

А.А. Мельник, к. б. н.

ДНК-тест на происхождение: медицинский или познавательно-развлекательный анализ?

Генетическое тестирование на происхождение или генетическая генеалогия – это возможность для людей, заинтересованных в семейной истории (генеалогии), выйти за рамки того, что они могут узнать от родственников или из исторических документов. Слово «генеалогия» является производным от греческих слов γενεα, genea – «семья» и λόγος, logia – «знания», «наука». ДНК-генеалогия – это синтез генеалогии и генетики, которой присущи свои законы и правила для определения родства между поколениями.

По оценкам экспертов, в 2018 году количество людей в мире, которые проанализировали свою ДНК с помощью прямых генетических генеалогических тестов, составило более 12 млн чел. (рис. 1). Большинство прошедших тестирование – это граждане США. Особенно это относится к афро-американцам, которые пытаются узнать больше о своей истории и культуре (1 из 25 взрослых американцев уже имеет личные генеалогические генетические тесты).

Краткая история генетической генеалогии

Статья Siegfried T. «Генетическая генеалогия и поиск Евы», опубликованная в «Далласских утренних новостях» 20 февраля 1989 года, считается самым ранним источником, в котором был использован термин «генетическая генеалогия». Автор писал: «В поисках корней человеческой расы ученые традиционно полагались на характеристику окаменелостей, найденных в древних породах. Безусловно, уже давно известно, что в генах находится информация о нашем происхождении. Теперь такую информацию стало легче прочесть. Недавно исследователи в области генетической генеалогии нашли методы для поиска женщины, от которой мы все произошли. Она широко известна как Ева» [1]. Следующее упоминание относится к 1996 году, когда Н. Cincbeaux выступила с докладом на тему «Генетическая

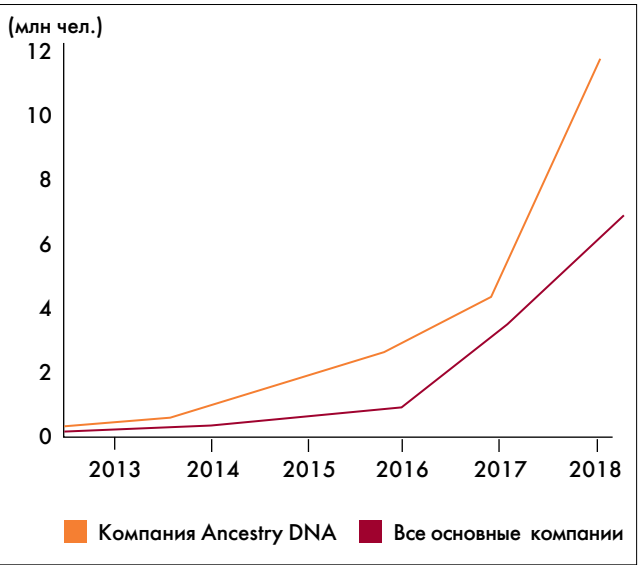


Рис. 1. Общее количество людей, протестированных генетическими компаниями

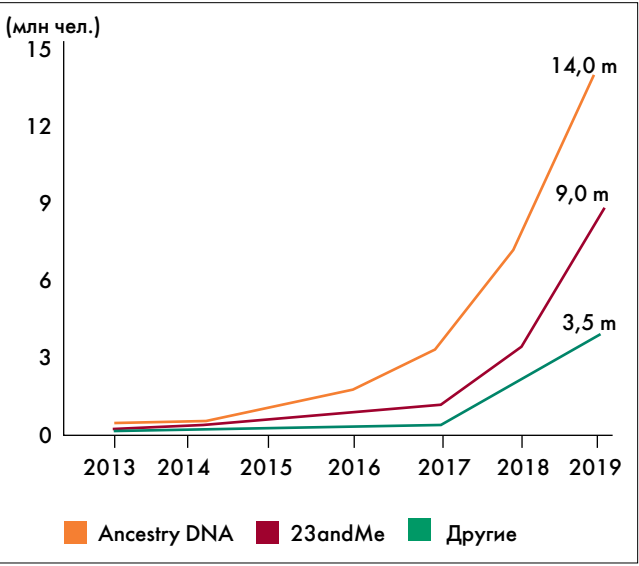


Рис. 2. Общее количество людей, которые приобрели наборы для генеалогического ДНК-тестирования

генеалогия» на конференции Федерации восточноевропейских обществ семейной истории в городе Миннеаполисе [2]. Статья под названием «Введение в генетическую генеалогия», опубликованная А. Savin 9 ноября 1998 года, является первой публикацией об использовании этого термина в контексте ДНК-проекта [3].

