup>, BALANOVSKA E.V.<sup>2</sup>, BALANOVSKY O.P.<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> V.N. Karazin Kharkiv National University,

Ukraine, 61022, Kharkiv, Svobody sq., 4, e-mail: outevsk@yandex.ua

<sup>2</sup> Research Centre for Medical Genetics,

Russia, 119991, Moscow, Gubkin str., 3

<sup>3</sup> Vavilov Institute for General Genetics,

Russia, 115478, Moscow, Moskvorechie, 1

#### WEST EUROPEAN AND WEST ASIAN VARIANTS OF THE HAPLOGROUP R1b IN UKRAINIAN POPULATION

**Aims.** We studied the contribution of the West European and West Asian variants of Y-chromosomal haplogroup R1b into Ukrainian gene pool. **Methods.** The Y-STR profiles of R1b haplotypes with known variant affiliation were used to define the affiliation of Ukrainian haplotypes. **Results.** Locus DYS393 differentiates R1b-M269 haplotypes into West Asian (M269 (xL23), L23 (xM412), alleles 12 and lower) and West European (M412, alleles 13 and higher) with accuracy above 90%. Ukrainian STR haplotypes were distributed between Asian and European parts of the median network in the ratio 1:2. The frequency distribution of DYS393 alleles in Ukrainians was intermediate between those of Asian and European populations. **Conclusion.** Our results indicate mixing of the different R1b lineages in the contact zone between Asia and Europe. The presence of Asian and European subhaplogroups R1b in Ukrainian populations is caused by the migratory flows from west and east.

**Keywords:** Y-chromosome, haplogroup, STR markers, haplotype, Ukrainians.