

Генетическое разнообразие армянской популяции по биаллельным и микросателлитным полиморфизмам Y-хромосомы

К. Г. Оганесян

Центр медицинской генетики РА

375010, Ереван, ул. Закияна, 5/1

Ключевые слова: Y-хромосома, NRY, гаплогруппа, гаплотип

Y-хромосома является удобным инструментом для изучения эволюции человека [12,14,16,33,34], исследований в области медицинской генетики [17], судебной медицины [18], а также мужской генеалогии [19]. Она играет пол-определяющую роль, наследуется по отцовской линии и, в отличие от других хромосом, не проходит стадии мейотической рекомбинации в нерекombинируемом участке (NRY). Именно последняя особенность делает ее информативной и ценной, так как Y-гаплотипы (комбинации аллелей хромосомы) наследуются из поколения в поколение неизменными, и NRY участок хромосомы наследуется как один локус. Изменения в NRY происходят лишь в случае накопления мутаций на протяжении времени.

Хромосома Y характеризуется высокой полиморфностью, и имеющиеся в ней полиморфизмы можно разделить на две группы: биаллельные и полиморфизмы tandemных повторов. Биаллельные маркеры включают одиночные нуклеотидные полиморфизмы (SNPs), дупликации, вставки или делеции. SNPs являются наиболее распространенными и составляют более 90% от всех ДНК-полиморфизмов генома человека [9]. Эти биаллельные мутации (БМ), которые произошли, по всей видимости, единожды в истории человека, используются в филогенетических исследованиях для разграничения начальных предковых ветвей на эволюционном древе человека [1,13]. Низкая скорость мутирования БМ позволяет использовать их в исследованиях ранних демографических событий истории человека. Частота мутаций SNP-маркеров составляет в среднем 2×10^{-8} оснований на поколение [23]. В случае вставок и делеций их наличие или отсутствие обнаруживается путем сравнения с предковой последовательностью.

Другой тип часто встречаемых полиморфизмов в некодирующей части генома человека – это полиморфизмы tandemных повторов. В зависимости от длины повторы классифицированы как сателлитная ДНК (длина повторов до нескольких тысяч пар оснований), минисателлиты, или VNTRs (от 10 до 100 bp) и микросателлиты, или STRs (меньше чем 10 bp, в основ-

ном от 2 до 6 bp) [6,7,24]. STRs варьируют как по длине, так и по числу повторов на специфическом локусе [1]. Скорость мутирования STRs гораздо выше, чем SNPs. Три- и тетра-нуклеотидные повторы имеют более высокую скорость мутирования, чем динуклеотидные [28]. Исследования показали, что частота мутирования для тетра-нуклеотидных повторов Y-хромосомы составляет около $2,0 \times 10^{-3}$ на поколение [15,37].

В эволюционных и судебно-медицинских исследованиях STRs информативны в комплексе с БМ и позволяют изучить разнообразие внутри гаплогрупп (Hg) [10,18, 20].

В настоящее время проанализировано и описано генетическое разнообразие отцовской линии различных популяций Африки, Азии, Европы, представлены пути заселения Америки. Исследования микросателлитных маркеров подтвердили, что наибольшее генетическое расхождение наблюдается между африканскими и неафриканскими популяциями [4,28] и эти данные подтверждают теорию происхождения человека "Out of Africa" [3,5,31,32,35,42].

В настоящем исследовании был использован набор биаллельных и микросателлитных маркеров для анализа генетической структуры армянской популяции. Результаты, полученные от исследований Y-гаплогрупп (Y-Hg) в сочетании с Y-гаплотипами (Y-Ht), внесут вклад в популяционную генетику Армении и окружающего его региона.

Материал и методы

В исследование были включены 486 неродственных индивидов мужского пола из семи различных регионов Армении: Арарат (65), область исторической Западной Армении (77), Карабах (70), Лори (75), Севан (69), Сюник (72), Ширак (58). Генотипирование биаллельных полиморфизмов (БП) или уникальных полиморфизмов (UEPs) NRY участка Y-хромосомы данных образцов было проведено в Центре медицин-

ской генетики (Ереван, Армения).

