

ЭВОЛЮЦИЯ И ФИЛОГЕОГРАФИЯ ЛИНИЙ Y-ХРОМОСОМЫ ЧЕЛОВЕКА

В.А. Степанов, В.Н. Харьков, В.П. Пузырев

ГУ НИИ медицинской генетики Томского научного центра Сибирского отделения РАН, Томск, Россия, e-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru

В статье дан обзор современных представлений о структуре, эволюции и генетическом разнообразии Y-хромосомы человека. Обсуждаются гипотезы происхождения современного человека в свете данных по эволюции линий Y-хромосомы. Подробно анализируется филогеография гаплогрупп Y-хромосомы в современных популяциях в контексте реконструкции процессов расселения человека. Приведен обзор данных по генетическому разнообразию Y-хромосомы в Северной Евразии.

Введение

Y-хромосома – самая загадочная и парадоксальная в нашем геноме. В отличие от других хромосом она не рекомбинирует в ходе мейоза, может очень сильно различаться по размерам у нормальных мужчин, содержит меньше всего генов и без нее успешно обходится половина человечества. Секвенирование генома человека приоткрыло завесу над многими загадками Y-хромосомы, однако до сих пор мы далеки от исчерпывающих представлений о ее эволюции, структуре и генетическом разнообразии. В то же время сама Y-хромосома человека стала в последнее время одним из наиболее продуктивных инструментов в руках популяционных генетиков, эволюционных биологов и антропологов. Изучение варибельности Y-хромосомы в современных популяциях, эволюции ее линий и их географического распределения позволило прояснить проблемы происхождения и расселения анатомически современного человека, реконструировать некоторые пути древних миграций, описать структуру и происхождение генетического разнообразия в различных регионах мира. Обзору этих данных и посвящена настоящая статья.

Структура и генетические свойства Y-хромосомы

Y-хромосома – самая маленькая в геноме человека (она занимает лишь около 1,6 % га-

плоидного генома) – имеет размер около 51 Mb, 23 из которых приходятся на эухроматиновые домены, а остальное – на гетерохроматиновый блок в дистальном участке длинного плеча, который может сильно варьировать по размеру у разных индивидов (International Human Genome Sequencing Consortium, 2001; Tilford *et al.*, 2001) (рис. 1). Основная биологическая функция Y-хромосомы – определение пола, которую она выполняет посредством действия лишь одного гена – *SRY* (sex-determining region Y) (Sinclair *et al.*, 1990), функцией которого является регуляция транскрипции генов, отвечающих за развитие семенников. Долгое время господствовало представление о «бедности» Y-хромосомы генами и генетическими маркерами, кроме *SRY* на Y-хромосоме было локализовано лишь несколько генов, участвующих в сперматогенезе (Tiepolo, Zuffardi, 1976). Однако в последние годы было открыто большое число сцепленных с Y-хромосомой генов, многие из которых участвуют в фундаментальных клеточных процессах. Сейчас на Y-хромосоме известна локализация 156 транскрипционно активных единиц. 78 из них являются белок-кодирующими генами, большая часть которых (60) – множественные копии 9 семейств. Остальные 18 генов представлены только одной копией (Skaletsky *et al.*, 2003). Таким образом, 18 уникальных и 9 многокопийных генов составляют 27 функциональных активных единиц (рис. 1),

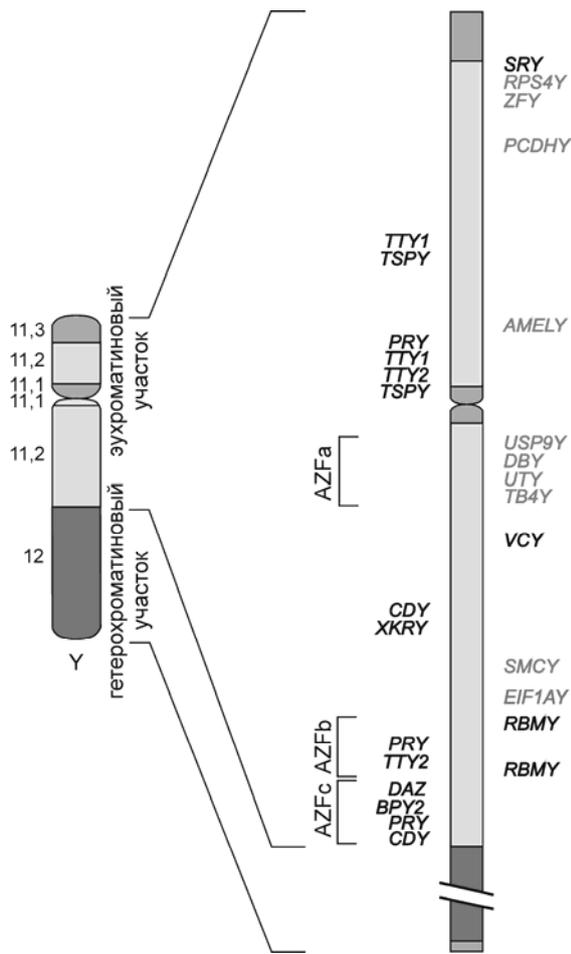


Рис. 1. Структура и гены Y-хромосомы (по Lahn *et al.*, 2001).

Эухроматиновые участки показаны светло-серым, гетерохроматиновые блоки – темно-серым. Показана локализация 27 функционально активных единиц, включая уникальные гены и блоки многокопийных генов. Гены, показанные слева, не имеют X-хромосомных гомологов. Для генов, показанных справа, обнаружены гомологи на X-хромосоме. Гены, названия которых даны черным, экспрессируются исключительно в семенниках. Гены, показанные серым, экспрессируются либо в других специфических тканях (*AMELY* и *PCDH1Y*), либо во всех типах тканей (все остальные гены). Показаны также три региона факторов азооспермии (AZFa, b и c, часто делетированные у бесплодных мужчин).

включая гены транскрипционных и трансляционных факторов, РНК-связывающих белков, белковых компонентов хроматина, ферментов (Arnemann *et al.*, 1987; Fisher *et al.*, 1990; Ma *et al.*, 1993; Lahn, Page, 1997, 1999, 2000; Jobling, Tyler-Smith, 2000, 2003; Lahn *et al.*, 2001). Многие гены Y-хромосомы имеют гомологи на X-хромосоме.

По спектру экспрессии гены Y-хромосомы делятся на три группы. Значительная часть, включая *SRY*, экспрессируются только в семенниках. Большая часть этих генов многокопийны и специфичны для Y-хромосомы. Восемь однокопийных генов: *ZFY* (белок цинковых пальцев Y), *RPS4Y* (рибосомальный белок S4 Y), *EIF1AY* (фактор инициации трансляции 1A Y), *USP9Y* (убиквитин-специфичная протеаза 9 Y) и др. – характеризуются очень широким спектром экспрессии. Все они имеют X-хромосомные гомологи и являются, вероятно, универсальными транскрипционными и трансляционными факторами. Третья группа включает лишь два гена – *AMELY* (амелогенин Y) и *PCDH1Y* (протокадхерин Y), которые имеют специфический спектр экспрессии и транслируются только в тканях зубов и головного мозга соответственно (Lahn, Page, 1999; Lahn *et al.*, 2001).

Функцией по детерминации пола определяются и основные генетические особенности Y-хромосомы – гаплоидность и наследование по отцовской линии. Y-хромосома за исключением двух небольших псевдоаутосомных районов (PAR) на дистальных концах обоих плеч не вступает в кроссинговер во время мейоза и не участвует в рекомбинации. Генетическая вариабельность нерекомбинантной части Y-хромосомы (NRY) определяется только мутационным процессом. Это значит, что отцовские линии представляют собой последовательную «запись» мутационных событий в продолжительном ряду поколений, что позволяет точно реконструировать молекулярную эволюцию мужского генного пула человечества. В этом смысле Y-хромосомные линии являются аналогом линий мтДНК, прослеживаемых по материнской линии. Но в отличие от мтДНК, размер которой лишь чуть больше 16 т.п.н. и где преобладают точечные мутации, Y-хромосома является хранилищем самого разнообразного полиморфизма, что делает ее потенциально гораздо более информативной.

Указанные выше особенности Y-хромосомы, полезные с точки зрения эволюционных исследований, имеют и обратную сторону. Y-хромосома, являясь по сути одним локусом, подвергается отбору как единое целое. Тем самым даже нейтральные сами по себе генетические маркеры, применяемые для филогенетических реконструкций,

находятся под прессом селекции, если он действует на другой функционально значимый маркер или локус в NRY. В случае позитивной селекции (преимущества в приспособленности новой мутации) нельзя исключить ее полной фиксации, которая сотрет все предыдущие «записи», поскольку иные гаплотипы будут элиминированы из популяции отбором. Большая часть мутаций снижает приспособленность и подвергается негативной селекции, крайний случай которой – полная элиминация мутантного варианта – можно проиллюстрировать примером азооспермии. По оценкам Skakkabaek *et al.* (1994) из общей частоты мужского бесплодия в популяции (7,5 %) около четверти случаев приходится на долю мутаций в Y-сцепленных генах факторов азооспермии (AZF).

