

# ЭТНИЧЕСКАЯ ГЕНОМИКА: АНАЛИЗ ГЕНОМНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ПОПУЛЯЦИЙ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

С.А. Лимборская<sup>1</sup>, Д.А. Вербенко<sup>1</sup>, А.В. Хрунин<sup>1</sup>, П.А. Сломинский<sup>1</sup>, Н.А. Бебякова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Учреждение Российской академии наук Институт молекулярной генетики РАН, Москва

<sup>2</sup> Северный государственный медицинский университет, Архангельск

**Введение.** Генофонд популяций нашей страны формировался в ходе долговременных контактов между народами, проживающими в районах с различными климатическими условиями и обладающих самобытными элементами культуры и традиций. Исследование основных характеристик генофонда является одной из задач этнической геномики. Изменчивость каждого из геномных регионов характеризует отдельную историческую родословную линию, сложившуюся под влиянием факторов внешней среды. Задачей настоящей работы явилось молекулярно-генетическое изучение популяций Архангельской области с использованием маркеров ДНК различного типа.

**Материалы и методы.** Использованы образцы ДНК из ряда популяций Архангельской области, собранных в результате экспедиций за период с 1999 по 2010 г. В популяционные выборки включали неродственных представителей населения, являющихся потомками уроженцев конкретных районов Архангельской области в трех поколениях. В исследованиях участвовали только лица, письменно выразившие свое добровольное информированное согласие. В работе анализировался полиморфизм митохондриальной ДНК, Y-хромосомы и аутомсомной (ядерной) ДНК. С помощью маркеров митохондриальной ДНК определяли исторические родословные по женской линии, с помощью маркеров Y-хромосомы – по мужской. Изучение полиморфных маркеров ядерной ДНК позволяло проводить комплексную характеристику популяций. Оценка генетической вариабельности основывалась на использовании различных типов полиморфизма – полиморфных мини- и микросателлитов, инсерционно-делеционного полиморфизма, однонуклеотидных замен, а также их устойчивых комбинаций в составе гаплотипов.

**Результаты и обсуждение.** Анализ полиморфизма митохондриальной ДНК в популяциях Архангельской области показал, что здесь представлено несколько исторических родословных по материнской линии, основная из которых – гаплогруппа H, составляющая почти половину всех имеющих и являющуюся типичной для европейского населения. Остальные гаплогруппы также характерны для Европы и представлены в количестве, соответствующем европейскому. С помощью анализа полиморфных маркеров Y-хромосомы показано сходство этих популяций с другими популяциями русских, но, кроме того, выявлено значительное присутствие финно-угорского компонента, обуславливающего своеобразие мужского генофонда этого региона. Изучение вариабельности ядерного генома, основанного как на анализе полиморфизма отдельных генов (GSTA1, GSTT1, TP53, DRD2), так и целых хромосомных регионов, также демонстрировало специфику распределения геномных маркеров, определяющую отличия от популяций русского населения других регионов России.

**Заключение.** Большинство исследованных в работе маркеров выявляет своеобразие генофонда русского населения Архангельской области. Основная часть изменчивости изученных маркеров совпадает с таковой у восточнославянских популяций, но некоторые особенности позволяют предположить наличие компонента, характерного для народов финно-угорской языковой группы. Различные участки генома отражают отдельные линии эволюционных траекторий генофонда популяций Архангельской области.

**Ключевые слова:** Архангельская область, геномное разнообразие, ДНК полиморфизм, минисателлиты, микросателлиты, однонуклеотидный полиморфизм, гаплотипы

## Введение

Исследование основных характеристик генофонда является одной из задач этнической геномики – науки об особенностях геномного разнообразия человека на разных уровнях организации популяционных систем населения – отдельных популяций, этносов, этнотерриториальных общностей. Генофонд популяций нашей страны сложился в ходе долговременных взаимодействий этнических групп, проживающих в районах с различными климатическими условиями и обладающих самобытными элементами культуры и традиций. Население Архангельской области, расположенной в широком диапазоне климатических условий, имеет богатую историю. В древности территория области была заселена финно-угорскими племенами, потомками которых в дальнейшем стали меря, весь, чудь, пермь. Согласно археологическим данным, в самые западные регионы области с V в. н.э. начали проникать славянские племена (кривичи, словене новгородские), о чем можно судить по наличию захоронений в виде курганов, характерных для славянской культуры. В IX–X вв. с юго-запада на территорию области продвигается новая волна славянского населения – словене ильменские племена, принесшие в край пашенное земледелие. С XI–XII вв. началось активное заселение края русскими, проходившее в основном двумя потоками – из Новгородской земли и Владимиро-Суздальской Руси, и продолжавшееся вплоть до XV в., когда закончилось становление русской этнической общности на данной территории, в процессе которого происходила ассимиляция автохтонного населения, относящегося к финно-угорским племенам.

Через архангельские земли шло проникновение русских на Урал и в Зауралье. На пересечении торговых путей возникали новые поселения: Вельск (1137 г.), Шенкурск (1315 г.), Холмогоры (1328 г.), Каргополь (1380 г.), Сольвычегодск (1492 г.) и др. В XVI в. Поморье, территория, примыкающая к Белому морю и Северному ледовитому океану, составляла важную часть государства и играла значительную роль в становлении культуры русского этноса. В настоящее время из финно-угорских народов на территории области живут вепсы на западе, коми на востоке, и немногочисленные карелы на юго-западе. Русское население по данным антропологии и этнологии гетерогенно и имеет характерные особенности в конкретных регионах, формированию которых способствовали различия в этнических процессах, а также в определенном разнообразии как социально-экономического развития, так и природно-климатических факторов

В настоящей работе особое внимание уделено анализу собственных исследований по молекулярно-генетическому изучению популяций Архангельской области: пос. Холмогоры Архангельского района, пос. Ошевенское Каргопольского района, дер. Белая Слуда Красноборского района, г. Мезень Мезенского района. Благодаря использованию маркеров ДНК различного типа выявлены особенности генофонда этого региона, входящего в состав Российской Федерации.

## Типы полиморфных маркеров ДНК в этнической геномике

Все маркеры ДНК с позиций популяционных исследований можно разделить на три группы: маркеры митохондриальной ДНК, маркеры Y-хромосомы и аутосомные маркеры ядерной ДНК [Лимборская, Хуснутдинова, Балановская, 2002; Лимборская, Вербенко, Хрунин, Сломинский, 2007; Тарская, Гоголев, Ельчинова, Егорова, Лимборская, 2009]. В геноме имеется несколько типов полиморфизма: однонуклеотидные замены, инсерционно-делеционный полиморфизм, полиморфные мини – и микросателлиты. Каждому типу маркеров соответствуют определенные свойства, использование которых позволяет всесторонне исследовать микроэволюцию отдельных популяций и их совокупностей. Популяционная вариативность этих маркеров определяется факторами микроэволюции (миграция, селекция, генетический дрейф, спонтанный мутагенез) [Алтухов, Салменкова, 2002; Картавец, 2005], однако ее характер по-разному отражает результат действия этих процессов [Лимборская, Вербенко, Хрунин, Сломинский, 2007]. Например, основными особенностями полиморфизма митохондриального генома является отсутствие рекомбинаций, высокий уровень изменчивости и материнский тип наследования. Y-хромосомный полиморфизм является противоположным митохондриальному – маркеры наследуются только по отцовской линии. Оба типа полиморфизма дополняют друг друга, давая раздельную информацию об отцовском и материнском вкладе в эволюцию популяций. Это явление дало новые, не существовавшие ранее возможности в популяционных исследованиях – проследить и сопоставить историю женской и мужской части популяции и оценить их вклад в популяционный генофонд.

Ядерные аутосомные маркеры ДНК характеризуют сообщества в целом, не акцентируя внимание на особенности генетического вклада различных полов. Использование определенных ти-

пов ядерного полиморфизма, как полагают многие исследователи, позволяет оценить те или иные временные события, происходившие в истории популяции. Так же, как митохондриальные и Y-хромосомные маркеры, многие участки других хромосом (аутосом), обладающие достаточной устойчивостью в наследовании, имеют свою независимую эволюционную траекторию. Полагают, что в геноме человека число таких участков может достигать нескольких тысяч, и каждый из них может дать информацию о генетической истории соответствующей родословной линии.

Самыми распространенными полиморфными участками в геноме человека являются точечные замены нуклеотидов, представляющие собой так называемый однуклеотидный полиморфизм (ОНП), который характеризуется очень низкой скоростью возникновения. Согласно последним исследованиям консорциума «1000 геномов», скорость мутаций для ОНП составляет  $10^{-8}$  на нуклеотид на поколение [Durbin, Abecasis, Altshuler et al, 2010]. Чем меньше скорость возникновения полиморфизма, тем более отдаленные события он маркирует. Таким образом, данный тип полиморфизма используют в тех случаях, когда хотят выяснить события, происходившие в очень отдаленные времена [Лимборская, Вербенко, Хрунин, Сломинский, 2007].

В геноме имеются и другие типы полиморфизма, например, так называемые гипервариабельные участки: мини- и микросателлитные маркеры ДНК [Вербенко, Лимборская, 2008]. Оказалось, что во многих участках генома находятся тандемные повторы, т.е. одна небольшая нуклеотидная последовательность может быть повторена несколько раз, причем эти последовательности следуют один за другим стык в стык. Число таких повторов в одном участке генома может значительно различаться у разных индивидуумов. Для микросателлитов скорость мутаций составляет  $10^{-3}$ – $10^{-5}$  [Durbin, Abecasis, Altshuler et al, 2010], что значительно выше, чем в случае точечных замен ОНП. Как будет показано далее, изучение этого типа полиморфизма позволяет тестировать события относительно недавнего прошлого.

В настоящее время изучение полиморфизма ДНК проводится во многих популяциях мира. Подобные исследования позволили выявить значительные внутри- и межпопуляционные различия в частотах полиморфных фрагментов ДНК во многих географических регионах мира, что стало одной из важнейших характеристик генетической структуры популяций человека. Регион Восточной Европы населен большим количеством этнических групп, взаимодействующих в течение длительного времени и значительно отличающихся по антро-

пологическим, лингвистическим и этнографическим характеристикам. Благодаря этому, особенности генофонда популяций Архангельской области можно определять не только в сравнении с генофондом других русских популяций но и иных народов, населяющих территорию Восточной Европы. Исследование геномного полиморфизма популяций Архангельской области проведено нашим коллективом с использованием различных типов полиморфных маркеров ДНК, подробная характеристика которых представлена далее.

### Полиморфизм митохондриальной ДНК

Первым полиморфизмом ДНК, который был использован для изучения популяций человека – это полиморфизм митохондриальной ДНК. Следует отметить, что каждая клетка нашего организма содержит два генома – один ядерный, в котором зашифрованы основные наши признаки, другой содержится вне ядра – в митохондриях, основная роль которых состоит в обеспечении клетки энергией. В каждой клетке имеется от нескольких десятков до нескольких тысяч митохондрий. Как правило, все митохондрии одного и того же организма обладают одинаковым геномом.

Геном митохондрий очень мал (16569 нуклеотидов), в нем содержится всего 37 генов, которые кодируют белки, необходимые для функционирования митохондрии. Он обладает очень высоким уровнем полиморфизма, т.к. скорость накопления мутаций здесь в 10–15 раз выше, чем в ядерном геноме. Митохондриальный геном у человека наследуется по материнской линии. Таким образом, его анализ дает информацию о генетической истории по женской линии [Лимборская, Вербенко, Хрунин, Сломинский, 2007].

Митохондриальный геном, представляющий собой молекулу ДНК, рассматривают как единое целое, передающееся из поколения в поколение по материнской линии без существенных изменений. Человечество имеет множество вариантов митохондриального генома, различающихся между собой сочетанием конкретных полиморфных точек, называемым гаплотипом.

При построении дендрограмм на основе гаплотипов митохондриальной ДНК обнаружено, что конкретные гаплотипы объединяются в ветви на основе сходства их полиморфных участков. Такие ветви названы гаплогруппами и в основе каждой из них имеются определенные мутации, называемые диагностическими. Именно по анализу этих мутаций можно отнести конкретный вариант мито-

хондриальной ДНК (гаплотип) к той или иной гаплогруппе. По существу каждая гаплогруппа (ветвь, составленная из родственных гаплотипов) представляет собой историческую родословную линию, ведущую своё начало от одного предка по материнской линии. Такие исторические родословные, гаплогруппы, принято обозначать конкретными латинскими буквами.