В дальнейшем из 486 исходных образцов у 296 были определены STRs Y-хромосомы: Арагат (39), историческая Западная Армения (31), Карабах (57), Лори (47), Севан (33), Сюник (55), Ширак (34). Эта часть работы выполнялась в лаборатории функциональной генетики больницы "Purpan" совместно с сотрудниками факультета Эволюции и Биологического разнообразия Университета Toulouse 3 - Paul Sabatier (Тулуза, Франция). Материалом исследования служила ДНК, выделенная из цельной периферической крови.

Метод аллель-специфичной ПЦР был использован для генотипирования восемнадцати БП – M9G, M20A, M45A, M48G, M52C, M89T, M96C, M119C, M122C, M124T, M170C, M172G, M173C, M174C, TatC, M130, M17 (del), M175 (del), как описано в работе Оганесян [2].

STRs (тетрануклеотидные – DYS19, DYS390, DYS391, DYS393 и тринуклеотидные – DYS388, DYS392) были амплифицированы с помощью классической ПЦР, с использованием 5' F-праймеров, меченых одним из перечисленных флюорохромов: 6FAM (синий) для DYS388-F, DYS392-F; HEX (зеленый) для DYS393-F, DYS390-F; NED (желтый) для DYS391-F, DYS19-F (информация о нуклеотидной последовательности праймеров и подробном ходе молекулярного анализа может быть предоставлена по необходимости).

Амплифицированные фрагменты были проанализированы в приборе ABI PRISM® 3100 ("Applied Biosystems"), содержащем программы "GENESCAN" и "GENOTYPER" ("Applied Biosystems" software), позволяющие обработку и визуализацию результатов.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью пакетов программ "MS Excell 2000" ("Microsoft", США), "Arlequin" (software 2.0, <http://anthro.unige.ch/arlequin>), "Statistica" (software 6.0).

Сравнение исследованных регионов проводили используя PC анализ (по матрице ковариации), а также MDS анализ (software Statistica 6.0).

Для построения сетевого графика Y-Hg использовали программу Network 4.112 (<http://www.fluxus-engineering.com/>).

Результаты и обсуждение

Биаллельные полиморфизмы NRY участка Y-хромосомы и Y-гаплогруппы. В исследуемой нами группе из 18 БП были выявлены десять, которые являлись SNPs, за исключением одного, который являлся делецией (4G>3G (M17del) (рис.1). Отметим, что при генотипировании был применен эволюционный под-

ход [33]. "Предковые" и "мутантные" позиции были установлены в результате сравнения с последовательностями приматов. Данная стратегия генотипирования возможна в связи с неизменяемой эволюционной родословной БМ Y-хромосомы, подтвержденной на 170 хромосомах с помощью DHPLC метода и секвенирования [33,38].

На основе данных UEPs в армянской популяции было определено 10 Y-Hg (рис.1). Отметим, что в 2002 году консорциум по Y-хромосоме (YCC) создал объединенную систему номенклатуры Y-Hg [40], которая была применена в настоящей работе. Выявленные нами Y-Hg являются следующими: Hg E*, Hg F*, Hg I*, Hg J2, Hg K*, Hg L*, Hg R1, Hg R1a1, Hg P*. Hg P1 (обозначенные звездочкой Hg являются основными, остальные – субгаплогруппами).

Используя пакет статистической программы Network 4.112, был построен сетевой график, который отображал взаимосвязь десяти Y-Hg и соответствующих БМ (рис. 1). На графике Hg представлены кругами, где площадь кругов пропорциональна частоте Hg; внутри каждого круга указана частота распределения Hg по регионам. Название UEPs и соответствующие нуклеотидные замены представлены на ветвях графика. Расположение Hg на сетевом графике совпало с филогенетическим древом по Y-Hg и БМ [40] и подтвердило точность выбора исследуемых маркеров.