Поскольку эффективная численность пула Y-хромосом в 4 раза меньше, чем для аутосом и в 3 раза меньше, чем для X-хромосомы (при соотношении полов в популяции 1 : 1 на каждую передающуюся в следующее поколение Y-хромосому приходится 3 X-хромосомы и 4 копии каждой из аутосом), Y-хромосома в гораздо большей степени, чем другие генетические маркеры подвержена эффектам дрейфа и, как следствие, характеризуется большей степенью географической кластеризации ее вариантов. Географическая структурированность мужского генного пула еще в большей степени усиливается за счет социальных особенностей человека: для большинства традиционных и современных обществ (более 70 % по данным атласа Мердока (Murdock, 1967)) характерна патрилокальность – большая миграционная активность женщин по сравнению с мужчинами. В случае, если брак заключается между мужчиной и женщиной из разных селений, как правило, женщина переезжает на место жительства мужа, а не наоборот. Вследствие этого уровень генетической дифференциации популяций человека по линиям Y-хромосомы значительно выше, чем по другим системам генетических маркеров. Так, например, коэффициент генетической дифференциации населения Северной Евразии по гаплогруппам Y-хромосомы (24 %) существенно превышает таковой для аутосомных *Alu*-повторов (8,5 %), аутосомных микросателлитов (2,5 %) и мтДНК (2 %) (Степанов, 2002, 2003).

Эволюция Y-хромосомы

Считается, что Y- и X-хромосомы млекопитающих произошли от общей предковой гомологичной пары аутосом, существовавшей около 300 млн лет назад (Lahn, Page, 1999). Современная Y-хромосома не имеет пары, поэтому до недавнего времени предполагалось, что она постепенно деградирует за счет потери генетического материала. Однако анализ последовательности Y-хромосомы, выявленной в ходе секвенирования генома человека, показал, что 25 % всего эухроматина Y-хромосомы представлено восемью палиндромными участками, за счет которых Y-хромосома может противостоять деградации и потере генов (Skaletsky, 2003).

Формирование мужской половой хромосомы было длинным и поэтапным процессом, включавшим постепенную элиминацию генов, имевшихся на предковой аутосоме, накопление новых генов, привнесенных из аутосом и X-хромосомы, а также увеличение копииности некоторых генов путем их амплификации (Page, 2004). Некоторые части генетического материала Y-хромосомы имеют недавнее происхождение за счет крупных вставок новой ДНК и делеций старого материала. Так, длинные диспергированные элементы (LINE) Y-хромосомы эволюционно гораздо моложе своих аутосомных копий (International Human Genome, 2001).

При сравнении различий, накопившихся в NRY, были выделены пять участков с резко различающимся количеством изменений. Участок, ближайший к гену *SRY*, утратил способность к рекомбинации раньше всего, примерно 290–350 млн лет назад, вскоре после того, как появились первые млекопитающие. Далее этот процесс происходил в несколько этапов: около 230–300, 130–170, 80–130 и 30–50 млн лет назад новые блоки ДНК Y-хромосомы были исключены из процесса рекомбинации. Кроме того, примерно 80–130 млн лет назад произошло увеличение размеров псевдоаутосомного участка PARp на обеих половых хромосомах, а 3–4 млн лет назад (уже после разделения эволюционных линий человека и шимпанзе) состоялась транслокация с X-хромосомы участка, содержащего гены *TGIF2LY* и *PCDH1Y*.

Генетические маркеры и классификация гаплогрупп Y-хромосомы

Как и в случае с функциональными генами, представления о бедности Y-хромосомы генетическим полиморфизмом сменились на противоположные. Сейчас в распоряжении исследователей генетического разнообразия находится огромное число маркеров различной природы, большая часть из которых генотипируется с помощью ПЦР и которые позволяют проводить анализ мужских линий на самых разных уровнях разрешения – от «грубого» определения крупных кластеров (гаплогрупп) до персональной идентификации каждой конкретной хромосомы в популяции (Jobling, Tyler-Smith, 1995, 2000, 2003; Jobling, Gill, 2004).

Генетические маркеры в нерекомбинантной части Y-хромосомы можно разделить на две основные категории – бинарные, или диаллельные, и полиаллельные. К первой категории относятся SNP (точечные мутации, замены оснований) и более редкие инсерции и делеции, включая инсерцию *Alu*-элемента в локусе *DYS287* (*YAP*). Темп мутирования таких локусов низок – около 2×10^{-8} на сайт на поколение (Hammer, 1995). При численности Y-хромосом современного человечества, примерно равной 2×10^9 , очевидно, что одни и те же мутации могут возникать в каждом современном поколении независимо у разных индивидов. Однако значительная их часть элиминируется, остальные же присутствуют с крайне малой частотой, если они не возникли достаточно давно. Кроме того, на протяжении большей части истории человечества его численность была на несколько порядков величин ниже современной, поэтому все «древние» бинарные маркеры являются уникальными мутациями (UEP, unique event polymorphism), а все их носители – потомками одного общего предка. Именно UEP используются для выделения гаплогрупп. Вторая категория маркеров – мультиаллельные полиморфизмы – включает микро- и минисателлиты. Темп их мутирования гораздо выше: для Y-сцепленных STR он составляет примерно 7×10^{-4} (Zhivotovsky *et al.*, 2004) на локус на поколение, а для единственного известного для Y-хромосомы минисателлита *MSY1* – $6-10 \times 10^{-2}$ (Jobling *et al.*, 1999). Мультиаллельные маркеры удобно ис-

пользовать для анализа разнообразия гаплотипов внутри гаплогрупп, определяемых по UEP, и для более детальной реконструкции филогении и происхождения линий. Сейчас на Y-хромосоме описано более 400 подтвержденных SNP (Cinnioglu *et al.*, 2004) и 475 микросателлитов (Mathias *et al.*, 1994; Jobling *et al.*, 1996; Kayser *et al.*, 1997, 2004; Schneider *et al.*, 1998).

Ранние работы по изучению разнообразия Y-хромосомы, кроме ограниченного числа маркеров, сталкивались и с проблемой отсутствия единой филогенетически обоснованной классификации линий (гаплогрупп). В 2002 г. консорциум по Y-хромосоме, YCC, предложил классификацию и номенклатуру линий Y-хромосомы, основанную на последовательности происхождения маркеров (The Y Chromosome Consortium, 2002). На филогенетическом древе Y-хромосомы современного человека выделено 18 основных клад, обозначаемых буквами латинского алфавита от A до R, и эта классификация включает примерно 250 маркеров, по которым можно выделить примерно 160 конечных кластеров, характеризующихся определенным аллельным состоянием группы последовательных по происхождению бинарных маркеров. Упрощенный вариант филогенетического древа, охватывающий основные линии, представленные у населения Евразии, показан на рис. 2. По мере продвижения от корня древа к ветвям в обозначениях линии используются арабские цифры и латинские буквы. Например, мутация в локусе 92R7 дает начало кладе P, включая Q и R. Следующая мутация M207 определяет гаплогруппу R, которая далее дробится на кластеры R1 и R2, определяемые маркерами M173 и M124. R1 в свою очередь разделяется на R1a (мутация в локусе *SRY1532*) и R1b (мутация в локусе *P25*) и т. д. Такая система обозначений гибка и удобна и позволяет последовательно расширять номенклатуру по мере обнаружения новых маркеров, не меняя топологию других ветвей древа.

Микросателлитные гаплотипы, филогенетические деревья и оценки возраста линий

Вторая система генетических маркеров на Y-хромосоме – микросателлиты, или короткие tandemные повторы (STR), – позволяет более

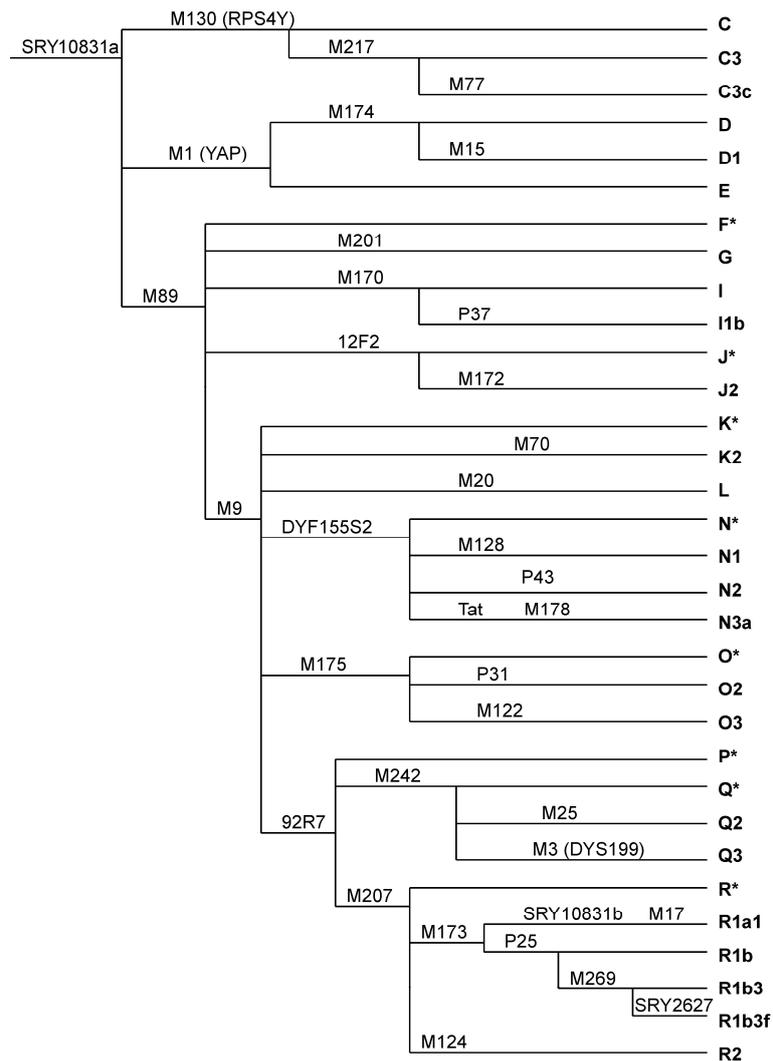


Рис. 2. Филогенетическое древо основных линий Y-хромосомы у населения Евразии, основанное на номенклатуре консорциума по изучению Y-хромосомы (YCC). Наиболее близкие к корню африканские клады А и В не показаны.