В популяциях Европы характерными историческими линиями являются гаплогруппы мтДНК, обозначаемые как H, J, K, W1, T, U4, U5, V, X и W [Лимборская, Хуснутдинова, Балановская, 2002; Бермишева, Викторова, Хуснутдинова, 2003; Малярчук, 2004; Хуснутдинова, Викторова, Ахметова и др., 2006; Tambets, Rootsi, Kivisild et al., 2004; Roostalu, Kutuev, Loogvali, 2007; Loogvali, Roostalu, Malyarchuk et al., 2004; Belyaeva, Bermisheva, Khrunin et al., 2003]. Митохондриальный генофонд славян является частью генофонда всей системы европейских народов. Значительная часть (97.8%) гаплогрупп мтДНК русского населения совпадают с основными европейскими [Malyarchuk, Derenko, Grzybowski, 2004; Малярчук, 2004; Морозова, Наумова, Рычков, 2004; Malyarchuk, Grzybowski, Derenko et al., 2010; Malyarchuk, Derenko, Grzybowski et al., 2010; Grzybowski, Malyarchuk, Derenko et al., 2007].

Одно из первых исследований митохондриальной ДНК в популяциях Архангельской области было проведено нами в сравнительном исследовании полиморфизма митохондриальной ДНК в популяции из села Ошевенское с популяциями белорусов и русских из Уфы [Belyaeva, Bermisheva, Khrunin et al., 2003]. Результаты показали, что в изученных популяциях имеется широкий спектр гаплотипов, однако особенно часто встречается гаплотип, относящийся к гаплогруппе H, характерной для большинства европейских народов. В популяции Ошевенского частота ее составляет 48.7%, что сопоставимо с частотой встречаемости в других русских и европейских популяциях. Показана высокая частота гаплогруппы U (26.3% в популяции русских Архангельской области, 28.3% у белорусов и 30% у русских Башкирии), в том числе субгаплогруппы U5 (наиболее древней европейской субгаплогруппы кластера U). Следует подчеркнуть, что в образцах из Ошевенского была обнаружена с частотой 6.6% субгаплогруппа U5b1, не характерная для европеоидных популяций, но описанная в литературе как специфичная для популяции саамов. Следовательно, митохондриальный генофонд некоторых популяций русских Архангельской области сохраняет до настоящего времени материнские линии предковых финно-угорских племен.

Частота гаплогруппы K также является достаточно высокой в популяции северных русских из Ошевенского (7.9%), в то время как в других изученных нами популяциях не превышает 2.2%. Другими распространенными гаплогруппами в изученных популяциях являются гаплогруппы J (около 5%) и T, относительно последней следует отметить, что частота ее встречаемости у северных русских из Ошевенского повышена до 9.2% в сравнении с русскими из Башкирии (3.6%). Остальные гаплогруппы являются редкими: например, гаплогруппы I, W и X, которые широко распространены в европейских популяциях. Можно также отметить, что вклад гаплогруппы M, широко распространенной в монголоидных популяциях, в популяции Ошевенского минимален (1.3%).

Несмотря на значимость исследований мтДНК считается, что работы в направлении анализа митотипов славянских популяций [Grzybowski, Malyarchuk, Derenko et al., 2007], и их подробное изучение еще впереди. Тем не менее, имеющиеся на сегодня результаты по митохондриальной ДНК Архангельской области позволяют считать, что здесь представлено несколько исторических родословных по материнской линии, основная из которых – гаплогруппа H, составляющая почти половину всех имеющихся и являющаяся типичной для европейского населения. Остальные гаплогруппы также характерны для Европы и представлены в количестве, соответствующем европейскому. Таким образом, по материнской линии генофонд населения Архангельской области можно считать типичным европейским митохондриальным генофондом, содержащим тем не менее некоторые характерные особенности.

### Полиморфизм ДНК Y-хромосомы

В геноме человека имеется также система маркеров, позволяющих оценивать генетический вклад в этническую историю по мужской линии. Y-хромосома содержится только в геноме мужчин и передается в ряду поколений от отца к сыну, сохраняя один и тот же генетический материал и одно и то же сочетание полиморфных маркеров – гаплотипов. Эта структура является достаточно устойчивой во времени, хотя и подвергается изменениям за счет спонтанных мутаций.

В ДНК Y-хромосомы, как любого участка ядерного генома, имеются разные типы полиморфизма, в том числе – точковые замены и микросателлитные маркеры (подробнее о них см. в разделе об аутосомных маркерах ДНК). В зависимости от

поставленных задач можно проводить изучение популяционного полиморфизма Y-хромосомы либо по микросателлитным маркерам, либо по точковым заменам, или же по комбинациям обоих типов полиморфизма

Гаплотипы, представляющие собой сочетания точковых замен Y-хромосомы, используют в качестве инструментов для изучения давних генетических событий, в особенности – древних миграций, учитывая низкую скорость возникновения точковых мутаций. Для оценки относительно недавних событий, происходивших в пределах 1–2 тысяч лет, в исследование необходимо брать другой тип полиморфизма – быстро мутирующие участки микросателлитной ДНК [Лимборская, Вербенко, Хрунин, Сломинский, 2007].

Одной из первых работ по исследованию гаплотипов микросателлитных локусов Y-хромосомы Архангельской области является проведенное нами исследование аллельного полиморфизма и гаплотипов пяти микросателлитных маркеров Y-хромосомы (DYS 393, DYS 392, DYS 391, DYS 390, DYS 19) в популяциях Ошевенского и пос. Холмогоры в сравнении с популяцией Курской области [Хрунин, Бебякова, Иванов и др., 2005]. Сравнительная оценка частот вариантов выявила высоко достоверные различия между этнокультурными группами северных и южных русских, в основном обусловленные высокой частотой в Архангельской популяции вариантов геномных участков DYS 392 и 393, содержащих 14 повторяющихся элементов [Кравченко, Сломинский, Бец и др., 2002]. Высокая частота данных вариантов обнаружена также в ряде популяций Северной Европы. Другими авторами также отмечено сходство северных русских (Псков) и поморов (Архангельская область) с угро-финским и прибалтийским населением, в то время как остальные восточнославянские популяции оказались весьма близки населению центральной и восточной областей Европы [Malyarchuk, Derenko, Grzybowski et al., 2004].

Сравнительные расчет генетических расстояний между популяциями из Архангельской и Курской областей, а также популяциями Европы (в том числе восточнославянскими [Кравченко, Сломинский, Бец и др., 2002]) показал, что популяции из Архангельской области, в отличие от других популяций восточных славян оказалась более близки к популяциям финно-угорской языковой группы (саамы и эстонцы). Эти особенности обусловлены наличием в генофонде Архангельских популяций гаплотипов, которые главным образом характерны для финно-угорских, что было подтверждено и методом медианных сетей.

При использовании метода медианных сетей было обнаружено, что популяция Курской области

имеет однополюсную структуру, тогда как популяция Архангельской области имела двухполюсную структуру, состоящую из двух групп гаплотипов достаточно удаленных друг от друга. Один полюс имел сходство с Курской и другими восточно-славянскими популяциями, тогда как второй полюс имел гаплотипы, характерные для финно-угорских популяций. Таким образом, была выявлена почти равная представленность в изучаемых популяциях Архангельской области исторических родословных по мужской линии, характерных для славянского населения и автохтонного финно-угорского.

Последующие исследования Y-хромосомного полиморфизма в населении Архангельской области позволил выявить новые интересные особенности. Также как и в случае митохондриальной ДНК, гаплотипы Y-хромосомы, составленные из точковых полиморфизмов, образуют на дендрограммах единые ветви, также обозначаемые как гаплогруппы. У мужского населения Европы выявлено несколько гаплогрупп (в основном, R1b, R1a, I1a, N1c1, E, J, P), отражающих наличие здесь соответствующего числа исторических мужских родословных [Semino, Passarino, Oefner et al., 2000; Степанов, Харьков, Пузырев, 2006; Balanovsky, Rootsi, Pshenichnov et al., 2008].

Оказалось, что по некоторым линиям имеются различия в популяциях Западной и Восточной Европы. Например, гаплогруппа R1b распространена в Западной Европе и редко встречается в Восточной. Родственная ей гаплогруппа R1a, напротив, значительна в популяциях Восточной Европы и практически отсутствует в Западной. Интересно, что R1a с высокой частотой встречается у брахманов в Индии [Underhill, Myres, Rootsi et al., 2010]. В нашей недавней работе структура мужских генетических линий в генофонде Восточной Европы изучена более подробно [Mirabal, Regueiro, Cadenasi et al., 2009].

Среди исследованных в данной работе восточно-европейских популяций нами была проанализирована популяция из Архангельской обл. (дер. Белая Слуда Красноборского района). В этой популяции выявлено несколько вариантов, относящихся к четырем Y-хромосомным гаплогруппам – R1a, I, N1c1 и E (рис. 1). Все они в разных сочетаниях встречаются в иных русских популяциях, что также подтверждено другими исследователями [Balanovsky, Rootsi, Pshenichnov et al., 2008] по анализу, в том числе архангельских популяций (Красноборск, Мезень, Пинега).

Самая распространенная в Восточной Европе гаплогруппа R1a выражено встречается в популяциях Архангельской области, ее частота в Мезени достигает 44.4%, Пинега – 39.5%, в Красноборске – 19.8% и в Белой Слуде – 18%.

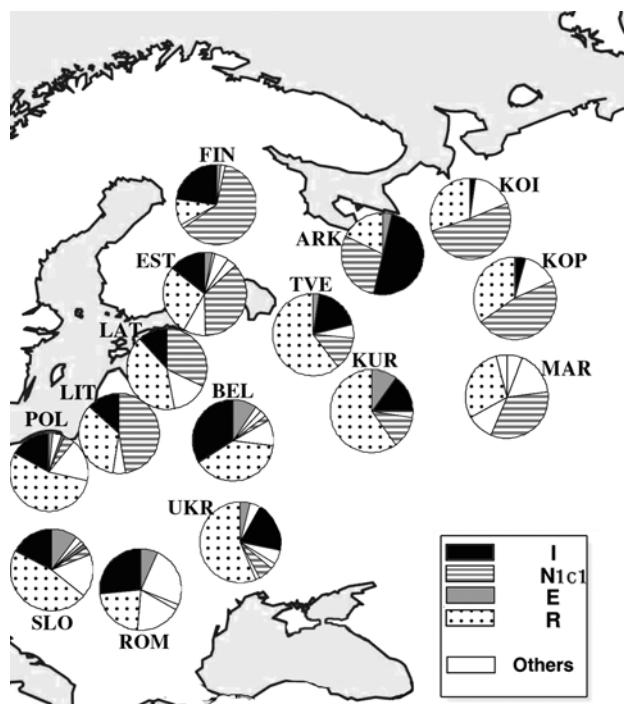


Рис. 1. Распределение Y-гаплогрупп в популяциях Восточной Европы

Обозначения: BEL (белорусы), EST (эстонцы), FIN (финны), LAT (латыши), LIT (литовцы), POL (поляки), ROM (румыны), SLO (словаки), UKR (украинцы), ARK (русские Архангельской области), KUR (русские Курской области), TVE (русские Тверской области), KOI (Ижемские коми), KOP (Прилузские коми), MAR (марийцы), Others (остальные гаплогруппы)

В Белой Слуде обнаружена экстремально высокая частота также типичной для Европы гаплогруппы I – 50%, а в близкой к ней Красноборской популяции частота ее достигает 25.3%, в то же время она составляет в Пинеге 5.3% и не обнаружена в Мезени. Гаплогруппа I характерна для европейских популяций [Rootsi, Magri, Kivisild et al., 2004]. Время ее возникновения оценивается периодом до последнего максимума оледенения [Mirabal, Regueiro, Cadenasi et al., 2009].

Следующей часто встречающейся в Архангельской области Y-хромосомной гаплогруппой является N1c1, в Белой Слуде ее частота достигает 28.6%, в Красноборске 36.3%, в популяции Пинеги 23.7%, максимальная частота обнаружена в Мезени – 46.3% [Balanovsky, Rootsi, Pshenichnov et al., 2008]. Эта гаплогруппа характерна для ряда популяций Северной Евразии, в том числе финно-угорских и балтских народов [Rootsi, Zhivotovsky, Baldovic et al., 2007].

Еще один вариант Y-хромосомы был найден в Архангельской области, относящийся к древней гаплогруппе E, также встречающейся в Европе. В Белой Слуде ее частота составила 3.6%, в Красноборске, Пинеге и Мезени она отсутствует.