В исследованной нами группе наблюдалась высокая частота Hg F* (21,6%), определенная на основе полиморфизма M89 (C→T), который возник вне Африки, на ранних этапах миграции людей и формирования Y-разнообразия [21,34]. В семи регионах Армении градиент частоты Hg F* (M89) уменьшается от южных (Карабах, Сюник – 0,257, 0,250) к северным (Ширак, Лори – 0,189, 0,160). Наличие Hg F* в армянской популяции с высокой частотой и уменьшение градиента частоты в направлении севера Армении указывают на передвижения популяций по данному региону в направлении "east-west".

От Hg F получила ответвление Hg J, которая имеет две субгаплогруппы J1 и J2. В нашей выборке наблюдается высокий процент Hg J2-M172 (29,84%), причем в регионе Ширак наблюдается наибольшая ее частота (Hg J2 = 0,431, рис.1). В исследованиях, проведенных различными группами [8,26,34,41], также отмечается высокая частота Hg J на Ближнем Востоке, с уменьшением градиента частоты от Ирана в направлении Индии, а также в направлении Западной Европы [30]. Считают, что данная Hg является неолитическим маркером, возникшим на территории "Шелкового Пути", причем J2 возникла в северной ее части, а J1 – в южной [30, 25]. Наши данные еще раз подтверждают ближневосточное происхождение Hg J2 и указывают на относительно высокую ее частоту в северных регионах (Лори–0,348, Ширак–0,431) по сравнению с

ко южными (Сюник—0,167, Карабах—0,200, рис.1).

В популяции, отходящей от Hg F, возникла мутация M9 (Hg K*), что произошло, по всей вероятности, в индийском субконтиненте [21, 34], откуда индивиды данной группы распространились в северном направлении и в дальнейшем дали начало различным регионально-специфичным Hg евразийского и других континентов [34]. Несмотря на то, что Hg K* встречается в нашей популяции с умеренной частотой (3,91%), однако она обнаружена во всех исследованных регионах.

Hg P* (M45) и Hg L* (M20), которые разветвились от популяции, несущей мутацию M9, распространились в направлении Северной и Юго-Западной Азии соответственно. В исследованной нами группе они составляют небольшой процент, Hg P* — 0,62%, Hg L* — 0,82% (рис.1). Субгруппа P1 (M124) также обнаружена в нашей группе и составила 2,06%.

Hg R1 (M173, 29,84%, рис.1), обнаруженная с высокой частотой в исследуемой нами популяции, существовала в Евразии уже с палеолитических времен, и исследования показали, что M173 мутация является предковым евразийским маркером, который возник в группе Homo sapiens sapiens, мигрировавшей в Европу и распространившейся от востока на запад около 40–55,35 Kya [36]. В регионе Карабах наблюдается ее наибольшая частота (0,40, рис.1). Учитывая филогенетическое распределение БП, ассоциированных с Hg R, и частоту Hg R1 (M173), можно говорить, что предок, несущий полиморфизм M173, прибыл из Западной Азии одновременно с культурой Ориньяк. Однако археологические свидетельства поддерживают мнение, что культура Ориньяк распространилась в Анатолию через Европу в течение верхнего палеолита, а не через Иранское нагорье [8,22]. Впоследствии, одновременно с переселением в Европу, предки, несущие мутацию M173, мигрировали обратно в Африку, где она также отмечается [34].

Hg R1a1 (M17), которая является субгруппой R1, встречается с высокой частотой в Европе, в основном в ее восточной части, в частности, доходя до максимальной частоты у славянских популяций [29]. В нашей исследованной группе частота Hg R1a1 составила 3,29% и обнаружена во всех регионах (рис.1).

Мутацией периода палеолита является также полиморфизм M170 (Hg I*), возраст которого примерно 22 Kya, возникший в Европе, в группе предков, мигрировавших с Ближнего Востока [11,29]. Определенная на основе данной мутации Hg I*, которая является субгруппой Hg F, в нашей исследованной группе обнаружена с умеренной частотой (2,26%, рис.1).