детально реконструировать взаимоотношения между отдельными Y-хромосомами (гаплотипами), принадлежащими к одной бинарной линии, и давать оценку возраста генерации разнообразия в этой линии, т. е. возраста появления наименее древнего общего предка (TMRCA, time of most recent common ancestor), к которому сходятся все наблюдаемые гаплотипы. Исходно каждая новая мутация, дающая начало той или иной линии, возникает на единственной хромосоме и ассоциирована (сцеплена) с определенными аллелями микросателлитных локусов в нерекомбинантной области Y-хромосомы. Разнообразие микросателлитных гаплотипов в этот исходный момент равно нулю: есть только один гаплотип,

на фоне которого и возникла новая мутация бинарного локуса – гаплотип-основатель. Если эта мутация распространяется в популяции, то постепенно ее частота увеличивается вместе с частотой гаплотипа-основателя. Затем появляются новые мутации микросателлитных локусов и чем больше времени проходит, тем большее разнообразие микросателлитных гаплотипов накапливается внутри бинарной линии.

На практике применяют построение филогенетических деревьев для хромосом, принадлежащих к определенной бинарной линии, и рассчитывают время возникновения MRCA этой линии на основании количества мутаций от исходного гаплотипа. Пример филогенетического древа микроса-

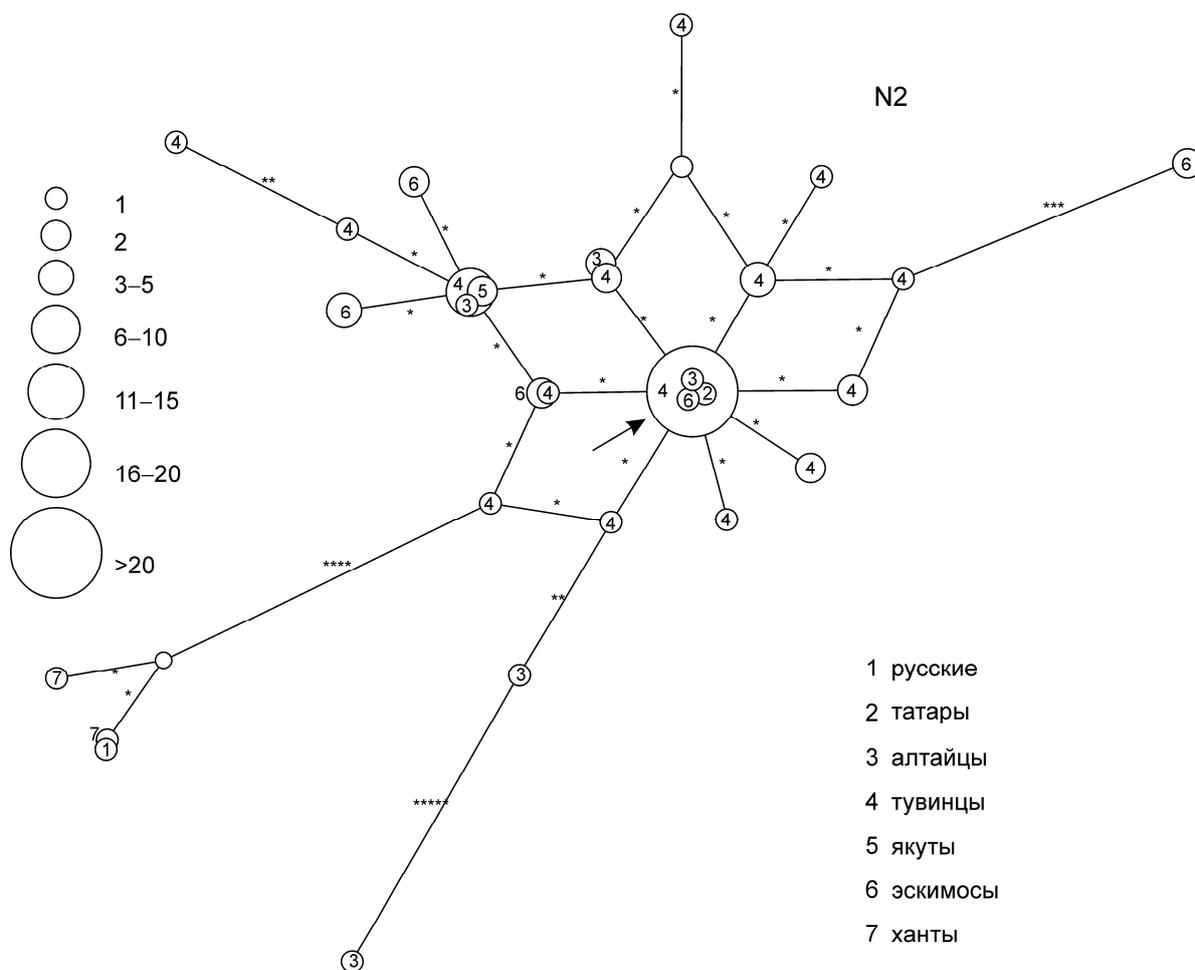


Рис. 3. Филогенетическое древо микросателлитных гаплотипов гаплогруппы N2 у населения Сибири. Размер кругов соответствует частоте встречаемости гаплотипа, а расстояние между гаплотипами – количеству мутаций суммарно по всем STR-локусам. Число звездочек показывает количество мутаций, отличающих «соседние гаплотипы».

теллитных гаплотипов приведен на рис. 3. Показано древо гаплотипов, состоящих из 7 YSTR, для гаплогруппы N2 у населения Сибири, построенное по методу медианных сетей (Bandelt *et al.*, 1995, 1999). Размер кругов соответствует частоте встречаемости гаплотипа, а расстояние между гаплотипами – количеству мутаций суммарно по всем STR-локусам. Стрелкой указан предполагаемый гаплотип-основатель. Время генерации разнообразия в пределах показанного древа составляет примерно 5–10 тыс. лет. Получить более точные оценки возраста линий мешают несколько факторов: во-первых, правильное выявление гаплотипа-основателя. В этом примере структура древа носит ярко выраженный звездообразный характер – наиболее частый основной гаплотип, от которого

го в виде лучей расходятся более редкие производные варианты. В большинстве случаев исходный вариант не столь очевиден; во-вторых, оценка темпа мутирования. Прямые оценки, полученные при наблюдениях в родословных, дают очень большие ошибки, поскольку мутации даже в быстро изменяющихся микросателлитных локусах – события достаточно редкие. Кроме того, темп мутирования различных YSTR может довольно существенно различаться; в-третьих, для пересчета времени, измеряемого в числе поколений во время в годах, требуется знать время существования поколения (средний репродуктивный возраст мужчин), оценки которого сильно варьируют – от 20 до 35 лет; в-четвертых, генетическое разнообразие изменяется во времени отнюдь не равномерно

но – различные популяционные и демографические факторы (экспансия численности, «горлышко бутылки», естественный отбор, миграции, дрейф) практически невозможно точно реконструировать ретроспективно.

Одна из основных сфер практического применения YSTR – идентификация личности в криминалистике. Судебно-медицинским стандартом до последнего времени являлся «минимальный гаплотип» из 7 YSTR, который сейчас вытесняется рекомендованным «расширенным гаплотипом» из 9 локусов (Jobling, Gill, 2004). В международной базе данных по YSTR для судебной медицины накоплен огромный массив данных (более 25 тыс. гаплотипов из более чем 200 популяций), к сожалению, без привязки к бинарным гаплогруппам. Этот массив, в особенности при неизбежном расширении спектра YSTR, может быть полезным объектом эволюционных исследований в дальнейшем.

Разнообразие линий Y-хромосомы и происхождение *Homo sapiens*

Описанные выше особенности Y-хромосомы делают ее удобным инструментом для изучения генетического разнообразия человека, его происхождения и расселения. Практически все генетические данные свидетельствуют в пользу гипотезы недавнего африканского происхождения современного человека (Relethford, 1998; Степанов, 2002). И Y-хромосома не является исключением. Данные по коалесценции линий Y-хромосомы и оценке возраста наименее древнего общего предка (TMRCA) также свидетельствуют о схождении представленных у современного человека мужских линий к общему африканскому предку в эволюционно недавнее время (менее 200 тыс. лет назад).