Таким образом, исследования мужских линий в популяциях Архангельской области показало сходство этих популяций с другими популяциями русских, но, кроме того, значительное присутствие финно-угорского компонента, обуславливающего своеобразие мужского генофонда этого региона. Обнаружено отличие популяций Мезени и Пинеги от популяций юга Архангельской области (Красноборский район, включая Белую Слуду и возможно, также Ошевенское). Южные районы Архангельской области географически являются более удаленными от основных миграционных потоков русских и, как следствие, их население должно сохранять больше черт финно-угорского этнического субстрата. Присутствие в Архангельской выборке гаплотипов, встречающихся с высокой частотой у финно-угорских народов, свидетельствует в пользу такого предположения.

### Моноклусные маркеры аутомсомной ДНК

Однуклеотидный полиморфизм (ОНП или SNP – single nucleotide polymorphism) представляет собой замену одного нуклеотидного основания в последовательности ДНК другим. Точковая нуклеотидная замена обычно представляет собой два различных основания в одном положении. В геноме человека встречается огромное число таких замен. ОНП весьма часто встречаются и случайным образом распространены по всему геному. В настоящее время число выявленных в геноме человека ОНП уже приближается к 20 млн [National Center... 2011]. ОНП используются в качестве маркеров при установлении родства различных популяций человека. С их помощью изучается дифференциация основных групп человека, созданы базы данных по этнически отличающимся индивидуумам [Durbin, Abecasis, Altshuler et al., 2010]. Оценка изменчивости генофонда популяций может основываться как на анализе полиморфизма отдельных локусов (геномных участков), так и их групп в составе гаплотипов. Гаплотип представляет собой сочетание аллельных вариантов близкорасположенных генетических маркеров одной хромосомы, характеризующееся совместным наследованием в ряду поколений. Использование гаплотипов позволяет вовлекать в анализ протяженные участки различных хромосом, имеющие свою независимую эволюционную историю. В на-

шей работе анализировалось гаплотипическое разнообразие как отдельных генов (GSTP1 [Попова, Сломинский, Галушкин, 2002; Хрунин, Хохрин, Лимборская, 2008], TP53 [Khrunin, Tarskaia, Spitsyn et al., 2005], DRD2 [Flegontova, Khrunin, Lylova et al., 2009]), так и целых хромосомных регионов [Khrunin, Mihailov, Nikopentius et al., 2009].

### Гены подсемейства цитозольных глутатион-S-трансфераз

Глутатион-S-трансферазы (GSTs) – ключевой компонент второй фазы детоксикации ксенобиотиков. Эти ферменты катализируют присоединение глутатиона к электрофильному центру разнообразных химических соединений, что приводит к потере токсичности и образованию более гидрофильных продуктов. Нами было изучено распределение шести широко встречающихся и активно изучаемых в ассоциативных исследованиях полиморфных вариантов генов GSTs в выборках русского населения, проживающего в географически различных регионах Европейской части России, а также во взятых для сравнения выборках коми и якутов. Среди исследованных полиморфных вариантов были два ОНП в гене GSTP1 (A/G, rs1695; C/T, rs1138272), один ОНП в промоторной зоне GSTA1 (C/T, rs3957357), делеция (нехватка) трех нуклеотидов AGG в гене GSTM3, а также делеции генов GSTM1 и GSTT1, приводящие к отсутствию белковых продуктов, кодируемых этими генами.

Анализ полиморфизма генов GSTP1 и GSTM3 не выявил значимых различий в распределении аллельных вариантов исследованных **локусов**, включая двухсайтовые GSTP1 гаплотипы, как в большинстве русских популяций, так и между популяциями коми. Достоверные различия в каждом из попарных сравнений по этим генам были продемонстрированы лишь для якутской выборки. В случае же генов GSTT1 и GSTA1 наряду с отличиями, найденными между якутской популяцией и всеми другими исследованными популяциями по гену GSTA1, отмечено, особое положение выборки русских из Архангельской области (г. Мезень). Частота нулевого генотипа GSTT1(0/0) – вариант, когда у индивидуума вообще не синтезируется данный белок – в Мезенской выборке была существенно ниже (9%), чем в других исследованных русских популяциях: 17–24% (популяции Курской, Смоленской, Тверской и Ивановской обл.). Аналогичная ситуация была характерна и для гена GSTA1, где наблюдались заметные различия по частоте встречаемости минорного ал-

лельного варианта «Т»: 31% в Мезени и 38–42% в остальных русских популяциях.

Выявленная специфика распределения аллельных вариантов GSTs в Мезенской популяции, с одной стороны, может быть связана с историческими особенностями становления русского населения северных территорий [Хрунин, Хохрин, Лимборская, 2008]. С другой стороны, она может быть и следствием отбора под действием факторов среды обитания, например, более экстремальных климатических условий. Так пониженная частота встречаемости делеционных генотипов GSTT1 (0/0) характерна для популяций Северной Европы (финнов, шведов, датчан, западных районов Эстонии). Мезенский район, в этом отношении, является одной из наиболее северных территорий исторического проживания русского населения. Важным, с точки зрения результатов возможных селективных воздействий на население Архангельской области является и большая частота встречаемости индивидуумов с «СС»-генотипом, характеризующимся нормальным (не сниженным) уровнем содержания белка GSTA1 в сравнении с вариантом «ТТ». С позиций известного факта перекрытия спектров субстратной специфичности ферментов GSTA1 и GSTT1, такое сочетание активных вариантов может рассматриваться как причинно обусловленное, так как, в целом, повышает суммарную детоксикационную (функциональную) активность системы GSTs.

### Ген онкосупрессора TP53

Белковый продукт гена TP53 играет важнейшую роль в опосредовании реакции клеток на нарушение целостности структуры молекул ДНК. Изменения в структуре гена TP53 обнаруживаются почти во всех типах злокачественных новообразований. Наряду с изменениями (мутациями), характерными для клинических случаев, выявлено несколько десятков полиморфных вариантов последовательности гена, встречающихся в популяциях человека в норме. Для трех таких вариантов – дубликации в 16 п.о. в 3 интроне, а также одонуклеотидных замен в 4 экзоне и в 6 интроне – отмечена значимость для процессов канцерогенеза, а для одной из их комбинаций – гаплотипа 1-2-2 – и устойчивое возрастание частоты ее встречаемости в популяциях при продвижении с юга на север. Нами проведен анализ распределения этих полиморфных вариантов в составе гаплотипов в девяти географически различных популяциях России, одной из которых была вы-

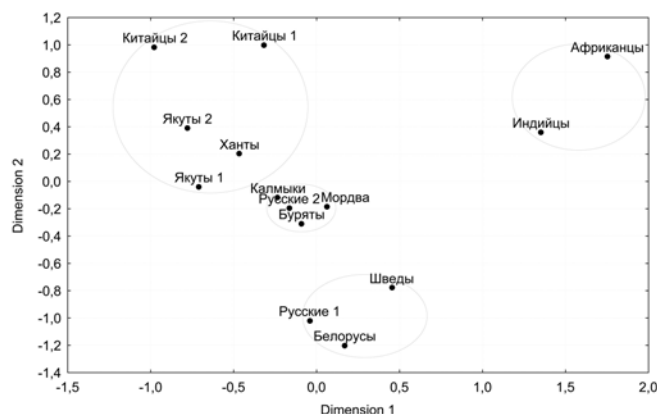


Рис. 2. График многомерного шкалирования (размерности I/II) матрицы генетических расстояний Нея, рассчитанных на основе частот встречаемости гаплотипов гена *TP53* в популяциях России, Белоруссии и ряде популяций из других регионов мира

Обозначения: русские 1 – русские из Сычевского района Смоленской обл., русские 2 – русские из с. Ошевенское Архангельской области, якуты 1 – якуты из Мегино-Хангаласского района республики Саха (Якутия), якуты 2 – якуты из Верхоянского района республики Саха (Якутия)

борка русского населения из с. Ошевенское Архангельской области [Khrunin, Tarskaia, Spitsyn et al., 2005]. Частоты гаплотипов были использованы для оценки генетических расстояний между популяциями. Результаты обработки полученной матрицы расстояний методом многомерного шкалирования наглядно продемонстрировали взаимосвязь между частотами гаплотипов гена *TP53* и этнической принадлежностью популяций (рис. 2). По частоте встречаемости гаплотипов 1-1-2 (23.6%) и 1-1-2 (8.6%) выборка русских из Ошевенского (RussiansO) оказалась существенно ближе к популяциям мордвы, калмыков и бурятов, нежели к популяциям белорусов и русских из Смоленска. Частоты гаплотипа 1-1-2 были вообще минимальными у белорусов (12.9%) и русских из Смоленска (12.3%). В случае же гаплотипа 2-1-1 наблюдалось уменьшение частоты его встречаемости в изучаемом регионе с запада на восток (от 17.9% у белорусов до 0.7% у верхоянских якутов). В свете того, что частота встречаемости гаплотипа 2-1-1, в целом, соотносилась с возрастанием континентальности климата и связанного с ним изменения уровня среднегодовых температур, более низкая частота его встречаемости в выборке с. Ошевенское может быть следствием более суровых климатических условий на территории Архангельской области

## Ген рецептора дофамина D2

Другим геном, гаплотипический полиморфизм которого был изучен в Архангельской области, стал ген рецептора дофамина D2 (DRD2) [Flegotova, Khrunin, Lylova et al., 2009]. Нейрональный дофаминовый рецептор D2 играет важную роль во многих функциях высшей нервной деятельности. Нами было проанализировано 5 полиморфных участков гена в 17 популяциях России и Белоруссии. Анализ выявил ряд гаплотипов, традиционно обозначаемых как B2-D1-A2, B2-D2-A2 и B1-D2-A1 и характерных для популяций различных регионов мира. В пространстве первых двух размерностей графика многомерного шкалирования (рис. 3) исследованные нами популяции вместе с другими популяциями Восточно-европейского региона разделяются на две обособленные группы, обозначенные нами как «Европа 1» и «Европа 2». Популяции первой группы отличались более высокой частотой встречаемости гаплотипа B2-D1-A2. Для второй группы, напротив, более характерным было повышенное содержание гаплотипа B2-D2-A2. Взятые нами в этой работе в анализ выборки русских из Ошевенского (Rus 5) и Мезени (Rus 6) находились в непосредственной близости друг к другу и входили наряду с популяциями финнов, чувашей и коми в состав кластера «Европа 2». Можно предположить, что такое расположение популяций Архангельской области отражает роль финно-угорского и/или балтского генетического субстрата в становлении их генофонда.

## Полиморфизм геномных регионов

Более масштабный подход к изучению генетического разнообразия нами был осуществлен в работе по исследованию полиморфизма 452 однонуклеотидных замен в 25 геномных регионах 12 различных хромосом в популяции эстонцев и двух выборках русского населения из Тверской (Андреапольский район) и Архангельской (Мезенский район) областей [Khrunin, Mihailov, Nikorensius et al., 2009]. Сопоставление аллельных частот всех 452 ОНП в парах популяций выявило высокий уровень сходства между ними: коэффициент корреляции Пирсона был больше 0.9 ( $p < 10^{-6}$ ) для каждой из трех пар сравнения. Среднее значение величины  $F_{ST}$ , 0.0054, также свидетельствовало о незначительности различий аллельных частот и низком уровне дифференциации исследованных популяций. Аналогичные расчеты величин  $F_{ST}$  для пар популяций продемонстрировали, что наименьшими эти различия были между русской выборкой из Андреаполя и эстонцами ( $F_{ST} = 0.0022$ ).



Для того, чтобы сделать анализ аллельных частот ОНП более комплексным, то есть учесть факт взаимозависимого распределения аллелей рядом расположенных локусов между хромосомами, нами на основе условной пороговой величины неравновесия по сцеплению ( $D' > 0.7$ ) был вычленен ряд гапблоков. Всего в пределах 25 геномных регионов было вычленено 40 подобных гапблоков, содержащих от 3 до 13 ОНП. В каждой популяции для каждого из блоков были рассчитаны частоты гаплотипов. Полученные частотные распределения гаплотипов демонстрировали высокое сходство между популяциями и в большинстве случаев от 3 до 5 наиболее часто встречающихся гаплотипов представляли 90–95% общего генетического разнообразия. Подтверждением отмеченной близости частот встречаемости гаплотипов между популяциями служат данные F статистики. Как и в случае анализа индивидуальных ОНП, большинство средних и попарных величин  $F_{ST}$  не превышали 0.01 или имели меньшие значения.

Таким образом, результаты анализа, проведенного с использованием большого числа маркеров, свидетельствуют о незначительности генетических различий не только между географически удаленными выборками русских из Мезени и Андреаполя, но и принадлежащей к другой этнической группе популяцией эстонцев (рис. 4). Это сходство между исследованными популяциями может рассматриваться как результат их исторического формирования на родственном (финно-угорском и/или балтском) генетическом субстрате или даже вести свое происхождение из более древнего периода, когда население к югу и юго-востоку от Балтийского моря представляло глобальное региональное сообщество, учитывая, что данный тип маркеров характеризует весьма отдаленные события.