Интересным для нашей популяции является обнаружение Hg E*, которая является специфичной африканской гаплогруппой (~80% африканских хромосом). Частота Hg E* (M96) составила 5,76% и имеется во всех исследованных нами регионах, с сравнительно высокой частотой в Сюнике (0,139, рис.1). Наличие Hg E* на Ближнем Востоке объясняется сравнительно поздней миграцией из Африки индивидов, несущих хромосомы с Hg E в Западную Азию и Европу через Левантийский коридор [21,34].

Изменчивость STRs Y-хромосомы и их распределение. На основе изменчивости шести микросателлитных повторов было выявлено 116 Y-Ht. Прежде чем перейти к анализу Y-Ht в нашей популяции, представим вариацию микросателлитных маркеров в отдельности. Полагают, что вариации в длине STRs являются результатом "проскальзывания репликаций", что приводит к самокопированию молекул ДНК [1]. Согласно результатам настоящей работы, высокая вариация (S^2) выявлена по микросателлитным локусам DYS388 (2,596) и DYS392 (1,902) и наименьшая — по локусу DYS391 (0,496). Результаты, полученные в нашем исследовании, практически совпадают с данными Weale et al. [36].

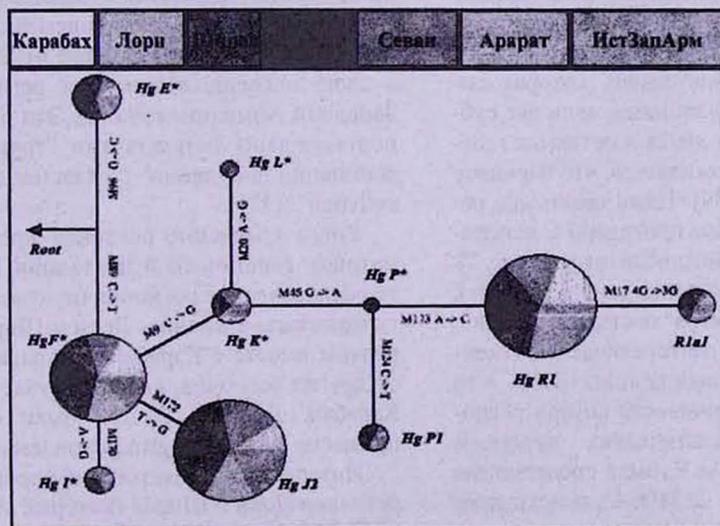


Рис. 1. Сетевой график, показывающий филогенетические взаимосвязи гаплогрупп и UEPs Y-хромосомы в исследуемой нами армянской популяции

Из 116 Y-Ht, выявленных при анализе 296 хромосом, лишь три (0,026) обнаружены в более чем одной Hg. Это свидетельствует о том, что микросателлитные повторы, использованные в настоящем исследовании адекватно отражают высокую степень гомоплазии Y-хромосомы в пределах отдельных Hg.

Полученные результаты указывают, что Hg R1, Hg F*, Hg J2, которые являются "common" для армянской популяции, характеризуются высоким разнообразием Y-Ht внутри самой Hg. Hg R1 содержит в себе 29 Y-Ht и включает 30,4% исследованных хромосом, Hg J2 – 33 Y-Ht и 31,1% хромосом, а Hg F* – 20 Y-Ht и 16,2% хромосом. Остальные Hg включают 22,3% исследованных хромосом с различными комбинациями STR аллелей.

Из 116 Y-Ht, обнаруженных нами, 29 были выявлены впервые и составили 11,8% хромосом. Они были в

основном в единичном количестве, за исключением гаплотипов 38 (в Hg F, 5/296) и 113 (в Hg E, 3/296). Остальные Y-Ht были также описаны в работе Weale et al. [36].

Используя данные Y-STR, был вычислен параметр генетического разнообразия ("h") и оказалось, что для общей армянской популяции характерен высокий показатель данного параметра ($h=0,9827$). Отметим, что "h" основан на частоте Y-Ht и был подсчитан с использованием пакета статистической программы "Arlequin".

Согласно данному параметру, наблюдалось различие по регионам, а именно "h" был ниже 0,98 в регионах Лори, Арарат и Карабах по сравнению с регионами Западной Армении, Сюника, Ширака и Севана (табл.1).