Первые работы давали довольно противоречивые оценки возраста «Y-хромосомного Адама». Пионерской работой по оценке времени происхождения наименее древнего общего предка по мужской линии была статья Dorit *et al.* (1995), где авторы просеквенировали один из экзонов Y-сцепленного гена белка цинковых пальцев (*ZFY*) и не нашли никаких различий последовательности в выборке 38 мужчин из различных регионов мира. Исходя из вероятности не найти мутаций в такой выборке и из темпа мутирования, оцененного по различиям последовательности у человеко-

образных обезьян, авторы определили время коалесценции в 270 тыс. лет с 95 %-м доверительным интервалом от 0 до 800 тыс. лет. Работа Dorit *et al.* подверглась критике по методологическим основам и по поводу селективной значимости гена (Fu, Li, 1996; Buttows, Ryder, 1997). Однако почти одновременно с работой Роберта Дорита и соавторов вышла статья М. Хаммера (Hammer, 1995), в которой он приводит практически те же оценки (TMRCA = 188 тыс. лет; 95 % CI = 51–411 тыс. лет) по результатам секвенирования локуса *YAP*. Позднее на другом наборе данных (анализ гаплотипов по 9 диаллельным локусам Y-хромосомы у более чем 1500 индивидов) М. Хаммер и др. (Hammer *et al.*, 1998) получили оценку TMRCA, равную приблизительно 150 тыс. лет. При этом предковый гаплотип был обнаружен только в африканских популяциях. Наконец, Underhill *et al.* (1997) в пилотном исследовании по поиску SNP на Y-хромосоме методом денатурирующей жидкостной хроматографии при высоком давлении (DHPLC) выявили 22 новые замены и оценили время коалесценции на двух разных наборах данных в 162 тыс. лет (95 % CI = 69–316) или в 186 тыс. лет (95 % CI = 77–372).

Исследования последнего времени значительно снизили возраст «мужского» MRCA («Y-хромосомного Адама»). Еще в 1995 г. Уитфилд с соавторами получили возраст MRCA по Y-хромосоме в районе 40 тыс. лет на основе секвенирования протяженного участка (18.3 т.п.н.) в районе гена *SRY* (Whitfield *et al.*, 1995). Затем аналогичные оценки были получены в более представительном исследовании по секвенированию участка Y-хромосомы (TMRCA = 59 тыс. лет; 95 % CI = 40–140) (Thomson *et al.*, 2000) и на основе распределения восьми Y-сцепленных микросателлитов (TMRCA = 46 (95 % CI 16–126 тыс. лет)) (Pritchard *et al.*, 1999). При расчетах в обоих последних исследованиях использовали модель экспоненциального роста численности предковой популяции человека. Что же касается корня генеалогического древа гаплотипов Y-хромосомы, то все исследования указывают на африканское происхождение «Адама».

Последние оценки возраста MRCA по Y-хромосоме значительно ниже, чем TMRCA для мтДНК (177 тыс. лет) (Ingman *et al.*, 2000),

аутосомного локуса (ген β -глобина, 850 тыс. лет) (Harding *et al.*, 1997) или X-хромосомы (535 тыс. лет и 1860 тыс. лет для двух разных участков) (Kaessman *et al.*, 1999; Harris, Heu, 1999). При допущениях, на которых основываются популяционные модели для расчета TMRCA – селективной нейтральности, постоянной численности популяции и случайном скрещивании – возраст общего предка должен быть прямо пропорционален эффективной численности популяции, т. е. TMRCA для Y-хромосомы должен быть в 4 раза ниже, чем для аутосом и в 3 раза меньше, чем для X-хромосомы. Для последних и наиболее достоверных оценок TMRCA Y-хромосомы это соотношение не соблюдается – возраст общего предка современных мужских линий меньше, чем можно было бы ожидать. Означает ли это неадекватность гипотезы селективной нейтральности? Возможно, хотя сами оценки страдают значительной степенью неопределенности и характеризуются огромными доверительными интервалами. Одним из наиболее существенных источников ошибок могут быть неверные оценки возраста поколения. В эволюционных реконструкциях он обычно принимается равным 20 годам. Однако для современных популяций он значительно выше – 30 и более лет, более того, репродуктивный интервал для мужчин (время смены мужских поколений), по крайней мере, на несколько лет превышает женский (Tremblay, Vezina, 2000; Helgason *et al.*, 2003). Если принять время поколения за 30 лет, то оценки Y-хромосомного MRCA возрастут в полтора раза. Кроме того, методы оценки возраста общего предка современных линий не позволяют отделить влияние на TMRCA селективной значимости от эффекта экспансии численности популяции: изменения эффективной численности популяции, в частности ее экспоненциальный рост, через который проходила предковая популяция, также приводят к снижению TMRCA по сравнению с ожиданием при константной N_e .

Филогеография линий Y-хромосомы в современных популяциях и расселение человека

Африканские предковые линии. Корень филогенетического древа гаплогрупп Y-хромосомы современного человека находится в Африке: две первые ветви этого дре-

ва (кластеры гаплогрупп А и В) представлены исключительно на африканском континенте и характеризуются наибольшим молекулярным разнообразием. Предковый характер гаплогруппы А подтверждает и анализ «внешнего корня»: Y-хромосомы трех видов человекообразных обезьян (карликовой шимпанзе, гориллы и орангутанга) имеют те же аллельные состояния, что и А (Hammer *et al.*, 1998). Тем самым африканский корень древа Y-хромосом современного человека соответствует гипотезам африканского происхождения, выдвинутому на основе данных по аутосомным генам (Mountain, Cavalli-Sforza, 1994; Harding *et al.*, 1997) и митохондриальной ДНК (Vigilant *et al.*, 1991; Penny *et al.*, 1995; Krings *et al.*, 1997).

Гаплогруппа А охватывает около 16 % Y-хромосом в Африке. Наибольшая ее частота наблюдается у народов койсанской семьи на юге континента (45 % в племени кунг) и у африканских народов на северо-востоке Африки – 45 % у арабов Судана, 14–25 % у амхара и оромо в Эфиопии. У бантуязычного населения экваториальной Африки частота А находится в пределах нескольких процентов (Underhill *et al.*, 2000; Cruciani *et al.*, 2002). Частота гаплогруппы В достигает максимума у пигмеев биака и мбути (до 35 %), с небольшой частотой эта линия встречается также у народов экваториальной Африки (фали и бамилеке), в Эфиопии, Судане и у койсанских племен юга континента (Underhill *et al.*, 2000; Cruciani *et al.*, 2002).

Распространение гаплогрупп А и В, вероятно, отражает ранние стадии роста численности предковой популяции и расселения современного *Homo sapiens* по африканскому континенту. Правда, палеоантропологические данные дают более раннюю, чем TMRCA Y-хромосомы, датировку распространения современного человека по Африке – в последний межледниковый период 130–90 тыс. лет назад (Lahr, Foley, 1994). Ряд популяционно-демографических сценариев (несколько периодов экспансии/резкого сокращения численности и исчезновение предыдущего разнообразия в период «горлышка бутылки»; селективное замещение линий Y-хромосомы) и статистических свойств TMRCA могут лежать в основе не-

соответствия палеоантропологических и генетических данных, однако их подробный анализ выходит за рамки настоящей статьи.

Встречаемость же предковых линий Y-хромосомы преимущественно в изолированных племенах охотников и собирателей Южной и Экваториальной Африки свидетельствует, вероятно, о замещении исходных вариантов в африканской популяции производными вследствие последующих за первичной экспансией предковой популяции демографических событий.

Расселение из Африки. Генетической меткой миграции из Африки является мутация *M168*, дающая начало всем последующим кладам Y-хромосомы, начиная с С, которые делятся на 3 крупных кластера – собственно С, D/E и F, включающий все остальные гаплогруппы (G-R). Вероятно, возникновение *M168*, как и последующее разделение на кластеры, происходило в Африке в период наступления последнего оледенения (начиная с 70 тыс. лет назад). Климатические изменения этого периода были связаны с фрагментацией природных зон в Африке и изоляцией северо-востока и северо-запада африканского континента друг от друга и от юга Африки. По-видимому, эта изоляция способствовала фрагментации, и диверсификации Y-хромосомного пула потомков экспансии предковой африканской популяции, независимо накоплению генетического разнообразия в изолятах, которое и было затем «экспортировано» из Африки путем множественных миграций различных групп африканских предков современного человечества в период не позднее 50 тыс. лет назад (Lahr, Foley, 1994; Underhill *et al.*, 2001).

Возраст общего предка линий, несущих *M168*, был оценен Р. Томсоном с соавторами (Thomson *et al.*, 2000) в 40 тыс. лет с 95 %-м доверительным интервалом от 31 до 79 тыс. лет, в который попадают археологические и палеоантропологические датировки появления современного человека вне Африки. Последние доказывают, что популяции, использовавшие технологии среднего палеолита, жили в Австралии около 50 тыс. лет назад (Bowler *et al.*, 2003), а наиболее древние следы культур верхнего палеолита датируются чуть более поздним периодом на

Ближнем Востоке (около 47 тыс. лет назад), Западной Европе (43 тыс. лет назад) и на Алтае (42 тыс. лет назад) (Goebel, 1999; Mellars *et al.*, 2002). Оценка возраста древнейших неафриканских линий в среднем ниже археологических датировок, что может быть связано с множественными периодами расширения и резкого сокращения численности или полного вымирания мигрантов, сопровождавшимися потерями генетического разнообразия.

Несмотря на неоднозначность датировок, генетические данные прямо свидетельствуют об относительно недавней миграции африканских предков и полном замещении африканскими по происхождению линиями архаичных вариантов Y-хромосомы в Евразии. Предполагаемые пути продвижения первых мигрантов включают маршруты через Ливан на Ближний Восток и через африканский рог в Индию (Cavalli-Sforza *et al.*, 1994; Lahr, Foley, 1994) и дальнейшее расселение современного человека по аустрическому миграционному пути вдоль северного побережья Индийского океана, начавшееся до 50 тыс. лет назад, и чуть более поздние миграции по бореальному пути в северную часть Евразии.