В 2000 году компания Family Tree DNA (США) впервые предложила коммерческое тестирование генетического происхождения [4]. По состоянию на 2017 год Международное общество генетической генеалогии (International Society for Genetic Genealogy) разместило на своем сайте список компаний, предоставляющих возможность проведения генетического тестирования непосредственно для потребителей или DTC (Direct To Consumer) [5].

В настоящее время около 40 компаний из разных стран мира проводят генетическое тестирование на происхождение. Наиболее востребованными являются услуги прежде всего трех американских компаний – Ancestry DNA, 23andMe и Family Tree DNA, а также некоторых других (табл. 1).

По оценкам MIT Technology Review (Массачусетский технологический институт), по состоянию на 2019 год приобретено более 26 млн наборов для тестирования. Некоторые эксперты прогнозируют, что в ближайшие два года это количество может увеличиться до 100 млн (рис. 2).

В технологии генеалогического ДНК-тестирования используются такие понятия, как геном, гаплотип, гаплогруппа, частота аллелей, маркеры.

Геном

Геном – это совокупность наследственного материала, заключенного в клетке организма, его полный хромосомный набор и внехромосомные элементы. У здорового человека геном состоит из 23 пар хромосом (одна от отца и одна от матери), находящихся в ядре клетки, а также

из митохондриальной ДНК. Двадцать две пары хромосом называют аутосомными. Они обозначаются в порядке убывания размера от 1 до 22 (первая пара самая большая, последняя – самая маленькая). Хромосомы X и Y определяют пол человека (XX – женский, XY – мужской) (рис. 3).

Гаплотип

Гаплотип – это совокупность аллелей (вариант гена) на локусах одной хромосомы, обычно наследуемых вместе (рис. 4). Если при кроссинговере (процесс обмена участками гомологичных хромосом) комбинация аллелей изменяется, то это свидетельствует о возникновении нового гаплотипа.

Гаплотип – это последовательность нуклеотидов в Y-хромосоме или своеобразный цифровой код исследуемых участков (маркеров). У каждого человека свой гаплотип, который считается ин-

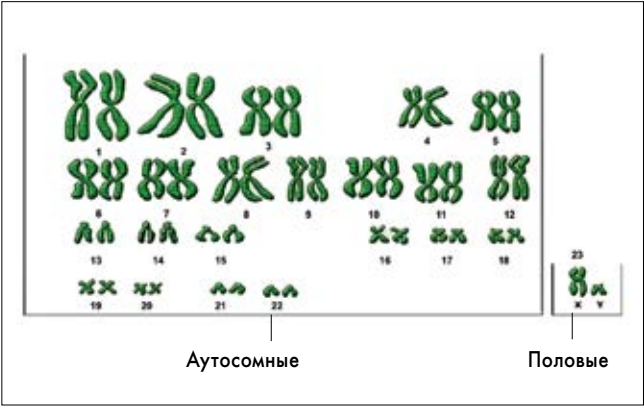


Рис. 3. Хромосомы человека (аутосомные и половые)

дивидуальным «паспортом». Этот «паспорт» передается по наследству. Каждый мужчина обладает наследственным «генетическим паспортом», который несет в себе Y-хромосому, где имеются определенные участки, в которых постепенно, на протяжении длительного времени – раз в несколько поколений – в нуклеотидах накапливаются мутации. Y-хромосома – единственная из всех 46 хромосом, которая передается от отца к сыну. Сын получает от отца точно такую же Y-хромосому, какую тот получил от своего отца. Очень важным является понимание того, что гаплотип – это не национальность, а унаследованность.

Таблица. 1. Ведущие компании в сфере генеалогического ДНК-тестирования					
	Ancestry DNA	23andMe	Family Tree DNA	MyHertage	Living DNA
Стандартный (аутосомальный тест)	Да	Да	Да	Да	Да
Y-DNA тест	Нет	Да	Да	Нет	Да
mt-DNA тест	Нет	Да	Да	Нет	Да
Образец для исследования	Слюна	Слюна	Буккальный соскоб	Буккальный соскоб	Буккальный соскоб
Срок хранения материала	Неопределенно долго	Неопределенно долго	25 лет	25 лет	Неопределенно долго
База данных	10 млн	1 млн	850 тыс.	1,5 млн	–
Информация о здоровье	Нет	За дополнительную плату	Нет	Нет	Нет
Географические регионы	500+	150	24	42	80 (особенно Великобритания)
Генеалогическое древо	Да	Ограничено	Да	Да	Нет

Продолжение на стр. 36.

А.А. Мельник, к. б. н.

ДНК-тест на происхождение: медицинский или познавательно-развлекательный анализ?

Продолжение. Начало на стр. 35.