Таблица 1

Количество исследованных хромосом, гаплотипов и параметр генетического разнообразия по регионам Армении и популяции в целом

	Карабах	Лори	Ширак	Сюник	Севан	Арарат	Ист.Зап.Арм.	Армения общ.
Но хром.	80	47	33	53	33	38	32	298
Но гапл.	40	31	28	39	29	25	26	116
"h" параметр	0,9734	0,9537	0,9886	0,9856	0,9924	0,9587	0,9839	0,9827

Таким образом, параметр "h" показывает генетическую дифференциацию внутри армянской популяции. В дальнейшем ходе работы будет показано насколько существенной и статистически достоверной является данная дифференциация по ряду других генетических параметров.

В популяционной генетике для сравнения популяций используют параметры генетической дистанции – pairwise F_{st} и R_{st} . Данные параметры позволяют измерить величину вариации популяции, которая вызвана разницей между субпопуляциями: если две субпопуляции расходятся друг от друга и остаются генетически изолированными, то ожидается, что параметр F_{st} увеличится со временем [39]. Нами сравнение регионов внутри популяции было проведено с использованием показателей F_{st} (основанный на частоте Y-STRs) и R_{st} (основанный на разнице длины Y-STRs). Среднее значение F_{st} параметра составило 0,0089. Данные F_{st} анализа показали, что генетическая изменчивость между регионами составила лишь 0,86%, в то время как 99,14% – это изменчивость внутри регионов. Используя пакет статистических программ "Statistica 6.0", матрица pairwise F_{st} была представлена в виде MDS диаграммы (рис. 2, MDS1), и исходя из значений F_{st} P-value была показана достоверность

полученных данных (табл.2, уровень достоверности $P<0,05$).

На диаграмме MDS1 регионы Арарат и Лори распределены в правом верхнем и нижнем углах, соответственно. Арарат статистически достоверно отличен (СДО) от всех регионов, за исключением региона исторической Западной Армении, а Лори СДО от всех регионов, за исключением Карабаха, в то время как Карабах не отличен также от Сюника, Сюник же, в свою очередь, отличен от региона исторической Западной Армении (табл. 2). Эти данные были также подтверждены результатами "точного теста дифференциации популяции" ("exact test of population differentiation", [27]).

Когда сравнение регионов проводили используя матрицу генетической дистанции R_{st} (рис.2, MDS2), то распределение регионов по отношению друг к другу менялось, а именно, Лори и Ширак были сгруппированы вместе с Карабахом. Арарат был изолирован от других регионов, как и в случае MDS1, и регионы Карабах, Лори и Сюник были отличны от него (согласно AMOVA permutation tests; табл. 2).

Интересным является дифференциация северных регионов Лори и Ширак (которые являются географически близко расположенными) по параметрам "h".

Таблица 2

Параметры F_{st} P -value (нижняя левая табл.) и R_{st} P -value (верхняя правая табл.), представленные для семи регионов Армении

	Карабах	Лори	Ширак	Сюник	Севан	Арагат	Ист. Зап. Арм
№ хром.	60	47	33	53	33	38	22
№ гапл.	40	31	28	39	29	25	25
Карабах	*	0,83471±0,0064	0,61124±0,0100	0,81289±0,0069	0,88331±0,0049	0,00364±0,0014	0,50479±0,0081
Лори	0,30711±0,0090	*	0,60826±0,0096	0,37256±0,0083	0,89091±0,0050	0,02248±0,0033	0,59240±0,0094
Ширак	0,01388±0,0020	0,01653±0,0024	*	0,42149±0,0104	0,92727±0,0048	0,24661±0,0080	0,93950±0,0042
Сюник	0,07041±0,0046	0,01256±0,0020	0,49058±0,0088	*	0,55438±0,0102	0,00496±0,0012	0,25884±0,0091
Севан	0,04430±0,0035	0,00661±0,0014	0,69884±0,0081	0,75504±0,0061	*	0,05983±0,0040	0,81289±0,0073
Арагат	0,01884±0,0025	0,03603±0,0031	0,02149±0,0030	0,00496±0,0013	0,00694±0,0014	*	0,15174±0,0055
Ист. Зап. Арм.	0,02512±0,0035	0,01752±0,0021	0,28198±0,0082	0,03570±0,0033	0,76066±0,0073	0,06678±0,0052	*