Возможно, современный ареал гаплогрупп С, D, M и O, распространенных, в основном, в Южной Азии, является отражением миграций по аустрическому пути, а распространение линий I, J, R и N, представленных, главным образом, в Северной Евразии, представляет собой следы бореальных миграций древнего человека (Jobling, Tyler-Smith, 2003). Однако сложившиеся зоны распространения той или иной линии отнюдь не обязательно могут быть связаны с древнейшими миграциями. Во-первых, по причине того, что большая часть гаплогрупп Y-хромосомы моложе, чем палеоантропологические датировки первого появления человека современного типа на той или иной территории. Во-вторых, «древние» гаплогруппы могли быть привнесены на территории их современного распространения и в ходе более поздних миграций. Последнее можно проиллюстрировать примером распространения гаплогруппы С у аборигенов Австралии и островов Тихого океана.

Ближайшая к корню древа неафриканская линия С, определяемая мутацией в локусе

RPS4Y или ее филогенетическим аналогом *M216*, распространена преимущественно в Юго-Восточной Азии (Китай, Индонезия, Филиппины), Австралазии (аборигены Австралии, жители Новой Гвинеи), островах Тихого океана (маори, французская Полинезия, Самоа), Японии. В Центральной и Восточной Азии гаплогруппа *C* охватывает от 25 до 75 % мужских линий в большинстве этнических групп этого региона. Далее ее ареал простирается через Берингию в Новый Свет, где она составляет около 5 % *Y*-хромосомного пула америндов (Lell *et al.*, 1997, 2002; Underhill *et al.*, 2000; Karafet *et al.*, 2001; Степанов, 2002; Zerjal *et al.*, 2003; Zegura *et al.*, 2004). В Австралии и Океании гаплогруппа *C* составляет более 50 % мужского генного пула, однако анализ микросателлитных гаплотипов показал, что их разнообразие в Австралазии ограничено и возраст его генерации не превышает 11 тыс. лет (Redd *et al.*, 2002), т. е. *C* появилась на южной оконечности австрийского маршрута только в эпоху голоцена, а первые представители анатомически современного человека в Австралии несли другие варианты *Y*-хромосомы.

Обратно в Африку? Второй встречающийся за пределами Африки кластер гаплогрупп *Y*-хромосомы включает гаплогруппы *D* и *E*, общей предковой мутацией для которых явилась вставка *Alu*-элемента в локусе *YAP* (*YAP+*). Линия *D* встречается только на территории Азии. Максимум ее частота достигается в Тибете (40–50 %) и на Японских островах (43 %). В Центральной Азии, кроме Тибета, гаплогруппа *D* охватывает 2–9 % *Y*-хромосом у монголов, китайцев, южных алтайцев, киргизов и узбеков. В Северной Азии *D* обнаружена только у восточных эвенков (7 %). На территории Юго-Восточной Азии *D* встречается с частотой в пределах 10 % (Hammer *et al.*, 1997, 1998; Altheide, Hammer, 1997; Karafet *et al.*, 2002; Степанов, 2002).

Линия *E* является основной у негроидного населения Африки (60–100 %) и у афроазиатских народов Северной Африки (40–80 %). Частота *E* на Ближнем Востоке составляет 15–30 %. В большинстве европейских популяций на долю этой гаплогруппы приходится менее 10 % *Y*-хромосом, однако в Южной Европе (Греция, Балканы, Сицилия, Сардиния,

Кипр) ее частота достигает почти 30 %. В Пакистане и Индии гаплогруппа *E* встречается с частотой 3 %.

Первоначальные результаты анализа филогении и географического распределения кластера *D/E* на небольшом числе маркеров были проинтерпретированы в пользу азиатского происхождения инсерции в локусе *YAP*, в результате чего появилась гипотеза обратной миграции из Азии в Африку, постулированная впервые М. Хаммером с соавторами (Altheide, Hammer, 1997; Hammer *et al.*, 1998). Согласно гипотезе «обратно в Африку» значительная часть генетического разнообразия отцовских линий в Африке имеет азиатские корни. Примечательно, что свидетельства в пользу азиатского происхождения части генетического разнообразия современного человека были получены и при анализе последовательности аутосомного гена β -глобина (Harding *et al.*, 1997): часть африканских линий последовательности гена β -глобина является производной от более древних азиатских линий. Однако последующее накопление новых данных и более высокоразрешающий филогенетический и филогеографический анализ (Underhill, 2001; Hammer *et al.*, 2001; Scozzari *et al.*, 2001; Semino *et al.*, 2004; Cinnioglu *et al.*, 2004; Cruciani *et al.*, 2004) не дал подтверждения гипотезе африканского происхождения *YAP+*. Общий предшественник линий *D/E* имеет, вероятно, африканское происхождение. Частично носители этой предковой линии остались в Африке, а часть вошла в пул *Y*-хромосом первых переселенцев в Азию. В дальнейшем географически разделенные потомки общей предковой линии эволюционировали независимо и сформировали современные клады – *D*, которая распространена в Азии и *E* – наиболее частую линию у современного населения Африки.

Широкое распространение гаплогруппы *E* в Африке, по-видимому, связано с очень недавними по масштабам эволюции современного человека событиями – экспансией бантуязычного населения из Восточной Африки в период, начавшийся около 3 тыс. лет назад (Phillipson, 1993), которая стерла значительную часть следов палеолитических и раннеолитических событий как на уровне генетического разнообразия линий (гаплогруппы *A* и *B*),

так и антропологических характеристик населения. Детальный анализ субклад линии E (Semino *et al.*, 2004; Cruciani *et al.*, 2004) свидетельствует также о нескольких потоках генов внутри Африки и из Африки на протяжении последних 25 тыс. лет. О следах же обратной миграции из Евразии в Африку свидетельствует наличие в Восточной Африке линий гаплогруппы R (Cruciani *et al.*, 2002), появившихся там до широкого распространения наиболее частых ее вариантов (R1a и R1b) в Евразии (см. далее).

Неафриканские линии: от F до R и от Ближнего Востока до Америки. Третий крупный неафриканский кластер – клада F, в состав которой входят все остальные кластеры линий Y-хромосомы – от G до R. Клада F определяется мутацией M89 и двумя ее филогенетическими аналогами и возникла она, вероятно, уже вне Африки на ранней стадии диверсификации и миграций современного человека (Underhill, 2003; Kivisild *et al.*, 2003). Носители предковой линии F – раннепалеолитические потомки первых переселенцев из Африки, вследствие географической дифференциации и накопления новых мутаций дали начало всем остальным гаплогруппам Y-хромосомы, которые в ходе расселения их носителей по территории Евразии в период 40–30 тыс. лет назад частично вытеснили более древние линии гаплогрупп C и D.

На территории Ближнего Востока, Средиземноморья и Передней Азии основными вариантами Y-хромосомы являются линии G, J и R. В Индии также представлены гаплогруппы H и L. Дальнейшее продвижение человека в эпоху верхнего палеолита на филогенетическом древе Y-хромосомы отмечено мутацией M9, давшей начало следующей крупной ветви гаплогрупп – K, включающей линии L–R. Эти гаплогруппы составляют основу пула Y-хромосом на всей остальной территории Евразии и Нового Света. Распространение гаплогруппы K в узком смысле (не включая L–R) и гаплогруппы M ограничено территорией Юго-Восточной Азии и Океании. Линия L представлена в Юго-Западной Азии. Гаплогруппа O является основной на территории Юго-Восточной и Восточной Азии.

Мутация, определяющая гаплогруппу P, возникла во время заселения территории

севера евразийского континента и линии этой гаплогруппы распространены, в основном, на севере Евразии. Дальнейшая диверсификация линий Y-хромосомы внутри этой клады (гаплогруппы Q и R) отражает продвижение современного человека в эпоху палеолита на восток Северной Азии (гаплогруппа Q) и на запад Евразии (гаплогруппа R). Линии Q сейчас практически вытеснены другими вариантами Y-хромосомы, принесенными в Северную Азию более поздними миграциями, R же остается одной из основных гаплогрупп у современного населения Европы.

Сложившаяся в эпоху верхнего палеолита картина распространения линий Y-хромосомы в Евразии претерпела существенные изменения в период максимума последнего оледенения (18–16 тыс. лет назад), когда резкое сокращение численности популяций человека привело к изменению частот линий и к уменьшению их разнообразия. Постледниковую экспансию численности популяций, сохранившихся в ледниковых рефугиумах, и новые миграции с юга также можно проследить на современной карте Y-хромосомных линий. Распространение двух основных субклад R в Европе, R1b и R1a, связано с постледниковым расселением на западе и востоке континента соответственно (Semino *et al.*, 2000). Линии J и E отражают, вероятно, продвижение неолитических земледельцев с территории Ближнего Востока на северо-запад в Европу и на восток через Среднюю Азию в период около 10 тыс. лет назад (Semino *et al.*, 2000, 2004; Scozzari *et al.*, 2001; Rootsi *et al.*, 2004). В Северной Азии в постледниковый период доминирующее положение в пуле Y-хромосом заняли линии гаплогруппы N (Степанов, 2002; Karafet *et al.*, 2002).