## Мультиаллельные маркеры аутосомной ДНК

### Микросателлитные маркеры ДНК

Обнаружение в геноме человека гипервариабельных маркеров, представляющих собой tandemно организованные повторяющиеся последовательности ДНК, сыграло важную роль в развитии геномных и популяционных исследований. Эти маркеры принято классифицировать как микросателлитные с размером элементарного звена от 2 до 6 п.н. (STR – short tandem repeat) и минисателлитные – с размером звена более 10 п.н. (VNTR – variable number of tandem repeats) [Вербенко, Лимборская, 2008].

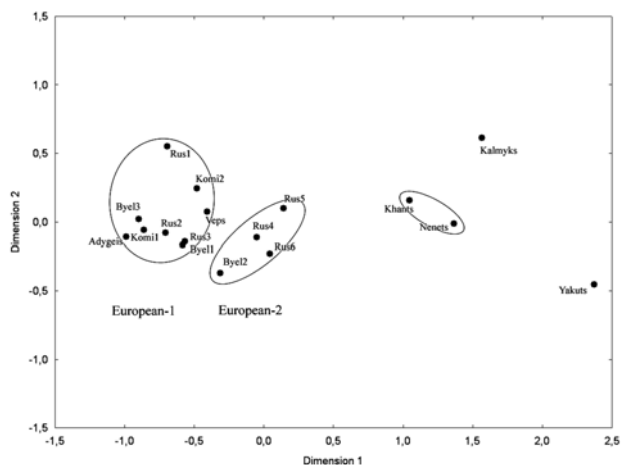


Рис. 3. График многомерного шкалирования по данным генетических расстояний  $F_{ST}$  (частоты гаплотипов гена DRD2) между популяциями России и Белоруссии.

Сокращения: Byel1 (белорусы, г. Пинск, Брестский район), Byel2 (белорусы, г.Мядель, Минский район), Rus1 (русские, г. Андреаполь, Тверская область), Rus2 (русские, пос. Сычевка, Смоленская область), Rus3 (русские, Поныри, Курская область), Rus4 (русские, г. Пучеж, Ивановская область), Rus5 (русские, с. Ошевенское, Архангельская область), Rus6 (русские, г. Мезень, Архангельская область), Komi 1 (Izhemski) (ижемские коми), Komi 2 (Priluzski) (прилузские коми), Khants (ханты, ХМАО), Nenets (ненцы, ЯНАО), Yakuts (якуты, пос. Тюнгилю, Республика Саха (Якутия), Kalmyks (калмыки, г. Элиста, Республика Калмыкия). Группы популяций, выделяемые методом UPGMA, отмечены эллипсами (European 1, European 2: европейцы 1 и 2)

Свои исследования в этом направлении мы начали с популяционного анализа триплетного повтора в гене миотонинпротеинкиназы (хромосома 19). Этот повтор находится в некодирующей области гена и известен тем, что его значительная экспансия (удлинение) является причиной наследственной неврологической болезни, называемой миотонической дистрофией. Нормальный полиморфизм обусловлен вариацией числа триплетных CTG повторов данного участка, которое варьирует от 5 до 30 и несколько более. При миотонической дистрофии число повторов достигает сотен и тысяч, образуя гигантские по размеру микросателлитные участки на хромосоме. По названию этой болезни данный триплетный локус часто обозначают как локус DM [Попова, Микулич, Сломинский и др., 1999].

Однако, несмотря на такую тесную связь с наследственной патологией, микросателлитный локус в норме ведет себя как нейтральный маркер и имеет характеристики, делающие его при-

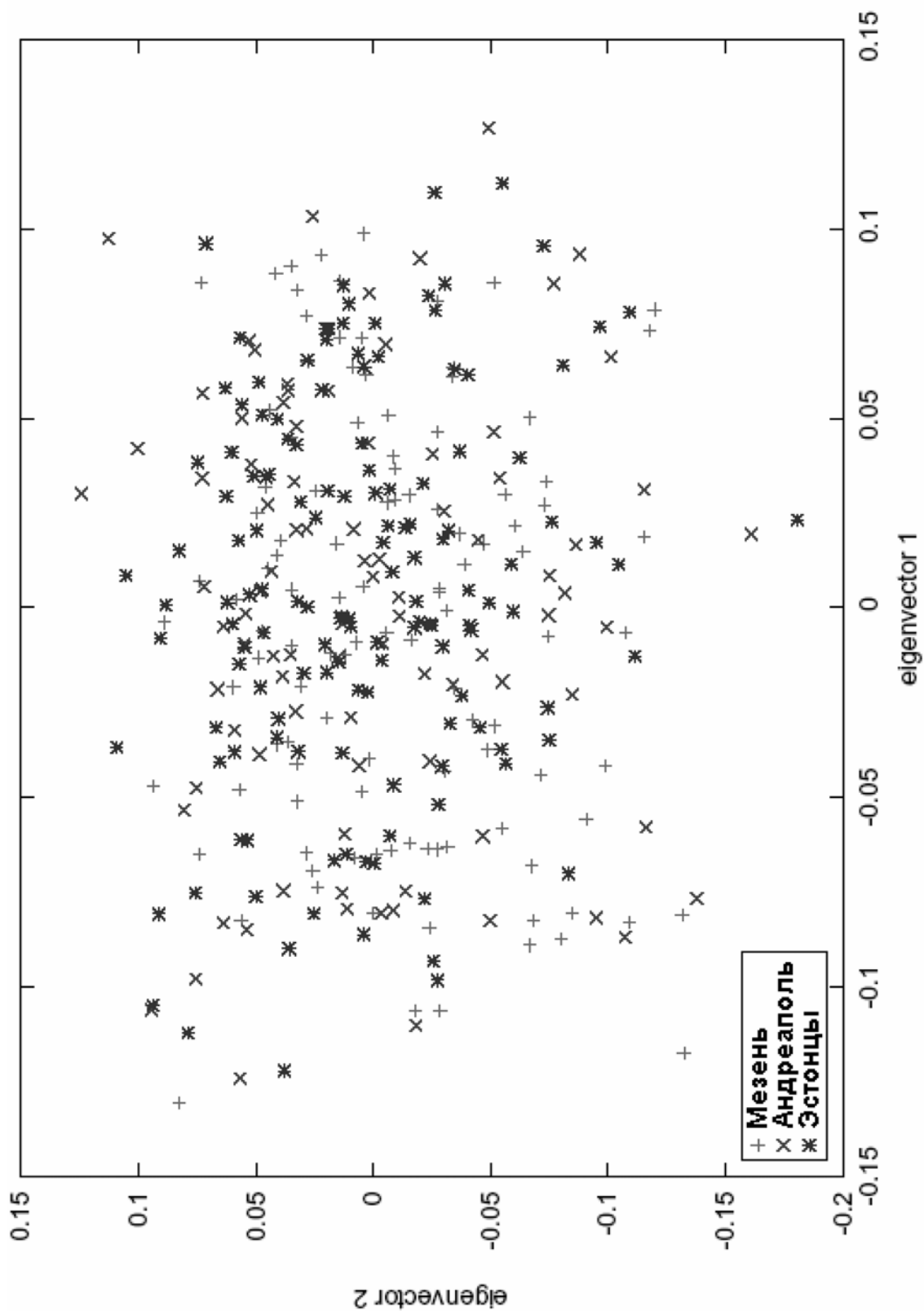


Рис. 4. График взаимного расположения геномных характеристик индивидуумов из популяций России (Тверская и Архангельская области) и Эстонии в пространстве первых двух главных компонент, полученный на основе обработки индивидуальных данных по генотипам 150 ОНП из 25 регионов двенадцати хромосом ( $r^2 < 0.2$ )

годным для популяционных исследований. В различных популяциях количество аллельных вариантов достигает 20. На рис. 5. представлено в качестве примера распределение аллелей данного микросателлитного участка для трех популяций: русские Архангельской области (с. Ошевенское), якуты и башкиры.

У русских наиболее часто встречается пятичленный повтор (так называемый мажорный вариант), его частота встречаемости в популяциях славян достигает 40, а иногда 50%. Как видно из рис. 5, у башкир, как и у многих других уральских народов, встречаемость пятичленного повтора уменьшается – у этих народов вторыми по значимости вариантами являются 12-, 13-, иногда 14-членный повтор. Для сравнения на этом же рисунке приведены результаты по распределению частот у якутов, относящихся к монголоидам. Видно, что спектр здесь существенно отличается, обнаруживая тем самым расово-диагностические свойства данного геномного участка.

Сравнение аллельных распределений частот локуса DM в популяциях Архангельской области с другими русскими популяциями не обнаружило статистически достоверных различий [Попова, Сломинский, Бебякова, Лимборская, 2000]. Подобная картина показана и для других изученных нами микросателлитных участков, связанных с развитием спинно-мозжечковой атаксии 1 типа (SCA1) и атрофии ядер ствола мозга (DRPLA),

содержащих триплетные повторы GAG [Попова, Сломинский, Бебякова, Лимборская, 2000; Попова, Сломинский, Галушкин и др., 2002; Popova, Sломинский, Pocheshnova et al., 2001]. Несмотря на различия, выявляемые данными маркерами в популяциях разных рас, при сравнении русских популяций по трем вышеупомянутым микросателлитным локусам различия обнаружить не удалось.

#### *Гипервариабельные минисателлитные маркеры ДНК*

Среди различных типов маркеров ДНК в популяционных исследованиях активно используются минисателлиты: тандемные повторы, размер элементарного звена которых равен 10 пар нуклеотидов или более. Одним из наиболее хорошо изученных является гипервариабельный участок, находящийся вблизи гена аполиipoproteина В (ApoB). Ген аполиipoproteина В расположен в коротком плече хромосомы 2 в регионе 2p23-p24. Основной белок, кодируемый геном, – это ApoB-100, имеющий размер 550 кДа. Он входит в состав липопротеидов низкой плотности и играет важную роль в обмене холестерина, обеспечивая его поставку в клетки различных тканей. В области, лежащей непосредственно за геном, обнаружен тандемный повтор – минисателлит – состоявший из родственных AT-богатых повторяющихся единиц,

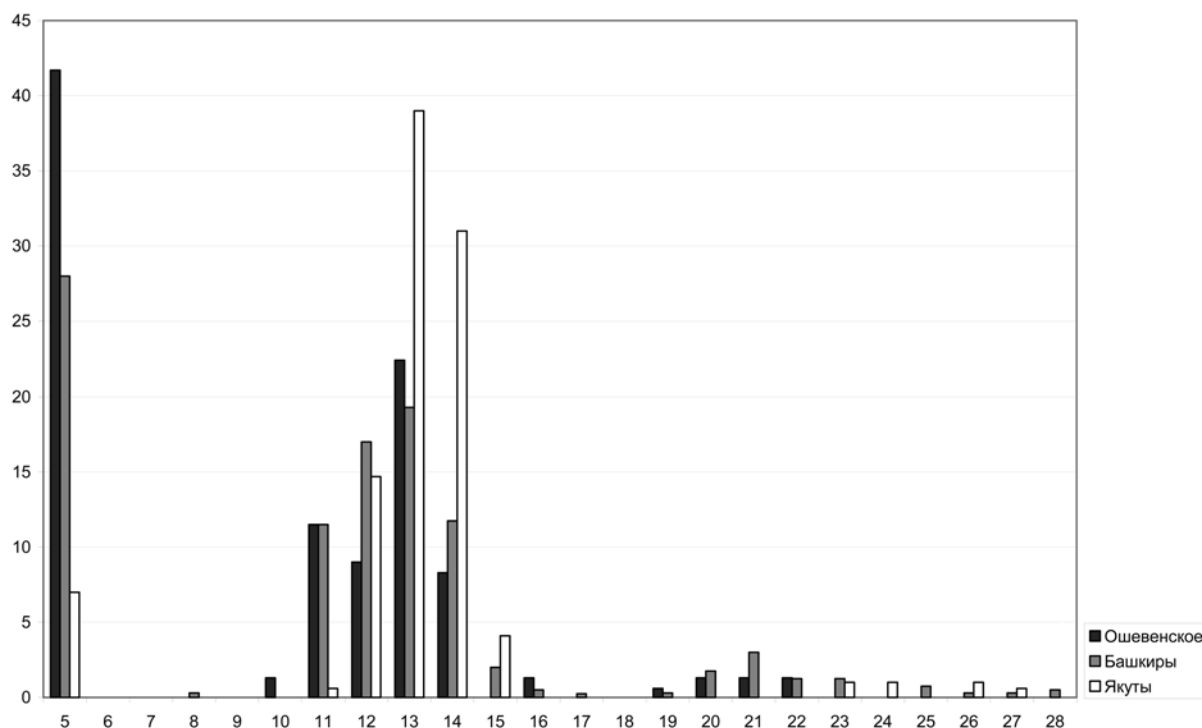


Рис. 5. Распределение частот встречаемости вариантов геномного маркера DM для трех популяций: русские Архангельской области, якуты и башкиры

элементарным звеном которых является тандем двух последовательностей длиной 14 и 16 пн, поэтому аллельные варианты отличаются друг от друга преимущественно на 30 пн. Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой информативности полиморфизма гипервариабельного участка *APOB* для популяционно-генетических исследований и о его расово-диагностических свойствах [Лимборская, Хуснутдинова, Балановская, 2002; Лимборская, Вербенко, Хрунин, Сломинский, 2007; Verbenko, Pogoda, Spitsyn et al., 2003; Verbenko, Knjazev, Mikulich et al., 2005; Khrunin, Verbenko, Nikitina, Limborska, 2007].