F_{st} и по "точному тесту дифференциации популяции". Важно отметить, что в основе данных параметров лежит частота выявленных гаплогрупп, которая и обуславливает дифференциацию. Распределение регионов Лори и Ширак при РС-анализе также соответствовало MDS1 (диаграмма не представлена).

В случае же выбора матрицы дистанции R_{st} дифференциации не наблюдалось. В исследовании Weale et al. [36] регионы Лори и Ширак были анализированы как объединенный регион "Север" и разница между ними не была отмечена. Расхождение северных регионов (Ширак и Лори) на MDS и PCA диаграммах было также выявлено при исследовании данных регионов по сегменту *dys44* гена дистрофина *Xp21.3* (в процессе публикации), однако дифференциация не была ста-

тистически достоверной.

Таким образом, в исследовании Арагат по анализированным параметрам был отличен от всех регионов, кроме региона исторической Западной Армении, что объясняется географическим положением и большим перемещением популяций данных регионов. С другой стороны, регион Лори был изолирован от остальных регионов и не показал СДО от Карабаха. Необходимо отметить, что образцы региона Лори были в основном из окрестности города Дилижан. Рекомендуется дальнейшее исследование данного региона с использованием большего количества образцов и применением аналитических методов в совокупности с историческими и археологическими данными.

Таким образом, гаплогруппы, выявленные в ар-

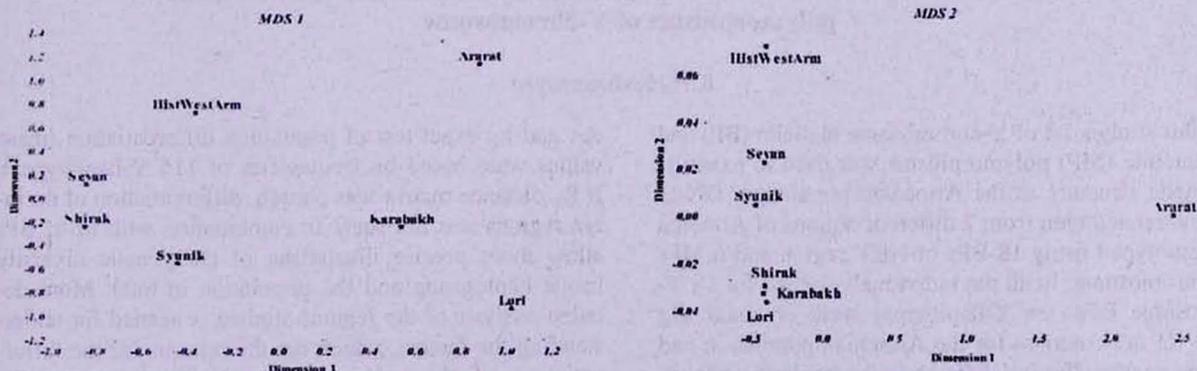


Рис. 2. MDS1 – анализ параметра генетической дистанции F_{st} , основанный на частоте Y-Нт; MDS2 – анализ параметра генетической дистанции R_{st} , основанный на разнице длины Y-STRs

мянской популяции, указывают на палеолитические и неолитические события (играющие роль в формировании генетического пула современной армянской популяции), а также на разнообразие популяции (10 YHg). Hg F*, J2, R1 являются "common" для армянской популяции, и основываясь на их частоте очевидным являются различия между северными и южными регионами. Такие Hg, как I* (0.0226) и R1a1 (0.0329), являющиеся европейскими, выявлены в нашей популяции, где R1a1 встречается во всех 7 регионах, а Hg I* в Карабахе, Сюнике, Лори и Западной Армении. Необходим более детальный анализ исследованных регионов с целью объяснения

факторов, лежащих в основе дифференциации армянских субпопуляций внутри одной этнонациональной группы.