Одной из основных европейских гаплогрупп и единственной большой кладой, которая широко распространена в Европе, но почти не встречается за ее пределами, является гаплогруппа I (Rootsi *et al.*, 2004). Основные субклады гаплогруппы I распространились по территории Европы, вероятно, в период постледниковой экспансии. Линии Iа наиболее часты в Скандинавии, однако анализ генетического разнообразия микросателлитов указывает на территорию совре-

менной Франции как на место происхождения предкового гаплотипа IIa, равно как и менее распространенной линии IIc. Субклада IIb* является основной линией Y-хромосомы на Балканах на юге Восточной Европы (Roots *et al.*, 2004).

Заселение американского континента – один из последних маршрутов расселения современного человека – связано с несколькими миграционными волнами, принесшими в Новый Свет гаплогруппы Q и C (Karafet *et al.*, 2002; Zegura *et al.*, 2004).

Генетическое разнообразие линий Y-хромосомы в Северной Евразии

Современное население России и сопредельных государств характеризуется значительным разнообразием линий Y-хромосомы (рис. 4; Степанов, 2002), отражающим высокую степень генетической, антропологической, этнической и лингвистической дифференциации населения этой обширной территории. На западе региона – у восточных славян (русские, украинцы и белорусы) – доминирует линия R1a1, частота которой в славянских этносах превышает 40 %. Дополняют мужской генофонд восточных европейцев другие линии западно-евразийского («европеоидного») происхождения – E, J, G, I и R1b. Довольно высокая доля линии N3 (до 10 % у русских, чуть меньше на Украине и в Беларуси) характеризует, вероятно, генетическое наследство финно-угорских племен, ассимилированных восточными славянами при их продвижении с запада. Восточноевразийский («монголоидный») след в генофонде восточных славян представлен гаплогруппой C (частота менее 3 %). Западный шлейф ареала C тянется через степи Южной Сибири и Казахстана до Восточно-Европейской равнины, отражая, вероятно, следы перемещений монголоидных кочевников с востока на запад с бронзового века до эпохи Чингиз-хана (Степанов, 2002; Степанов, Харьков, 2004).

Генофонд балтов и финно-угров Восточной Европы характеризуется наиболее высокой частотой линий гаплогруппы N (в основном N3), которая занимает 30–60 % пула Y-хромосом в этих этносах (Степанов, Харьков, 2004; Tambets *et al.*, 2004). Распростра-

нение N3, по-видимому, связано с расселением носителей протоуралоидных языков с востока на запад. Линия N3 является также одной из основных в большинстве этносов Сибири, однако наибольшее разнообразие микросателлитных гаплотипов внутри N3 наблюдается у волжских угров.

В популяциях Кавказа преобладают линии ближневосточного происхождения. Наряду с J и E с высокой частотой представлены также гаплогруппы F и G. Второй по частоте пласт вариантов Y-хромосомы составляют распространенные западно-евразийские гаплогруппы I и R (Nasidze *et al.*, 2003).

Население Средней Азии обладает наибольшим на территории бывшего Советского Союза разнообразием линий Y-хромосомы. Как правило, в популяциях этносов этого региона не прослеживается доминирование отдельных гаплогрупп – наблюдается практически весь спектр евразийских линий как западного, так и восточного происхождения, что отражает многочисленные популяционно-демографические события, сформировавшие генофонд населения Средней Азии. Специфической чертой мужского генного пула таджиков и узбеков является наличие гаплогруппы L (с частотой около 15 %), характеризующей индо-иранский компонент генофонда этих этносов (Степанов, 2002). В генофонде казахов и киргизов с большей частотой представлены восточно-евразийские линии C и O, хотя у последних основным компонентом мужского генного пула является линия R1a1. По спектру микросателлитных гаплотипов R1a1 киргизы близки к южносибирским народам (алтайцам и тувинцам), что свидетельствует в пользу гипотезы их алтае-саянского происхождения (Степанов, 2002; Karafet *et al.*, 2002).

Южная Сибирь (территория Алтае-Саянского нагорья) – очень своеобразный с точки зрения распространения линий Y-хромосомы регион. Больше половины пула Y-хромосом коренного населения этого региона – линии западно-евразийского происхождения в отличие от линий мтДНК, среди которых преобладают восточно-евразийские. Алтай и Саяны являются крайней восточной областью распространения ближневосточных линий J и E. Однако большую часть в спектре вариантов Y-хромосомы в Южной Сибири занимает R1a1 (от 12 % у тувинцев до 55 % у

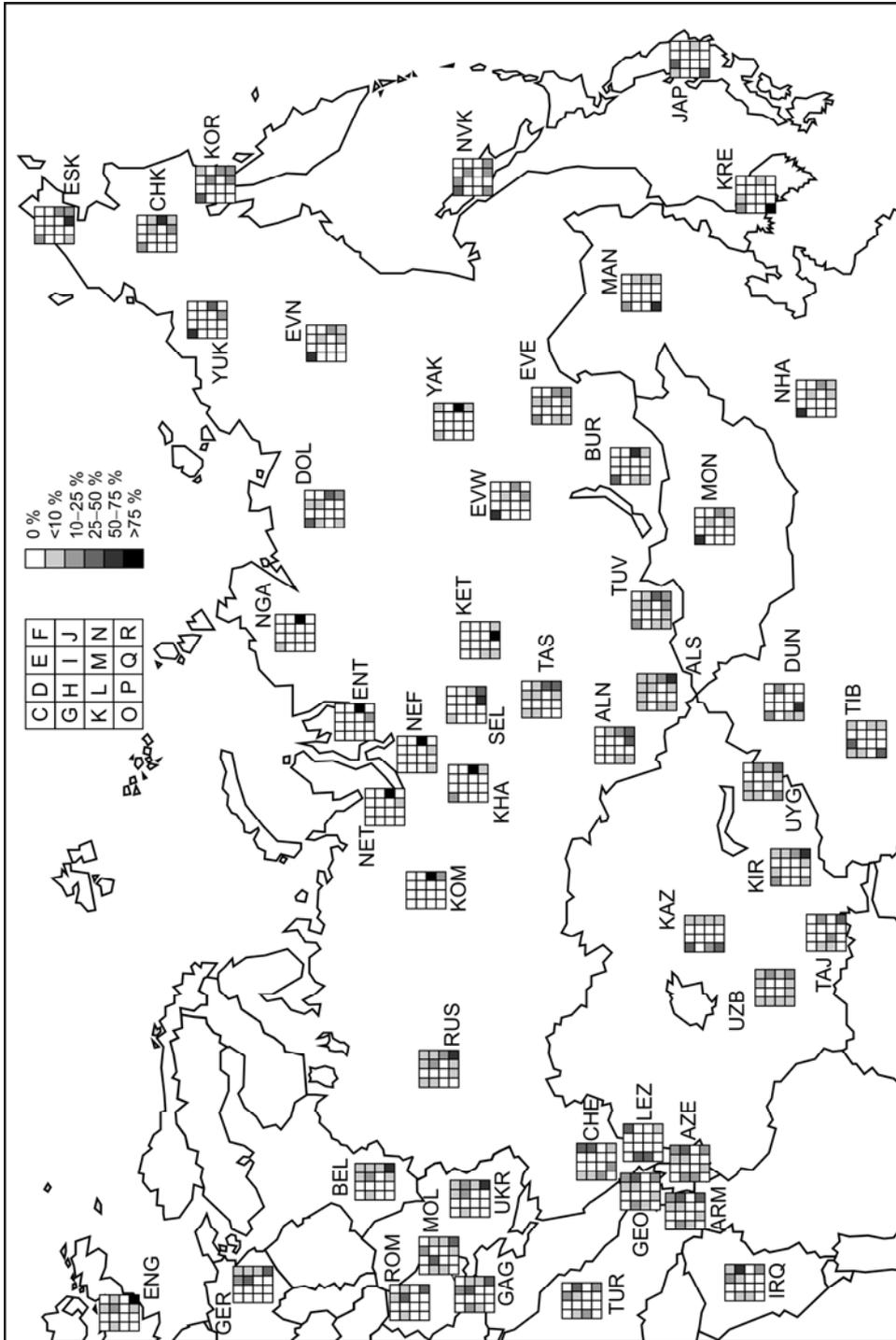


Рис. 4. Распределение гаплогрупп Y-хромосомы на территории России и сопредельных государств. Обозначения этнических групп:

ALN – северные алтайцы; ALS – южные алтайцы; ARM – армяне; AZE – азербайджанцы; BEL – белорусы; BUR – буряты; CHE – чеченцы; CHK – чукчи; DOL – долганы; DUN – дунгане; ENG – англичане; ENT – энцы; ESK – энты; EZE – эскимосы; EVE – эвенки восточные; EVN – эвенки западные; GAG – гагаузы; GEO – грузины; GER – немцы; IRQ – арабы Ирака; JAP – японцы; KAZ – казахи; KET – кеты; KHA – ханты; KIR – киргизы; KOM – коми; KOR – коряки; KRE – корейцы; LEZ – лезгины; MAN – маньчжуры; MOL – молдаване; MON – монголы; NEF – лесные ненцы; NET – тундровые ненцы; NGA – нганасане; NHA – северные хань (китайцы); NVK – нивхи; ROM – румыны; RUS – русские; SEL – селькупы; SYR – сирийцы; TAJ – таджики; TAS – сибирские татары; TIB – тибетцы; TUR – турки; TUV – тувинцы; UKR – украинцы; UYG – уйгуры; UZB – узбеки; YAK – якуты; YUK – юкагиры.

южных алтайцев), носители которой – вероятно, древнеевропеоидное население этого региона – проникли сюда с миграциями по степной зоне Северной Евразии в эпоху от раннего неолита до бронзового века (Степанов, 2002).