В Архангельской области было проведено изучение полиморфизма минисателлита *APOB* в трех популяциях, расположенных на значительном расстоянии друг от друга: Красноборский район (дер. Белая Слуда и Верхняя Уфтюга), Архангельский район (пос. Холмогоры), Каргопольский район (с. Ошевенское) [Verbenko, Pogoda, Spitsyn et al., 2003; Verbenko, Knjazev, Mikulich et al., 2005; Verbenko, Pocheshkhova, Balanovskaya et al., 2004]. Было выявлено 16 аллельных вариантов минисателлита *APOB* с размерами от 29 до 52 повторов и с различной частотой встречаемости. Наиболее частыми в исследованных популяциях являются аллельные варианты с числом повторов 34 и 36; причем преобладает частота аллельного варианта 36. Согласно литературным данным преобладание аллельного варианта 36 выявлено во всех популяциях европеоидов Европы и Северной Америки. Однако, в популяциях монголоидов и саамов преобладающим является аллельный вариант 34. При сравнении частотных распределений минисателлита *APOB* в популяциях Архангельской области с литературными данными можно отметить наибольшее сходство изучаемых популяций с европеоидами [Verbenko, Pogoda, Spitsyn et al., 2003; Verbenko, Knjazev, Mikulich et al., 2005; Khrunin, Verbenko, Nikitina, Limborska, 2007; Verbenko, Pocheshkhova, Balanovskaya et al., 2004].

На рисунке 6 представлен график многомерного шкалирования по данным изменчивости минисателлитного участка *APOB* в популяциях Восточной Европы (матрицей показателей сходства в данном случае стала матрица генетических расстояний по Нею). На графике заметно, что восточнославянские популяции образуют основной кластер, внутри которого можно отметить отдельные группы русских, украинцев и белорусов. При этом популяции Архангельской области расположены внутри этого кластера и практически не различаются друг от друга.

Другим гипервариабельным маркером, широко используемым в этнической геномике, является минисателлитный участок *D1S80*, расположенный

на хромосоме 1 и представляющий собой тандемно организованный повторяющийся участок, длина элементарного звена которого составляет 16 пар нуклеотидов. Аллельные варианты маркера варьируют по длине за счет различной повторяемости элементарного звена (от 15 до более чем 41 повторов). В популяциях Архангельской области выявлено 23 аллельных варианта минисателлита с размерами от 16 до более чем 41 повтора [Лимборская, Хуснутдинова, Балановская, 2002; Лимборская, Вербенко, Хрунин, Сломинский, 2007; Вербенко, Лимборская, 2008; Khrunin, Verbenko, Nikitina, Limborska, 2007; Verbenko, Pocheshkhova, Balanovskaya et al., 2004; Verbenko, Kekeeva, Pogoda et al., 2003; Verbenko, Slominsky, Spitsyn et al., 2006; Limborska, Khrunin, Flegontova et al., 2011; Limborska, Verbenko, Khrunin, Slominsky, 2010]. В случае минисателлита *D1S80* межпопуляционные различия выявляют два мажорных варианта аллельные варианты с числом повторов 18 и 24. В популяциях Ошевенского и Белой Слуды соотношения этих вариантов приблизительно равны, и заметно отличаются от таковых в популяциях Холмогор и Мезени, где заметно снижение уровня генетического разнообразия по сравнению с другими изученными популяциями Архангельской области.

Характер распределения аллельных вариантов *D1S80* в популяциях Архангельской области является гетерогенным (рис. 7). По распределению частот аллельных вариантов 18 и 24 популяции Белой Слуды и Ошевенского близки к уральским популяциям, а популяции Холмогор и Мезени – к европейским, в том числе восточно-славянским [Verbenko, Slominsky, Spitsyn et al., 2006].

На рисунке 8 представлен график многомерного шкалирования по данным изменчивости минисателлитного локуса *D1S80* в популяциях Восточной Европы. При рассмотрении первой размерности следует отметить три кластера: основная группа восточнославянских и адыго-абхазских популяций сосредоточена слева от начала отсчета координат, генетическое родство этих двух групп легко интерпретировать исходя из общности их европеоидного происхождения. Группа уральских популяций: удмурты, марийцы, коми-пермяки, башкиры расположена справа от начала отсчета координат. Исключение из восточнославянских составляют популяции русских из Ошевенского и Белой Слуды, расположенные внутри кластера уральских популяций. Группа, включающая в себя монголоидные популяции калмыков и якутов, расположена на удалении от группы уральских популяций. Особое положение русских Ошевенского и Белой Слуды внутри уральских популяций может быть обусловлено отражением в изменчивости минисателлита *D1S80* особенностей

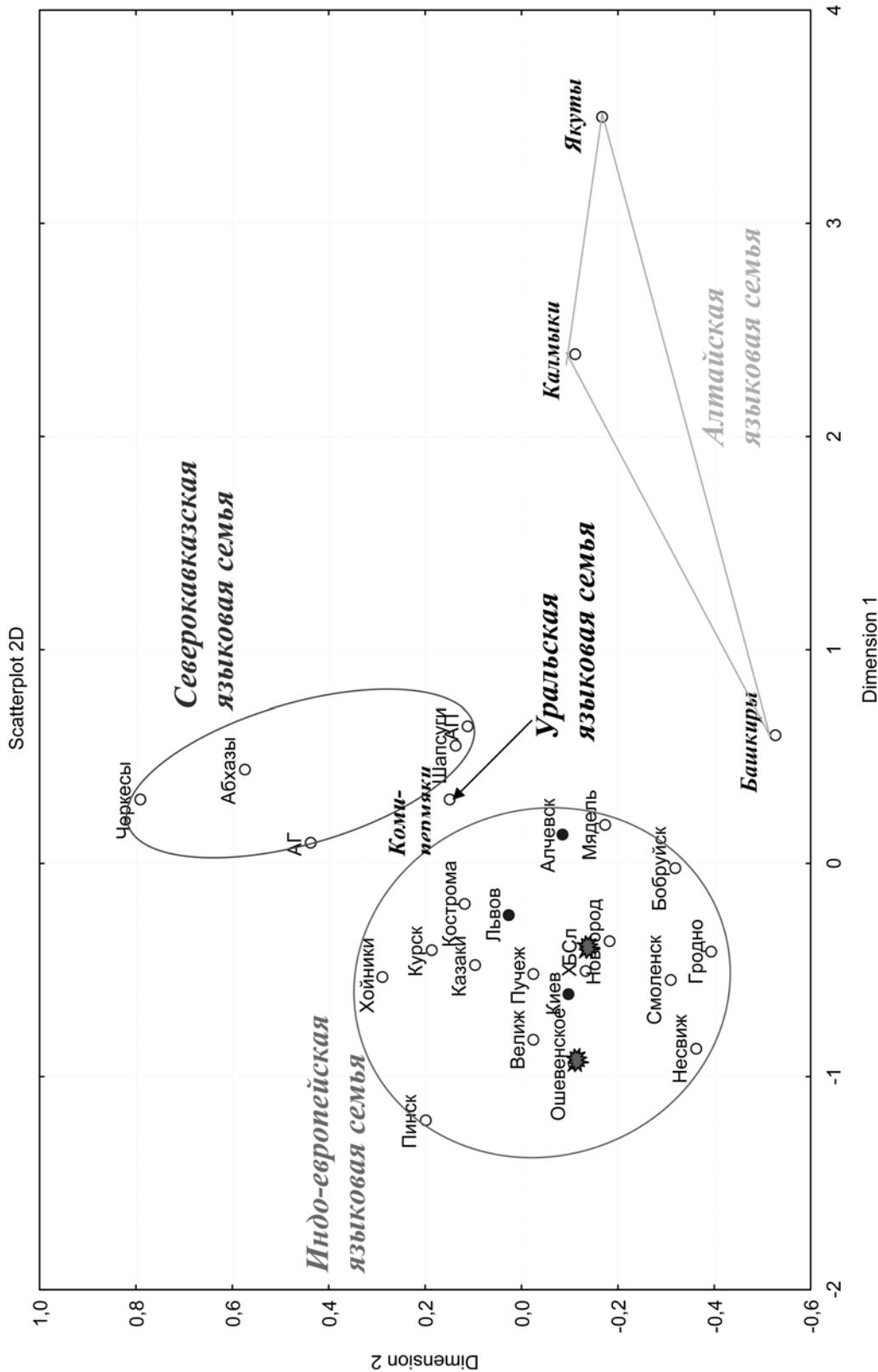


Рис. 6. График многомерного шкалирования по данным изменчивости митохондриального маркера АРОВ в популяциях Восточной Европы. Обозначения: БС (Белая Слуда), Х (Холмоторы), АГ (адыгейцы горных районов), АП (адыгейцы черноморского побережья). Этнические группы восточных славян: русские, украинцы и белорусы представлены несколькими популяциями: шесть белорусских популяций расположены по кругу, внутри которого находятся популяции русских и украинцев (последние обозначены темным). Геометрические фигуры приведены лишь для обозначения лингвистической классификации изученных групп

их этнической истории. Популяции Архангельской области проживают в районах долговременного контакта русских и финно-угорских народов что, по-видимому, наложило отпечаток на формирование их генофонда, в том числе и на геномный регион, содержащий локус D1S80.

Основная вариабельность изученных минисателлитных маркеров совпадает с таковой у народов Европы, но некоторые особенности позволяют предположить наличие компонента, характерного для народов финно-угорской языковой группы, в популяциях Ошевенское и Белая Слуда. Распределение частот аллельных вариантов минисателлитных маркеров в популяциях Холмогор и Мезени, населяющих поморский регион, более близки к таковым у европейцев. Вероятно, изменчивость минисателлитных маркеров позволяет выявить особенности конкретных популяций Архангельской области, которые формировались в результате относительно недавней колонизации Поморья выходцами из новгородского и суздальского княжеств.

Недавно нами была разработана технология гаплотипирования минисателлитного локуса D1S80, основанная на одновременной амплификации минисателлитного участка D1S80 и прилегающего к нему однонуклеотидного полиморфного сайта (G/T, rs16824398) с использованием аллель-специфичной полимеразной цепной реакции [Limborska,

Khrunin, Flegontova et al., 2011]. В отличие от традиционного подхода использование двухкомпонентной (VNTR + ОНП) системы позволяет получать данные по спектру разнообразия минисателлита D1S80 каждой из пары хромосом (рис. 9).

Оказалось, что выявленные ранее в спектрах частот минисателлита D1S80 его расово-диагностические особенности (рис. 7–8) нашли свое отражение и в разделенных спектрах, полученных с помощью нового подхода. Спектры минисателлитных повторов, находящихся на хромосомах, маркированных «Т» вариантом ОНП, значительно отличаются от таковых, находящихся на хромосомах с «G» вариантом. Наибольшие различия спектров были выявлены у негроидов, по сравнению с представителями европеоидной и монголоидной расы. Полученные данные позволили предположить, что популяции, вышедшие из Африки, несли в себе только часть спектра минисателлита D1S80 на обеих типах хромосом («Т» и «G» варианты). Дальнейшая их эволюционная история сопровождалась прохождением через периоды резкого снижения численности («горлышко бутылки»), которые были более значительны по размаху у предков монголоидов по сравнению с предками европеоидов. В результате этих событий и возникли те различия в спектрах минисателлитов, ассоциированных с «Т» и «G» вариантами хромосом [Limborska, Khrunin, Flegontova et al., 2011].