В заключение выражаем огромную благодарность проф. Алену Овнаняну (лаборатория функциональной генетики "INSERM Puyguyon", Университет Toulouse 3 - Paul Sabatier, Франция) за интерес, поддержку, и предоставленную возможность для генотипирования микросателлитных повторов, проф. Бриджит Кроу-Рой (факультет эволюции и биологического разнообразия, Университет Toulouse 3 - Paul Sabatier, Франция) за консультации и проверку результатов.

Поступила 26.07.06

Հայկական պոպուլյացիայի գենետիկական բազմազանությունը ըստ Y-քրոմոսոմի երկալելային և միկրոսատելիտային պոլիմորֆիզմների

Զ.Ն. Հովհաննեսյան

Հետազոտության մեջ կիրառվել են Y-քրոմոսոմի երկալելային (ԵՊ) և միկրոսատելիտային (ՄՊ) պոլիմորֆիզմներ՝ հայկական պոպուլյացիայի գենետիկական կառուցվածքի հետազոտման նպատակով: Հայաստանի 7 տարբեր շրջաններում բնակվող և ազգակցական կապ չունեցող 486 տղամարդկանց Դ-ՆԹ-ները գենոտիպավորվել են ըստ Y-քրոմոսոմի NRY հատվածի 18 ԵՊ-ների և Y-քրոմոսոմի 6 ՄՊ-ների: Y-քրոմոսոմի 18 ԵՊ-ներով գենոտիպավորված անհատների մոտ հայտնաբերվեցին 10 Y-հապլոտիպեր: Hg F*, J2 և R1 հապլոտիպերը բնորոշ էին հայկական պոպուլյացիայի համար, իսկ հյուսիսային և հարավային շրջաններում բնակվող անհատների միջև սակավ էր մաս հապլոտիպերի հաճախականությունների դիֆերենցիալ տարբերակում: Միաժամանակ նման տարբերակում

նկատվեց մաս հյուսիսային Լոռվա և Շիրակի շրջանների միջև "h" և F_{st} արժեքների և պոպուլյացիոն տարբերակման ճշգրիտ թեստերի (այս արժեքները հիմնված էին 116 Y-հապլոտիպերի հաճախականությունների վրա): R_{st} հեռավորության մատրիքի ընտրության պարագայում, վերոհիշյալ հյուսիսային շրջանների միջև տարբերակումը նկատելի չէր: ՄՊ-ների հետ համատեղ, ԵՊ-ները թույլ են տալիս առավել ճշգրիտ կերպով արտացոլել գենետիկական տարբերակման առկայությունը հապլոտիպերի և ընդհանուր պոպուլյացիայի ներսում:

Շրջանների առավել մանրակրկիտ ուսումնասիրությունները անհրաժեշտ են այն գործոնների բացահայտման համար, որոնք համընդհանուր են հայկական էթնո-ազգային միավորի ներսում ենթապոպուլյացիաների դիֆերենցիալ հիմնական պատճառները:

Genetic diversity of the Armenian population by biallelic and microsatellite polymorphisms of Y-chromosome

K.H.Hovhannesyan

In this study a set of Y-chromosome biallelic (BP) and microsatellite (MP) polymorphisms was used to examine the genetic structure of the Armenian population. DNAs of 486 unrelated men from 7 different regions of Armenia were genotyped using 18 BPs of NRY region and 6 MPs of Y-chromosome. In all the individuals studied for 18 Y-chromosome BPs, ten Y-haplotypes were obtained. Hg F*, J2, R1 are common for the Armenian population and their frequencies showed differentiation between northern and southern regions. Also, the differentiation was seen between northern Lori and Shirak regions by "h", F_{st} val-

ues and by exact test of population differentiation (these values were based on frequencies of 116 Y-haplotypes). If R_{st} distance matrix was chosen, differentiation of northern regions was not seen. In combination with MPs, BPs allow more precise illustrating of the genetic diversity inside haplogroup and the population in total. More detailed analysis of the regions studied is needed for understanding the factors, which are the reasons for the differentiation of the subpopulations inside the Armenian ethno-national group.