Восточная Сибирь и Северо-Восточная Азия являлись периферией миграционных маршрутов расселения современного человека и характеризуются низким разнообразием гаплогрупп Y-хромосомы. Наиболее распространенными линиями на этой территории являются N3 и C (Степанов, 2002; Karafet *et al.*, 2002; Zegura *et al.*, 2004). Обе они появились на северо-востоке Азии, вероятно, уже после отступления ледников, покрывавших большую часть этой территории в эпоху максимума последнего оледенения (LGM) вплоть до 20 тыс. лет назад. Первая из них – генетическое наследство предков уралоалтайских народов, вторая проникла в Сибирь из Юго-Восточной Азии. Следы более древнего палеолитического населения региона в пуле Y-хромосом Северной Азии представлены, по-видимому, гаплогруппой Q. Линия Q, маркирующая, вероятно, продвижение человека по бореальному маршруту в палеолитический период, является самой древней на территории Сибири. По нашим данным, микросателлитные гаплотипы Q* в Сибири коалесцируют к общему предку в районе 14–27 тыс. лет назад с верхней границей дивергенции сибирских популяций около 21 тыс. лет назад. В целом доля Q в пуле Y-хромосом коренного населения Сибири невелика (не более 10 %), хотя эта гаплогруппа выявляется практически во всех сибирских этносах. Максимальна доля Q в мужском генофонде кетов (86 %), что связано, по-видимому, с утратой большей части генетического разнообразия этим реликтовым этносом.

Заключение

Y-хромосома является одним из наиболее продуктивных инструментов популяционной и эволюционной генетики человека. Исследования генетического разнообразия этой части генома начались позже, чем для других типов маркеров, однако в контексте информации, накопленной по мтДНК, аутосомным белковым и ДНК-маркерам, существенно расшири-

ли наши представления о происхождении и расселении современного человека. Значительный прогресс в исследовании разнообразия Y-хромосомы в последние несколько лет связан, прежде всего, с появлением благодаря усилиям международного консорциума по Y-хромосоме (YCC) филогенетически обоснованной классификации и номенклатуры линий Y-хромосомы. Существующий сейчас уровень разрешения филогенетического древа позволяет описать разнообразие вариантов Y-хромосомы и их эволюцию лишь в общих чертах. Несомненно, в ближайшие годы разрешающая способность филогенетического анализа мужских линий будет значительно увеличена. Нас ждет полная каталогизация SNP и STR Y-хромосомы и их филогенетическая привязка. Вероятно, в ближайшем будущем для популяционных и эволюционных работ станут доступными подходы, связанные с секвенированием протяженных участков или всей Y-хромосомы. Можно ждать существенного прогресса и в статистических методах оценки возраста линий Y-хромосомы, уточнения темпа мутирования YSTR, новых методов филогеографического анализа. Секвенирование генома шимпанзе и вполне вероятная лавина проектов по секвенсу геномов других видов млекопитающих позволяет лучше понять эволюцию Y-хромосомы и ее роль в эволюции геномов. Несомненно, эта «самая ненужная» и самая нестандартная хромосома в геноме человека еще сослужит большую службу как виду *Homo sapiens* в целом, так и тем его представителям, кто занят реконструкцией его происхождения и эволюции.

Благодарности

Работа авторов частично финансируется грантам РФФИ (№ 03-04-4902, В.С.), грантом Президента РФ (№ МД-88.2003.04, В.С.), грантом для ведущих научных школ (№ НШ-840.2003.4, В.П.) и грантами Роснауки (2005-РИ-112-001-128, В.П. и 2005-РИ-19.0/001/045, В.С.).

Литература

- Степанов В.А. Этногеномика населения Северной Евразии. Томск: Печатная Мануфактура, 2002. 244 с.
- Степанов В.А. Этногеномика и наследственные основы широко распространенных болезней // Вестник РАМН. 2003. № 12. С. 85–88.

- Altheide T.K., Hammer M.F. Evidence for a possible Asian origin of YAP+ Y chromosomes // *Am. J. Hum. Genet.* 1997. V. 61. P. 462–466.
- Arnemann J. *et al.* A human Y-chromosomal DNA sequence expressed in testicular tissue // *Nucleic Acids Res.* 1987. V. 15. P. 8713–8724.
- Bandelt H.-J., Forster P., Rohl A. Median-joining networks for inferring intraspecific phylogenies // *Mol. Biol. Evol.* 1999. V. 16. P. 37–48.
- 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.
- Bowler J.M. *et al.* New ages for human occupation and climatic change at Lake Mungo, Australia // *Nature.* 2003. V. 421. P. 837–840.
- Burrows W., Ryder O.A. Y-chromosome variation in great apes // *Nature.* 1997. V. 385. P. 125–126.
- Cavalli-Sforza L.L., Menozzi P., Piazza A. *The History and Geography of Human Genes.* Princeton: Princeton Univ. Press, 1994.
- Cinnioglu C., King R., Kivisild T. *et al.* Excavating Y-chromosome haplotype strata in Anatolia // *Hum. Genet.* 2004. V. 114. P. 127–148.
- Cruciani F., La Fratta R., Santolamazza P. *et al.* Phylogeographic analysis of haplogroup E3b (E-M215) Y-chromosomes reveals multiple migratory events within and out of Africa // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. V. 74. P. 1014–1022.
- Cruciani F., Santolamazza P., Shen P. *et al.* A back migration from Asia to Sub-Saharan Africa is supported by high-resolution analysis of human Y-chromosome haplotypes // *Am. J. Hum. Genet.* 2002. V. 70. P. 1197–1214.
- Dorit R.L., Akashi H., Gilbert W. Absence of polymorphism at the ZFY locus on the human Y chromosome // *Science.* 1995. V. 268. P. 1183–1185.
- Fisher E.M.C., Beer-Romero P., Brown L.G. *et al.* Homologous ribosomal protein genes on the human X and Y chromosomes: escape from inactivation and possible implications for Turner syndrome // *Cell.* 1990. V. 63. № 6. P. 1205–1218.
- Fu Y.X., Li W.H. The age of the common ancestor of human male estimated from ZFY intron sequence data // *Science.* 1996. V. 272. P. 1356–1357.
- Goebel T. Pleistocene human colonization of Siberia and peopling of the Americas: an ecological approach // *Evol. Anthropol.* 1999. V. 8. P. 208–227.
- Hammer M.F. A recent common ancestry for human Y chromosomes // *Nature.* 1995. V. 378. P. 376–378.
- Hammer M.F., Karafet T., Rasanayagam A. *et al.* Out of Africa and back again: nested cladistic analysis of human Y chromosome variation // *Mol. Biol. Evol.* 1998. V. 15. P. 427–441.
- Hammer M.F., Karafet T.M., Redd A.J. *et al.* Hierarchical patterns of global human Y-chromosome diversity // *Mol. Biol. Evol.* 2001. V. 18. P. 1189–1203.
- Hammer M.F., Sprudle A.B., Karafet T. *et al.* The geographic distribution of human Y chromosome variation // *Genetics.* 1997. V. 145. P. 787–805.
- Harding R.M., Fullerton S.M., Griffiths R.C. *et al.* Archaic African and Asian lineages in the genetic ancestry of modern humans // *Am. J. Hum. Genet.* 1997. V. 60. P. 772–789.
- Harris E.E., Hey J. X chromosome evidence for ancient human histories // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. V. 96. P. 3320–3324.
- Helgason A., Hrafnkelsson B., Gulcher J. R. *et al.* A populationwide coalescent analysis of Icelandic matrilineal and patrilineal genealogies: evidence for a faster evolutionary rate of mtDNA lineages than Y chromosomes // *Am. J. Hum. Genet.* 2003. V. 72. P. 1370–1389.
- Ingman M., Kaessmann H., Paabo S., Gyllensten U. Mitochondrial genome variation and the origin of modern humans // *Nature.* 2000. V. 408. P. 708–713.
- International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature.* 2001. V. 409. P. 860–921.
- Jobling M.A. *et al.* Recurrent duplication and deletion polymorphisms on the long arm of the human Y chromosome in normal males // *Hum. Mol. Genet.* 1996. V. 5. P. 1767–1775.
- Jobling M.A., Gill P. Encoded evidence: DNA in forensic analysis // *Nature Reviews.* 2004. V. 5. № 10. P. 739–751.
- Jobling M.A., Heyer E., Dieltjes P., de Knijff P. Y-chromosome-specific microsatellite mutation rates re-examined using a minisatellite, MSY1 // *Hum. Mol. Genet.* 1999. V. 8. P. 2117–2120.
- Jobling M.A., Tyler-Smith C. Fathers and sons: the Y chromosome and human evolution // *TIG.* 1995. V. 11. P. 449–456.
- Jobling M.A., Tyler-Smith C. New uses for new haplotypes the human Y chromosome, disease and selection // *Trends in Genet.* 2000. V. 16. P. 356–362.
- Jobling M.A., Tyler-Smith C. The human Y chromosome: an evolutionary marker comes of age // *Nat. Rev. Genet.* 2003. V. 4. P. 598–612.
- Kaessmann H., Heissig F., von Haeseler A., Paabo S. DNA sequence variation in non-coding region of low recombination on the human X-chromosome // *Nat. Genet.* 1999. V. 22. P. 78–81.
- Karafet T.M., Osipova L.P., Gubina M.A. *et al.* High levels of Y-chromosome differentiation among native Siberian populations and the genetic signature of a boreal hunter – gatherer way of life // *Human Biology.* 2002. V. 74. № 6. P. 761–789.
- Karafet T.M., Xu L., Du R. *et al.* Paternal population