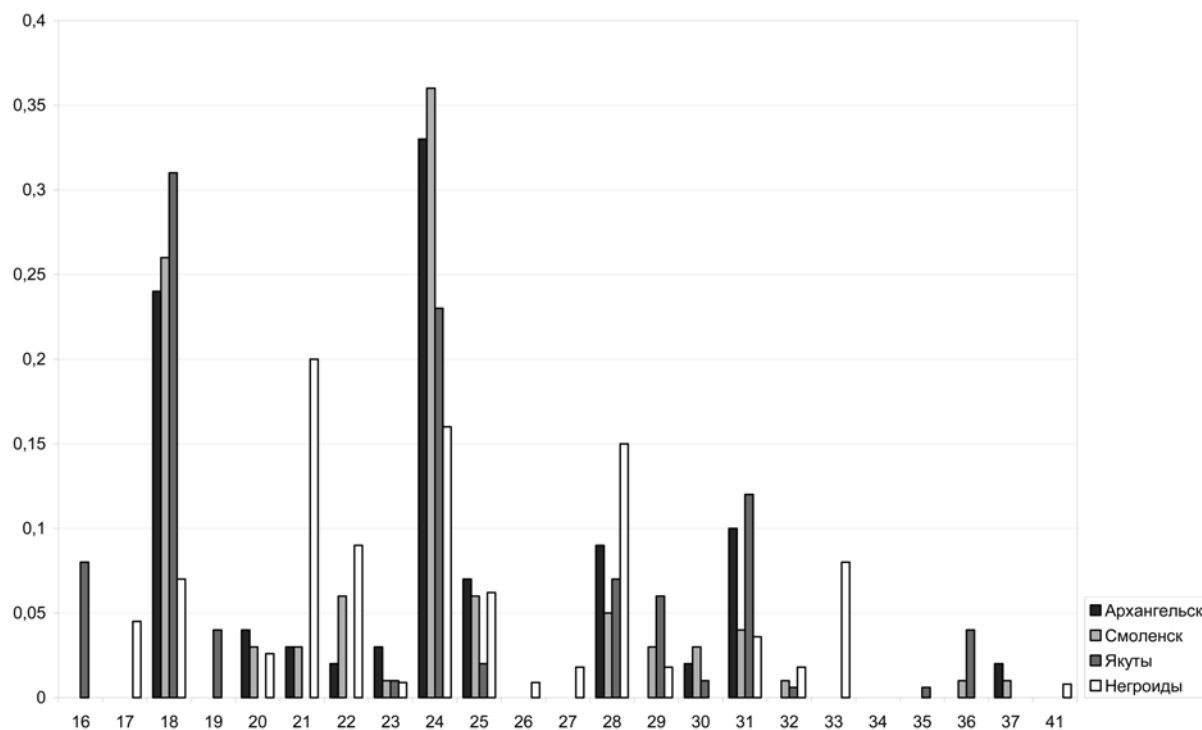


Рис. 7. Распределение частот встречаемости вариантов минисателлитного маркера D1S80 у народов разных рас: русские Архангельской области (Мезень), Смоленской области, якуты и негроиды

С использованием разработанной технологии был проведен анализ генетического разнообразия в популяциях русского населения Архангельской (Мезенский р-н) и Смоленской (Сычевский р-н) областей Европейской части России, а также во взятых для сравнения выборках якутов и представителей негроидной расы. Для каждой популяции были получены по два спектра распределения минисателлита D1S80, маркируемых вариантами «Т» и «G» однонуклеотидного полиморфного участка rs16824398. Обнаружены специфические ассоциации «Т» и «G» вариантов ОНП с наиболее часто встречающимися повторами D1S80 – 18 и 24 (рис. 10). Так в популяциях русских и якутов вариант с 24 повторами более чем в 10 раз чаще встречался в сочетании с «Т» вариантом ОНП, чем с «G». В то же время в негритянской выборке частоты встречаемости обеих комбина-

ций были близкими: 20.5% и 15.1%, соответственно. Для минисателлита с 18 повторами выявленная ассоциация не имела популяционной специфики: во всех популяциях он встречался лишь в комбинации с «Т» вариантом (рис. 10б). Сравнение распределения аллельных вариантов D1S80 каждого из спектров показало, что отмеченные ранее дифференцирующие способности локуса D1S80 в отношении русских популяций обусловлены различиями в частотах встречаемости аллелей, комбинированных с «G»-вариантом ОНП (рис. 10). Так, в случае русских популяций, в Мезенской выборке они были связаны с более высоким, в сравнении с Сычевской выборкой, содержанием вариантов с большим числом повторов (28, 31 и 37). В случае же минисателлитных повторов, комбинированных с «Т» вариантом, различий в их распределении не наблюдалось не

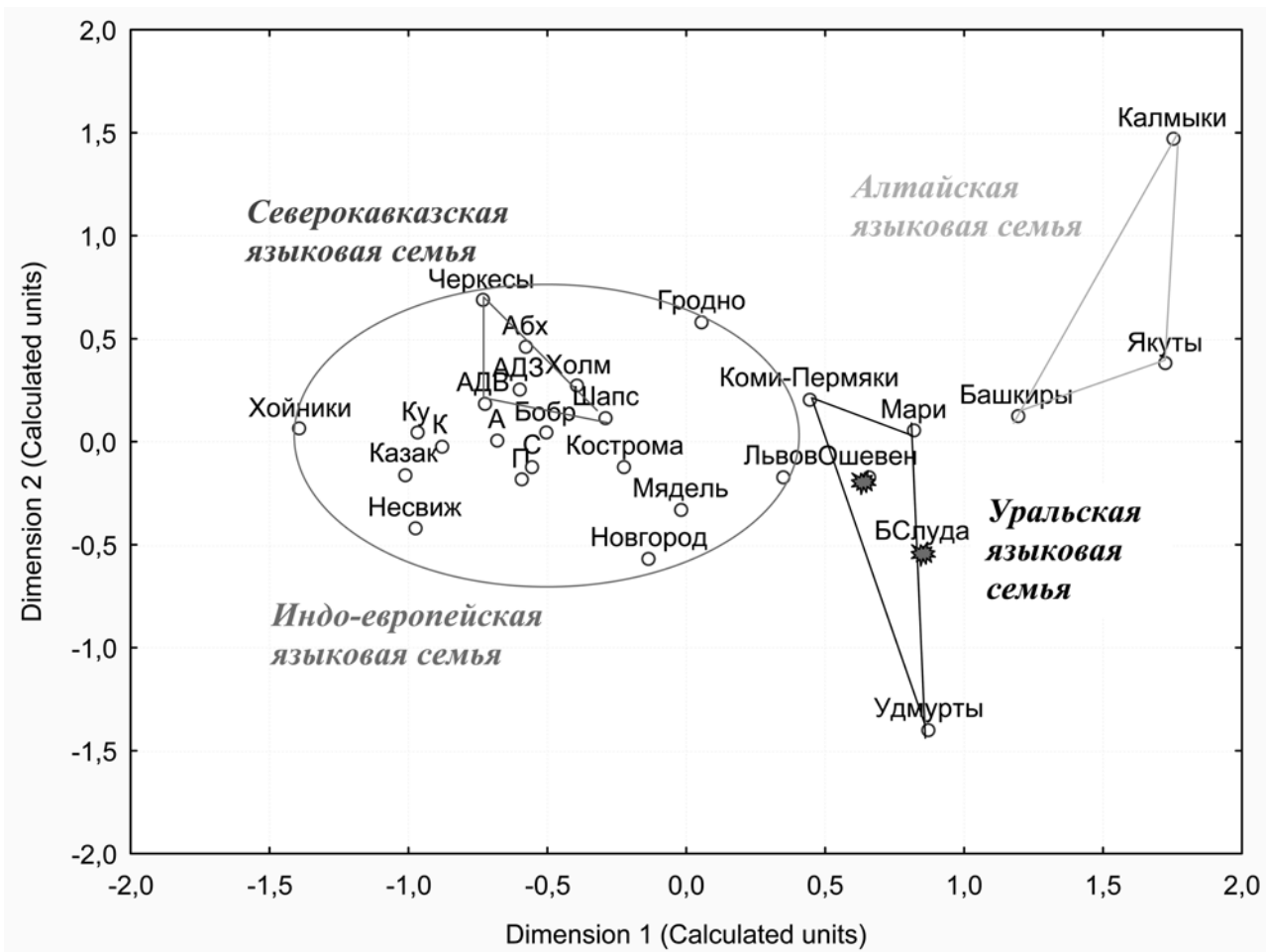


Рис. 8. График многомерного шкалирования по данным изменчивости минисателлитного маркера D1S80 в популяциях Восточной Европы

Обозначения: Ку (русские Курска), К (украинцы, г. Киев), Ошевен (русские Архангельской области, с. Ошевское), Холм (русские Архангельской области, пгт. Холмогоры), АДВ (адыгейцы горных районов), АДЗ (адыгейцы черноморского побережья), С (русские Смоленска, г. Угра), П (белорусы Пинска), Бобр (белорусы Бобруйска). Геометрические фигуры приведены лишь для обозначения лингвистической классификации изученных групп

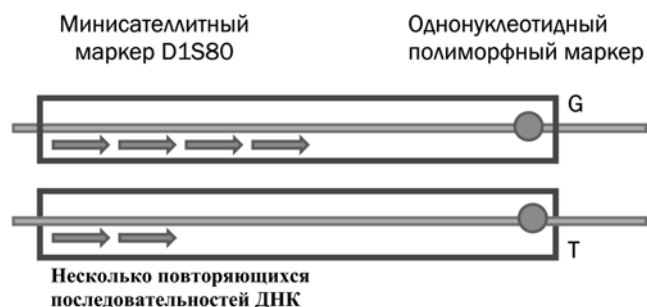


Рис. 9. Схематическое представление гаплотипических сочетаний минисателлитного маркера D1S80 (показано стрелками) и однонуклеотидного полиморфизма (показано точками), расположенных на разных участках одной и той же хромосомы

только между русскими популяциями, но и между популяциями русских и якутов. Представители негроидной расы отличались большим разнообразием аллельных вариантов внутри каждого из спектров.

Эти результаты, с одной стороны, дают представление об очень давних событиях, происходивших в период расхождения нашего вида на отдельные расы и, с другой стороны, позволяют видеть детальное различие в двух близких популяциях, обусловленные особенностями их формирования за последнее тысячелетие.

## Заключение

Проведенный анализ показал особенности и определенный уровень разнообразия генофонда популяций, населяющих территорию Архангельской области. Основная часть изменчивости изученных маркеров совпадает с таковой у восточнославянских популяций, а также у народов Европы, но некоторые особенности позволяют предположить наличие компонента, характерного для народов финно-угорской языковой группы.

Различные участки генома отражают отдельные линии эволюционных траекторий генофонда популяций Архангельской области. Изменчивость каждого из геномных регионов выявляет комбинацию особенностей этнической истории становления генофонда и влияния на него факторов внешней среды. Некоторые маркеры ДНК, характеризующиеся нейтральностью и большой скоростью мутационных изменений, отражают своеобразие популяций Архангельской области как результат недавних популяционных событий, в то время как другие маркеры, находящиеся под давлением ста-

билизирующего отбора либо имеющие замедленный темп мутирования, позволяют выявить более долговременные события, отражая общность исходного субстрата генофонда русских популяций [Limborska, Verbenko, Khrunin, Slominsky, 2010].

Например, ряд исследованных нами маркеров (гаплогруппы мтДНК и Y-хромосомы, минисателлитные маркеры) позволяют увидеть отличие популяций северной (Мезенский и Архангельский р-ны) от популяций южной части Архангельской области (Красноборский и Каргопольский р-ны). Южные районы Архангельской области географически являются более удаленными от основных миграционных потоков русских, и можно предположить, что их население могло сохранять большую пропорцию предкового финно-угорского этнического субстрата. Другие маркеры (в основном расположенные в участках генома, продукты которых важны для поддержания нормального функционирования организма) показывают отсутствие изменчивости в популяциях не только Архангельской области, но и зачастую во всех европейских популяциях. Несмотря на разнообразный характер полиморфизма маркеров ДНК различного типа, большинство исследованных в работе маркеров выявляют своеобразие генофонда русского населения Архангельской области, который даже при сравнении с другими популяциями восточных славян имеет специфических особенности и характеристики.

Несомненно, что дальнейшее изучение маркеров ДНК в изучаемых популяциях позволит досконально выявить особенности генофонда населения изучаемого региона.

## Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы», программ «Молекулярная и клеточная биология» и «Фундаментальные науки – медицине» Российской академии наук, программы поддержки ведущих научных школ Российского министерства науки и Российского фонда фундаментальных исследований.