Литература

11. Етископосян Л. и др. Генетика, 2001, т.37, 8, с. 1112-1117.
12. Оганесян К.Г. Мед. наука Армении НАН РА, 2004, т. XLIV, 1, с.69-74.
13. Cann R. et al. Nature, 1987, 325: 31-36.
14. Cavalli-Sforza L.L. Trends Genet., 1998, 2 (14): 60-5.
15. Cavalli-Sforza L.L., Menozzi P., Piazza A. Princeton Univ. Press, Princeton, 1994.
16. Chambers G. and MacAvoy E. Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol., 2000, 126: 455-76.
17. Charlesworth B. et al. Nature, 1994, 371:215-20.
18. Cinnioglu C. et al. Hum. Genet., 2004, 114: 127-148.
19. Collins F. et al. Science, 1997, 278:1580-81.
20. de Knijff P. Am. J. Hum. Gen., 2000, 67: 1055-1061.
21. Gibbons A. Science, Nov 2000, 10, 290(5494): 1080-1.
22. Hammer M. and Zegura S. Annu. Rev. Anthropol., 2002, 31: 303-321.
23. Hammer M. et al. Genetics, 1997, 145: 787-805.
24. Hammer M. et al. Mol. Biol. Evol., 2001, 18: 1189-203.
25. Heyer E. et al. Hum. Mol. Genet., 1997, 6: 799-803.
26. Jobling M. and Tyler-Smith C. Trends Genet., 1995, 11: 449-56.
27. Jobling M. and Tyler-Smith C. Trends Genet., 2000, 16: 356-62.
28. Jobling M. et al. Int. J. Legal Med., 1997, 110: 118-24.
29. Jobling M. Trends Genet., 2001, 17: 353-7.
30. Kayser M. et al. Am. J. Hum. Genet., 2004, 68:173-190.
31. Kivisild T. et al. Am. J. Hum. Genet., 2003, 72: 313-332.
32. Kuhn S. Evol. Anthropol., 2002, 11: 198-210.
33. Nachman M. and Crowell S. Genetics, 2000, 156: 297-304.
34. Nakamura Y. et al. Science, 1987, 235:1616-22.
35. Nebel A. et al. Am. J. Hum. Genet., 2001, 69: 1095-112.
36. Quintana-Murci L. et al. Am. J. Hum. Genet., 2001, 68:537-542.
37. Raymond M. and Rousset F. Evolution, 1995, 49: 1280-1283.
38. Ruiz Linares A. in *Microsatellites: Evolution and Applications*, D. B. Goldstein, C. Schlotterer, eds., Oxford University Press, Oxford, 1999.
39. Semino O. et al. Science 2000a, 290:1155-1159.
40. Semino O. et al. Am. J. Hum. Genet., 2004, 74: 1023-3.
41. Stringer C. and Andrews P. Science, 1988, 239:1263-1268.
42. Tishkoff S. et al. Science, 1996, 271:1380-1387.
43. Underhill P. et al. Nat. Genet., 2000, 26: 358-61.
44. Underhill P. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, LXVIII, Cold Spring Laboratory press: 2003, 487-9.
45. Wainscoat J. et al. Hum. Gen., 1986, 74:90-92.
46. Weale M., Yepiskoposyan L. et al. Hum. Genet., 2001, 109: 659-674.
47. Weber J. and Wong C. Hum. Mol. Genet., 1993, 2: 1123-8.
48. Wells et al. PNAS, 2001, 98(18): 10244-49.
49. Wright S. Vol 2, The theory of gene frequency. University of Chicago Press, Chicago, 1969.
50. Y Chromosome Consortium. Genome Res., 2002, 2: 339-348.
51. Zerjal T. et al. Am. J. Hum. Genet., 2002, 71: 466-482.
52. Zietkiewicz E. et al. J. Mol. Evol., 1998, 47: 146-155.