- history of East Asia: Sources, patterns, and microevolutionary processes // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. V. 69. P. 615–628.
- Kayser M., Caglia A., Corach D. *et al.* Evaluation of Y-chromosome STRs: a multicenter study // *Int. J. Legal Med.* 1997. V. 110. P. 125–133.
- Kayser M., Kittler R., Erler A. *et al.* A comprehensive survey of human Y-chromosomal microsatellites // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. V. 74. P. 1183–1197.
- Kivisild T., Rootsi S., Metspalu M. *et al.* The genetic heritage of the earliest settlers persists both in Indian tribal and caste populations // *Am. J. Hum. Genet.* 2003. V. 72. P. 313–332.
- Krings M., Stone A., Schmitz R.W. *et al.* Neanderthal DNA sequences and the origin of modern humans // *Cell.* 1997. V. 90. P. 19–30.
- Lahn B.T., Page D.C. Functional coherence of the human Y chromosome // *Science.* 1997. V. 278. P. 675–680.
- Lahn B.T., Page D.C. Retroposition of autosomal mRNA yielded testis-specific gene family on human Y chromosome // *Nature Genet.* 1999. V. 21. P. 429–433.
- Lahn B.T., Page D.C. A human sex-chromosomal gene family expressed in male germ cells and encoding variably charged proteins // *Hum. Mol. Genet.* 2000. V. 9. P. 311–319.
- Lahn B.T., Pearson N.M., Jegalian K. The human Y-chromosome in the light of evolution // *Nature Reviews. Genetics.* 2001. V. 2. № 3. P. 207–216.
- Lahr M.M., Foley R.A. Multiple dispersals and modern human origins // *Evol. Anthropol.* 1994. V. 3. P. 48–60.
- Lell J.T., Brown M.D., Schurr T.G. *et al.* Y chromosome polymorphism in Native American and Siberian populations: identification of Native American Y chromosome haplotypes // *Hum. Genet.* 1997. V. 100. P. 536–543.
- Lell J.T., Sukernik R.I., Starikovskaya Y.B. *et al.* The dual origin and Siberian affinities of Native American Y chromosomes // *Am. J. Hum. Genet.* 2002. V. 70. P. 192–206.
- Ma K., Inglis J.D., Sharkey A. *et al.* A Y chromosome gene family with RNA-binding protein homology – candidates for azoospermia factor AZF controlling human spermatogenesis // *Cell.* 1993. V. 75. № 7. P. 1287–1295.
- Mathias N., Bayes M., Tyler-Smith C. Highly informative compound haplotypes for the human Y chromosome // *Hum. Mol. Genet.* 1994. V. 3. P. 115–123.
- Mellars P. // *The Speciation of Modern Homo sapiens* / Ed. T.J. Crow. Oxford: Oxford Univ. Press, 2002. P. 31–47.
- Mountain J.L., Cavalli-Sforza L.L. Inference of human evolution through cladistic analysis of nuclear DNA restriction polymorphisms // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. V. 91. P. 6515–6519.
- Murdock G.P. *Ethnographic Atlas.* Pittsburgh: University of Pittsburgh Press, 1967.
- Nasidze I., Sarkisian T., Kerimov A., Stoneking M. Testing hypotheses of language replacement in the Caucasus: evidence from the Y-chromosome // *Hum. Genet.* 2003. V. 112. P. 255–261.
- Page D.C. On low expectations exceeded; or, the genomic salvation of the Y chromosome // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. V. 74. P. 399–402.
- Penny D., Steel M., Waddell P.J., Hendy M.D. Improved analyses of human mitochondrial DNA sequences support a recent African origin of *Homo sapiens* // *Mol. Biol. Evol.* 1995. V. 12. P. 863–882.
- Phillipson D.W. *African Archaeology.* 2nd ed. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1993.
- Pritchard J.K., Seielstad M.T., Perez-Lezaun A., Feldman M.W. Population growth of human Y chromosomes: study of Y chromosome microsatellites // *Mol. Biol. Evol.* 1999. V. 16. P. 1791–1798.
- Redd A.J. *et al.* Gene flow from the Indian subcontinent to Australia: evidence from the Y chromosome // *Curr. Biol.* 2002. V. 12. P. 673–677.
- Relethford J.H. Genetics of modern human origin and diversity // *Ann. Rev. Anthropol.* 1998. V. 27. P. 1–23.
- Rootsi S., Magri C., Kivisild T. *et al.* Phylogeography of Y-chromosome haplogroup I reveals distinct domains of prehistoric gene flow in Europe // *J. Hum. Genet.* 2004. V. 74. P. 128–137.
- Schneider P.M., Meuser S., Waiyawuth W. *et al.* Tandem repeat structure of the duplicated Y-chromosomal STR locus DYS385 and frequency studies in the German and three Asian populations // *Forensic Sci. Int.* 1998. V. 97. P. 61–70.
- Scozzari R., Cruciani F., Pangrazio A. *et al.* Human Y-chromosome variation in the western Mediterranean area: implications for the peopling of the region // *Human Immunol.* 2001. V. 62. P. 871–884.
- Semino O., Magri M., Benuzzi G. *et al.* Origin, diffusion, and differentiation of Y-chromosome haplogroups E and J: Inferences on the neolithization of Europe and later migratory events in the Mediterranean area // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. V. 74. P. 1023–1034.
- Semino O., Passarino G., Oefner P.J. *et al.* The genetic legacy of Paleolithic *Homo sapiens* in extant Europeans: a Y chromosome perspective // *Science.* 2000. V. 290. P. 1155–1159.
- Sinclair A.H., Berta P., Palmer M.S. *et al.* A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to conserved DNA-binding motif // *Nature.* 1990. V. 346. P. 240–244.
- Skakkabaek N.E. *et al.* Pathogenesis and manage-

- ment of male infertility // *Lancet*. 1994. V. 343. P. 1473–1479.
- Skaletsky H., Kuroda-Kawaguchi T., Minx P.J. *et al.* The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes // *Nature*. 2003. V. 423. № 6. P. 825–837.
- Tambets K., Rootsi S., Kivisild T. *et al.* The western and eastern roots of the Saami – the story of genetic «outliers» told by mitochondrial DNA and Y chromosomes // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. V. 74. P. 661–682.
- The Y-Chromosome Consortium. A nomenclature system for the tree of human Y-chromosomal binary haplogroups // *Genome Research*. 2002. V. 12. P. 339–348.
- Thomson R., Prietchar J.K., Shen P. *et al.* Recent common ancestry of human Y chromosomes: evidence from DNA sequence data // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. V. 97. P. 7360–7365.
- Tiepolo L., Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm // *Hum. Genet.* 1976. V. 34. P. 119–124.
- Tilford C.A., Kuroda-Kawaguchi T., Skaletsky H. *et al.* A physical map of human Y chromosome // *Nature*. 2001. V. 409. P. 943–945.
- Tremblay, M., Vezina, H. New estimates of inter-generational time intervals for the calculation of age and origins of mutations // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. V. 66. P. 651–658.
- Underhill P. Inferring human history: clues from Y-chromosome haplotypes // *Cold Spring Harbour Symposia on Quantitative Biology*. 2003. P. 487–493.
- Underhill P.A., Li Jin, Lin A. *et al.* Detection of numerous Y chromosome biallelic polymorphisms by denaturing high-performance liquid chromatography // *Genome Res.* 1997. V. 7. P. 996–1005.
- Underhill P.A., Passarino G., Lin A.A. *et al.* The phylogeography of Y chromosome binary haplotypes and the origins of modern human populations // *Ann. Hum. Genet.* 2001. V. 65. P. 43–62.
- Underhill P.A., Shen P., Lin A.A. *et al.* Y chromosome sequence variation and the history of human populations // *Nat. Genet.* 2000. V. 26. P. 358–361.
- Vigilant L., Stoneking M., Harpending H. *et al.* African populations and the evolution of human mitochondrial DNA // *Science*. 1991. V. 253. P. 1503–1507.
- Whitfield L.S., Sulston J.E., Goodfellow P.N. Sequence variation of the human Y chromosome // *Nature*. 1995. V. 378. P. 379–380.
- Zegura S.L., Karafet T.M., Zhivotovsky L.A., Hammer M.F. High resolution SNPs and microsatellite haplotypes point to a single, recent entry of Native American Y chromosomes into the Americas // *Mol. Biol. Evol.* 2004. V. 21. P. 164–175.
- Zerjal T., Xue Y., Bertorelle G. *et al.* The genetic legacy of the Mongols // *Am. J. Hum. Genet.* 2003. V. 72. P. 717–721.
- Zhivotovsky L.A., Underhill P.A., Cinnioglu C. *et al.* On the effective mutation rate at Y-chromosome STRs with application to human population divergence time // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. V. 74. P. 50–61.

EVOLUTION AND PHYLOGEOGRAPHY OF HUMAN Y-CHROMOSOMAL LINEAGES

V.A. Stepanov*, V.N. Khar'kov, V.P. Puzyrev

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

Summary

The article reviews current data on structure, evolution and genetic diversity of human Y chromosome. Hypotheses of the origin of modern humans are discussed in the light of data on evolution of Y-chromosomal lineages. Detailed analysis of Y-chromosomal haplogroup phylogeography in the context of human dispersal reconstruction is given. Data on genetic diversity of Y chromosome in North Eurasia are discussed.