## Библиография

Алтухов Ю.П., Салменкова Е.А. Полиморфизм ДНК в популяционной генетике // Генетика, 2002. Т. 38. № 9. С. 1173–1195.



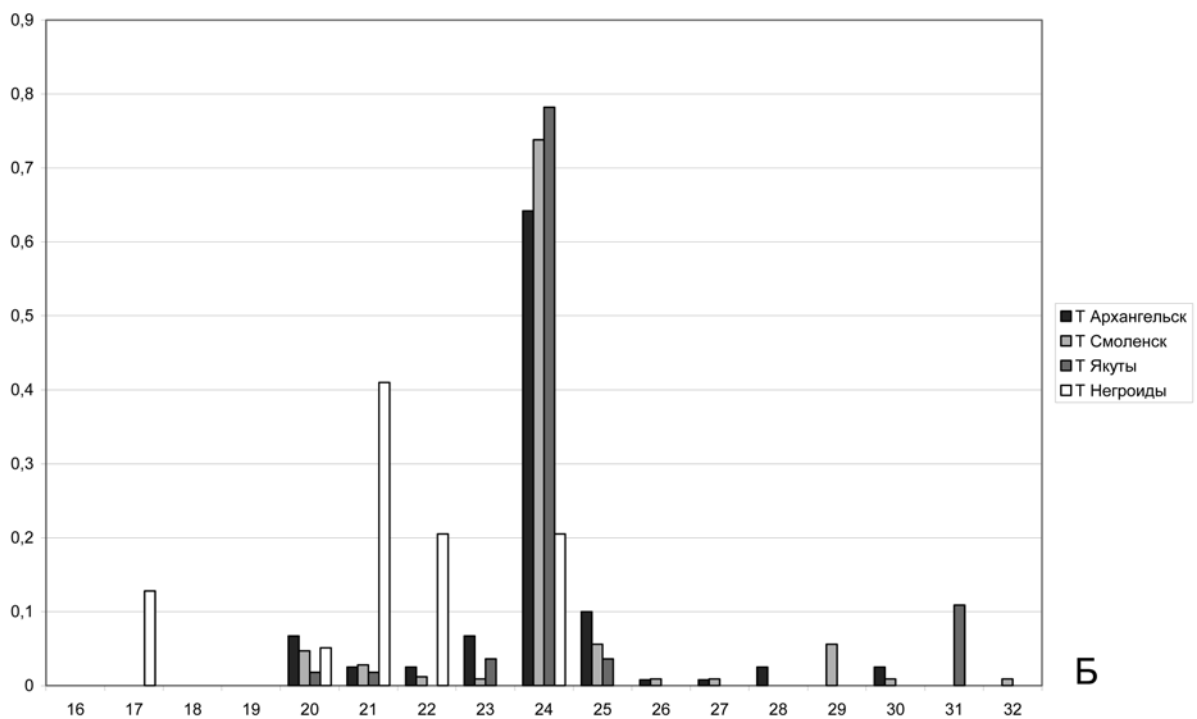
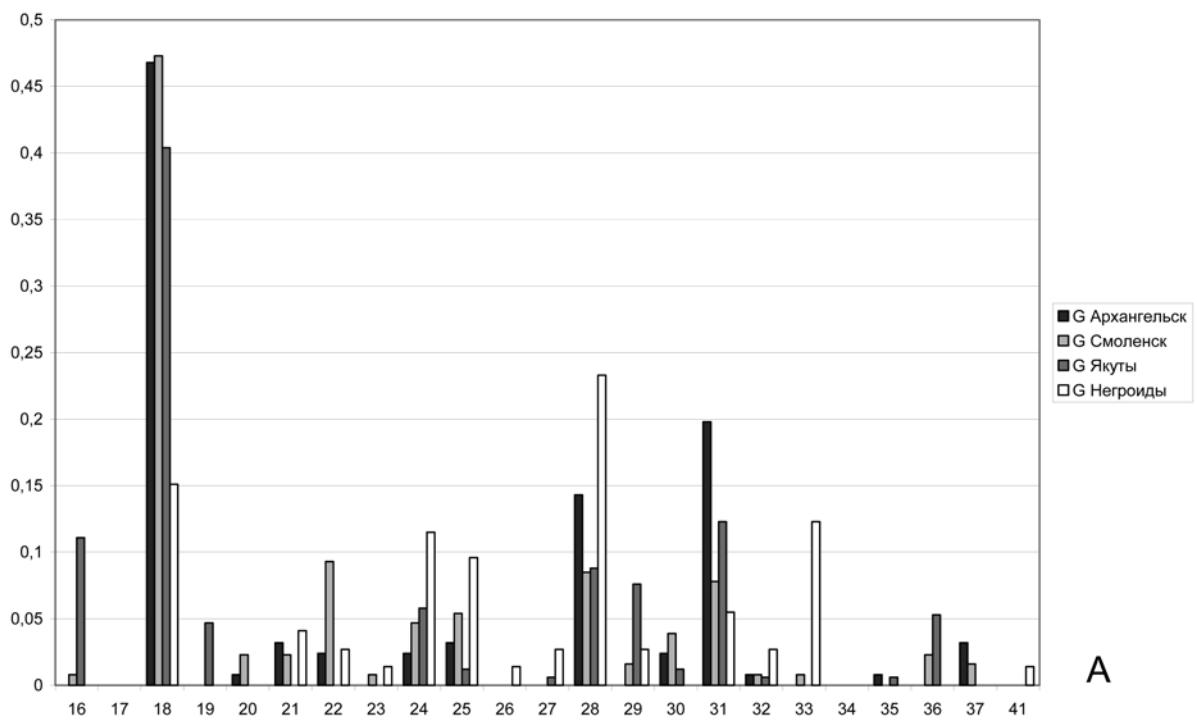


Рис. 10. Распределение частот встречаемости вариантов гаплотипических сочетаний минисателлитного маркера D1S80 и однонуклеотидного полиморфизма – вариант G (А), или вариант Т(Б)

- Бермишева М.А., Викторова Т.В., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм митохондриальной ДНК человека // Генетика, 2003. Т. 39, № 8. С. 1013–1025.
- Вербенко Д.А., Лимборская С.А. Гипервариабельные минисателлитные маркеры ДНК человека: локус D1S80 в исследовании популяций // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология, 2008. № 2. С. 3–11.
- Картавец Ю.Ф. Молекулярная эволюция и популяционная генетика. Издательство: Владивосток: Дальневосточный университет, 2005.
- Краеченко С.А., Сломинский П.А., Бец Л.В. и др. Полиморфизм STR-локусов Y-хромосомы у восточных славян в трех популяциях из Белоруссии, России и Украины // Генетика, 2002. Т. 38. № 1. С. 97–104.
- Лимборская С.А., Вербенко Д.А., Хрунин А.В., Сломинский П.А. Этническая геномика народонаселения Восточно-европейского региона // Молекулярный полиморфизм человека: индивидуальное разнообразие биомолекул / Под ред. чл.-корр. РАН С.Д. Варфоломеева. М.: Изд.-полиграф.комплекс РУДН, 2007. С. 707–749.
- Лимборская С.А., Хуснутдинова Э.К., Балановская Е.В. Этногеномика и геногеография народов Восточной Европы. М.: Наука, 2002, 261 с.
- Малярчук Б.А. Дифференцировка митохондриальной субгаплогруппы U4 в популяциях Восточной Европы, Урала и Западной Сибири: применение к генетической истории уральских популяций // Генетика, 2004. Т. 40. № 11. С. 1549–1556.
- Малярчук Б.А. Дифференцировка митохондриальной субгаплогруппы U4 в популяциях Восточной Европы, Урала и Западной Сибири: применение к генетической истории уральских популяций // Генетика, 2004. Т. 40. № 11. С. 1549–1556.
- Морозова И.Ю., Наумова О.Ю., Рычков С.Ю., Жукова И.В. Полиморфизм митохондриальной ДНК у русских из пяти областей европейской части России // Генетика, 2004. Т. 41. № 9. С. 1265–1271.
- Попова С.Н., Микулич А.И., Сломинский П.А., Шадрина М.И., Помазанова М.А., Лимборская С.А. Полиморфизм повтора (CTG)<sub>n</sub> в гене миотонин протеин киназы (DM) в популяциях Белоруссии: анализ внутриэтнической гетерогенности // Генетика, 1999. Т. 37. № 4. С. 787–790.
- Попова С.Н., Сломинский П.А., Бебякова Н.А., Лимборская С.А. Полиморфизм триплетных повторов в генах MPK, DRPLA и SCA1 в популяциях России // Экология человека, 2000. № 3. С. 21–23.
- Попова С.Н., Сломинский П.А., Галушкин С.Н., Спицын В.А., Гусева И.А., Бебякова Н.А., Лимборская С.А. Полиморфизм глутатион S-трансфераз M1 и T1 в нескольких популяциях России // Генетика, 2002. Т. 38. № 2. С. 281–284.
- Попова С.Н., Сломинский П.А., Галушкин С.Н., Спицын В.А., Гусева И.А., Бебякова Н.А., Лимборская С.А. Анализ аллельного полиморфизма триплетных повторов (CTG)<sub>n</sub> и (CAG)<sub>n</sub> в генах DM, DRPLA и SCA1 в различных популяциях России // Генетика, 2002. Т. 38. № 11. С. 1549–1553.
- Степанов В.А., Харьков В.Н., Пузырев В.П. Эволюция и филогеография линий Y-хромосомы человека // Вестник ВОГИС, 2006. Т. 10. № 1. С. 57–73.
- Тарская Л.А., Гоголев А.И., Ельчинова Г.И., Егорова А.Г., Лимборская С.А. Этническая геномика якутов (народа саха). М.: Наука, 2009. 271 с.
- Хрунин А.В., Бебякова Н.А., Иванов В.П., Солодилова М.А., Лимборская С.А. Полиморфизм микросателлитов Y-хромосомы в русских популяциях севера и юга России на примере Курской и Архангельской областей // Генетика, 2005. Т. 41. № 8. С. 1125–1131.
- Хрунин А.В., Хохрин Д.В., Лимборская С.А. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз в популяциях русского населения Европейской части России // Генетика, 2008. Т. 44. № 10. С. 1416–1421.
- Хуснутдинова Э.К., Викторова Т.В., Ахметова В.Л., Мустафина О.Е., Фатхлисламова Р.И., Балановская Е.В., Петрова Н.В., Макаров С.В., Кравчук О.И., Пай Г.В., Гинтер Е.К. Этногеномика и филогенетические взаимоотношения народов Евразии // Вестник ВОГИС, 2006. Т. 10. № 1. С. 24–40.
- Balanovsky O., Rootsi S., Pshenichnov A., Kivisild T., Churnosov M., Evseeva I., Pocheshkhova E., Boldyreva M., Yankovsky N., Balanovska E., Villems R. Two sources of the Russian patrilineal heritage in their Eurasian context // Am. J. Hum. Genet., 2008. Vol. 82. N 1. P. 236–250.
- Belyaeva O., Bermisheva M., Khrunin A., Slominsky P., Bebyakova N., Khusnutdinova E., Mikulich A., Limborska S. Mitochondrial DNA variation in Russian and Belorussian populations // Human Biology, 2003. Vol. 75. N 5. P. 647–660.
- Durbin R.M., Abecasis G.R., Altshuler D.L., Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M., Gibbs R.A., Hurles M.E., McVean G.A. et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. 1000 Genomes Project Consortium // Nature, 2010. Vol. 467. N 7319. P. 1061–1073.
- Flegontova O.V., Khrunin A.V., Lylova O.I., Tarskaia L.A., Spitsyn V.A., Mikulich A.I., Limborska S.A. Haplotype frequencies at the DRD2 locus in populations of the East European Plain // BMC Genet., 2009. Vol. 30. N 10. P. 62.
- Grzybowski T., Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Perkova M.A., Bednarek J., Woyniak M. Complex interactions of the Eastern and Western Slavic populations with other European groups as revealed by mitochondrial DNA analysis // Forensic Sci. Int. Genet., 2007. Vol. 1. N 2. P.141–147.
- Khrunin A., Mihailov E., Nikopencius T., Krjutskov K., Limborska S., Metspalu A. Analysis of allele and haplotype diversity across 25 genomic regions in three Eastern European populations // Human Heredity, 2009. Vol. 68. N 1. P. 35–44.
- Khrunin A.V., Tarskaia L.A., Spitsyn V.A., Lylova O.I., Bebyakova N.A., Mikulich A.I., Limborska S.A. p53 polymorphisms in Russia and Belarus: correlation of the 2-1-1 haplotype frequency with longitude // Mol. Genet. Genomics., 2005. Vol. 272. N 6. P. 666–672.
- Khrunin A.V., Verbenko D.A., Nikitina K.V., Limborska S.A. Regional differences in the genetic variability of Finno-Ugric speaking Komi populations // Amer. J. Hum. Biology, 2007. Vol. 19. N 6. P. 741–750.
- Limborska S.A., Khrunin A.V., Flegontova O.V., Tasitz V.A., Verbenko D.A. Specificity of genetic diversity in D1S80 revealed by SNP-VNTR haplotyping // Ann. Hum. Biology, 2011. Early Online: 1–7. Vol. 38. N 5. P. 564–569.

- Limborska S.A., Verbenko D.A., Khrunin A.V., Slominsky P.A.* Ethnic Genomics of the East European Human Populations // In: *Molecular Polymorphism of Man: Structural and Functional Individual Multififormity of Biomacromolecules*. NY: Nova Publishers, 2010. P. 1-60. ISBN 9781607418436.
- Loogvali E.L., Roostalu U., Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Kivisild T., Metspalu E., Tambets K., Reidla M., Tolk H.V., Parik J., Pennarun E., Laos S., Lunkina A., Golubenko M., Barac L., Pericic M., Balanovsky O.P., Gusar V., Khusnutdinova E.K., Stepanov V., Puzyrev V., Rudan P., Balanovska E.V., Grechanina E., Richard C., Moisan J.P., Chaventre A., Anagnou N.P., Pappa K.I., Michalodimitrakis E.N., Claustres M., Golge M., Mikerezi I., Usanga E., Villems R.* Disuniting uniformity: a pied cladistic canvas of mtDNA haplogroup H in Eurasia // *Mol. Biol. Evol.*, 2004. Vol. 21. N 11. P. 2012–2021.
- Malyarchuk B., Derenko M., Grzybowski T., Lunkina A., Czarny J., Rychkov S., Morozova I., Denisova G., Miscicka-Sliwka D.* Differentiation of mitochondrial DNA and Y chromosomes in Russian populations // *Human Biology*, 2004. Vol. 76. N 6. P. 877–900.
- Malyarchuk B., Derenko M., Grzybowski T., Perkova M., Rogalla U., Vanecek T., Tsybovsky I.* The peopling of Europe from the mitochondrial haplogroup U5 perspective // *PLoS One.*, 2010. Vol. 5. N 4. e10285.
- Malyarchuk B., Grzybowski T., Derenko M., Perkova M., Vanecek T., Lazur J., Gomolcak P., Tsybovsky I.* Mitochondrial DNA phylogeny in Eastern and Western Slavs // *Mol. Biol. Evol.*, 2008. Vol. 25. N 8. P. 1651–1658.
- Mirabal S., Regueiro M.M., Cadenasi A.M., Cavalli-Sforza L.L., Underhill P.A., Verbenko D.A., Limborska S.A., Herrera R.J.* Y-Chromosome Distribution within the Geo-Linguistic Landscape of Northwestern Russia // *Eur. J. Hum. Genet.*, 2009. Vol. 17. N 10. P. 1260–1273.
- National Center for Biotechnology Information dbSNP, build 132. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_summary.cgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_summary.cgi). (дата обращения 15.06.2011).
- Popova S.N., Slominsky P.A., Pocheshnova E.A., Balanovskaya E.V., Tarskaya L.A., Bebyakova N.A., Bets L.V., Ivanov V.P., Livshits L.A., Khusnutdinova E.K., Spitsyn V.A., Limborska S.A.* Polymorphism of trinucleotide repeats in loci DM, DRPLA and SCA1 in East European populations // *Eur. J. Hum. Genetics*, 2001. Vol. 9. N 11. P. 829–835.
- Roostalu U., Kutuev I., Loogvali E.L., Metspalu E., Tambets K., Reidla M., Khusnutdinova E.K., Usanga E., Kivisild T., Villems R.* Origin and expansion of haplogroup H, the dominant human mitochondrial DNA lineage in West Eurasia: the Near Eastern and Caucasian perspective // *Mol. Biol. Evol.*, 2007. Vol. 24. N 2, P. 436–448.
- Rootsi S., Magri C., Kivisild T., Benuzzi G., Help H., Bermisheva M., Kutuev I., Barac L., Pericic M., Balanovsky O., Pshenichnov A., Dion D., Grobei M., Zhivotovsky L.A., Battaglia V., Achilli A., Al-Zahery N., Parik J., King R., Cinnioglu C., Khusnutdinova E., Rudan P., Balanovska E., Scheffrahn W., Simonescu M., Brehm A., Goncalves R., Rosa A., Moisan J.P., Chaventre A., Ferak V., Furedi S., Oefner P.J., Shen P., Beckman L., Mikerezi I., Terzic R., Primorac D., Cambon-Thomsen A., Krumina A., Torroni A., Underhill P.A., Santachiara-Benerecetti A.S., Villems R., Semino O.* Phylogeography of Y-chromosome haplogroup I reveals distinct domains of prehistoric gene flow in Europe // *Am. J. Hum. Genet.*, 2004. Vol. 75. N 1. P. 128–137.
- Rootsi S., Zhivotovsky L.A., Baldovic M., Kayser M., Kutuev I.A., Khusainova R., Bermisheva M.A., Gubina M., Fedorova S.A., Ilumae A.M., Khusnutdinova E.K., Voevoda M.I., Osipova L.P., Stoneking M., Lin A.A., Ferak V., Parik J., Kivisild T., Underhill P.A., Villems R.* A counterclockwise northern route of the Y-chromosome haplogroup N from Southeast Asia towards Europe // *Eur. J. Hum. Genetics*, 2007. Vol. 15. N 2. P. 204–211.
- 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. Vol. 290, N 5494. P.1155–1159.
- Tambets K., Rootsi S., Kivisild T., Help H., Serk P., Loogvali E.L., Tolk H.V., Reidla M., Metspalu E., Pliss L., Balanovsky O., Pshenichnov A., Balanovska E., Gubina M., Zhdanov S., Osipova L., Damba L., Voevoda M., Kutuev I., Bermisheva M., Khusnutdinova E., Gusar V., Grechanina E., Parik J., Pennarun E., Richard C., Chaventre A., Moisan J.P., Barac L., Pericic M., Rudan P., Terzic, Mikerezi I., Krumina A., Baumanis V., Koziel S., Rickards O., De Stefano G.F., Anagnou N., Pappa K.I., Michalodimitrakis E., Ferak V., Furedi S., Komel R., Beckman L., Villems R.* The western and eastern roots of the Saami—the story of genetic «outliers» told by mitochondrial DNA and Y chromosomes // *Amer. J. Hum. Genetics*, 2004. Vol. 74. P. 661–682.
- Underhill P.A., Myres N.M., Rootsi S., Metspalu M., Zhivotovsky L.A., King R.J., Lin A.A., Chow C.E., Semino O., Battaglia V., Kutuev I., Jarve M., Chabey G., Ayub Q., Mohyuddin A., Mehdi S.Q., Sengupta S., Rogaev E.I., Khusnutdinova E.K., Pshenichnov A., Balanovsky O., Balanovska E., Jeran N., Augustin D.H., Baldovic M., Herrera R.J., Thangaraj K., Singh V., Singh L., Majumder P., Rudan P., Primorac D., Villems R., Kivisild T.* Separating the post-Glacial coancestry of European and Asian Y chromosomes within haplogroup R1a // *Eur. J. Hum. Genet.*, 2010. Vol. 18. N 4. P. 479–484.
- Verbenko D.A., Kekeeva T.V., Pogoda T.V., Khusnutdinova E.K., Mikulich A.I., Kravchenko S.A., Livshits L.A., Bebyakova N.A., Limborska S.A.* Allele frequencies for D1S80 (pMCT118) locus in some East European populations // *J. Forensic Sciences*, 2003. Vol. 48. P.206–207.
- Verbenko D.A., Knjazev A.N., Mikulich A.I., Khusnutdinova E.K., Bebyakova N.A., Limborska S.A.* Variability of the 3'APOB Minisatellite Locus in Eastern Slavonic Populations // *Hum. Heredity*, 2005. Vol. 60. N 1. P. 10–18.
- Verbenko D.A., Pocheshkhova E.A., Balanovskaya E.V., Marshanija E.Z., Kvitzinija P.K., Limborska S.A.* Polymorphisms of D1S80 and 3'ApoB minisatellite loci in Northern Caucasus Populations // *J. Forensic Sciences*, 2004. Vol. 50. P. 180–183.
- Verbenko D.A., Pogoda T.V., Spitsyn V.A., Mikulich A.I., Bets L.V., Bebyakova N.A., Ivanov V.P., Abolmasov N.N., Pocheshkhova E.A., Balanovskaya E.V., Tarskaya L.A., Sorensen M.V., Limborska S.A.* Apolipoprotein B 3'-VNTR

polymorphism in Eastern European populations // *Eur. J. Hum. Genetics*, 2003. Vol. 11. P. 444–451.

Verbenko D.A., Slominsky P.A., Spitsyn V.A., Bebyakova N.A., Khusnutdinova E.K., Mikulich A.I., Tarskaya L.A., Sorensen M.V., Ivanov V.P., Bets L.V., Limborska S.A. Polymorphisms at locus D1S80 and other hypervariable

regions in the analysis of Eastern European ethnic group relationships // *Ann. Hum. Biology*, 2006. Vol. 33. N 5–6. P. 570–585.

Контактная информация

Лимборская Светлана Андреевна: e-mail: limbor@img.ras.ru;

Вербенко Дмитрий Анатольевич: e-mail: dav@img.ras.ru;

Хрунин Андрей Владимирович: e-mail: khrunin@img.ras.ru;

Сломинский Петр Андреевич: e-mail: slomin@img.ras.ru;

Бебякова Наталья Александровна: e-mail: neibiol@atnet.ru.

## ETHNIC GENOMICS: ANALYSIS OF GENOME POLYMORPHISM IN THE POPULATIONS OF ARCHANGELSK REGION

S.A. Limborska<sup>1</sup>, D.A. Verbenko<sup>1</sup>, A.V. Khrunin<sup>1</sup>, P.A. Slominsky<sup>1</sup>, N.A. Bebyakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Institute of Molecular Genetics of Russian Academy of Sciences, Moscow*

<sup>2</sup> *Northern State Medical University, Archangelsk*

*Introduction. The gene pool of populations in Russia was formed during the long-term contacts between ethnic groups, inhabiting areas with different climatic conditions, having the peculiar elements of culture and traditions. The investigation of basic gene pool characteristics is one of the aims of ethnic genomics. Variability of each of genomic regions is characterized by a historical pedigree line that has been formed under the environmental factors action. The aim of the present research was to study the gene pool structure of populations of Archangelsk region by using different types of DNA markers.*

*Materials and methods. DNA samples collected in Russian populations from different parts of Archangelsk region during expeditions to Archangelsk in 1999–2010 years were tested. Only the individuals with no history of interethnic marriages down to two generations, and whose ancestors lived in the regions examined were included in the study. The informed consent was obtained from each individual. The polymorphisms of mitochondrial DNA (mtDNA), Y-chromosome as well as autosomal (nuclear) DNA polymorphisms were analyzed. mtDNA and Y-chromosomal markers were applied to test maternal and paternal historical lineages differently. Autosomal markers were explored to characterize gene pool of population as a whole. Different types of DNA markers – polymorphic mini- and microsatellites, insertion-deletion polymorphisms, single nucleotide polymorphisms, including their combinations (haplotypes) – were involved to study genetic diversity.*

*Results and discussions. The analysis of mtDNA polymorphism showed that Russian populations from Archangelsk region bear quite a number of different maternal lineages, the most frequent – about 50% – being the so-called haplogroup H typical of most European peoples. Other haplogroups were also found and their frequencies were similar to those in European populations. Y chromosome polymorphisms not only showed similarity between Russian populations from Archangelsk region and other ethnic Russians but also revealed their specificity as they had substantially more Finno-Ugric component. Autosomal variability data also demonstrated the peculiarities that differed them from Russian populations of other regions. The results were inferred from both the analysis of polymorphism of single genes (GSTA1, GSTT1, TP53, DRD2) and chromosomal regions.*

*Conclusions. Most of DNA markers reveal the specificity of gene pool of the Russian population of the Archangelsk region. The main part of the variability of the studied markers coincides to that of Eastern Slavic, but certain features suggest the presence of a component, typical for Finno-Ugric people. Different sites of the genome represent separate lines of evolutionary trajectories of gene pool of populations of Archangelsk region.*

**Key words:** Archangelsk region, genome diversity, DNA polymorphism, minisatellites, microsatellites, single nucleotide polymorphism, haplotypes