Гаплогруппы

Гаплогруппа — группа схожих гаплотипов, произошедших от одного предка, которая определяется конкретными дополнительными уникальными мутациями в нуклеотидах Y-хромосомы и является знаком этнической общности родственно близких людей, несущих сходную ДНК. «Гапло» в термине «гаплогруппа» означает одиночество Y-хромосомы, то есть ее непарность. От поколения к поколению ДНК накапливает мутации. Обычно они не приводят к каким-либо функциональным изменениям, а являются лишь маркерами происхождения. Группы людей, несущих сходные генетические черты, выделяют в гаплогруппы и подгруппы. Y-хромосома используется для определения гаплогруппы у мужчин (у женщин — митохондриальная ДНК, которая находится вне хромосом). Эта метка в ДНК не «ассимилируется», как ассимилируются носители языков, носители разных культур. Гаплогруппа не определяет форму черепа или носа, цвет волос, физические или умственные характеристики человека. Она определяется «рисунком» мутаций в ДНК, причем в мужской Y-хромосоме ДНК, которая передается от отца к сыну на протяжении сотен и тысяч поколений. В результате с помощью специальных тестов можно определить, к какому роду принадлежит тот или иной человек.

Гаплогруппа образовалась до возникновения языка, государства, нации, церкви и т. п. Поэтому у каждой этнической группы свой гаплотип. По числу мутаций в гаплотипах можно рассчитать, когда жил общий предок группы людей, гаплотипы которых рассматриваются. Чем больше мутаций в гаплотипах группы людей, тем

древнее их общий предок. Мутации в гаплотипе происходят со скоростью одна мутация в примерно 22 поколения, то есть в среднем — раз в 550 лет.

Так как Y-хромосоме не с кем обмениваться генами, то всегда можно определить все мутации, накопившиеся у данного мужчины от всех его предков (вплоть до генетического Адама). Поэтому комплект индивидуальных мутаций Y-хромосомы у каждого представителя мужского пола называют его «гаплотипом».

Номенклатуру для гаплогрупп разработал Y Chromosome Consortium (YCC) — коллектив специалистов, систематизирующих информацию по эволюции и разнообразию этой хромосомы. Основные гаплогруппы обозначают заглавными буквами от А до Т (рис. 5) [6].

Y-ДНК гаплогрупп всех типов, которые возникли на определенных территориях и через некоторое время разошлись по территории Европы и Азии, представлен в табл. 2.

При исследовании Y-хромосомы гаплотип человека определяют по STR-тесту (Short Tandem Repeat), а гаплогруппу — по SNP (Single Nucleotide Polymorphism). STR может характеризовать индивида и ближайшую родню (определяет гаплотип Y-хромосомы), тогда как SNP встречается у больших групп людей (гаплогруппа Y-хромосомы).

STR — тестирование. Короткий tandemный повтор

Хромосомы обозначаются буквой «D», за которой следует номер. Например, хромосома № 1 называется D1, а хромосома № 2 называется D2. Гены названы по номеру хромосомы и местоположению, которое они занимают в хромосоме. Так, когда результаты относятся к D2S44, анализируемый ген находится в хромосоме № 2 в локусе 44.

В процессе теста специальных ДНК-маркеров последовательность оснований в них повторяется множество раз. Это называется «короткий tandemный повтор» от англ. Short Tandem Repeat (STR). При проведении лабораторного исследования анализатор считывает последовательность ДНК (А — аденин, Т — тимин, С — цитозин, G — гуанин) таким образом:

... СТ ТСТ ТСТ ТСТ ТСТ ТСТ ТСТ ТСТ ТСТ ТСТ ...
GT A A A A A A A A A G

В данном случае последовательность нуклеотидов ТСТА повторяется 9 раз. Так как STR маркер называется DYS391 (DNA Y-chromosome Segment № 391), делается запись DYS391=9. В этом маркере число повторов может быть между 7 и 14. Иногда число повторов увеличивается или уменьшается в одной из линий. Таким образом, отец может иметь DYS391=9, а его сын DYS391=10. Это называется мутацией и происходит, когда ДНК копируется неправильно. Мутация является естественным явлением.

Интерпретация результатов

После проверки и объединения результатов нескольких STR из одного генома определяется гаплотип, который может быть представлен

Таблица 2. Хронологическое и географическое возникновение Y-ДНК гаплогрупп		
Гаплотип	Дата возникновения (лет тому назад)	Регион
F	55 тыс.	Ближний Восток
K	45 тыс.	Южная или Центральная Азия
T	30 тыс.	Береговые линии Красного моря и/или район вокруг Персидского залива
J	30 тыс.	Ближний Восток
R	28 тыс.	Центральная Азия
E1b1b	26 тыс.	Северо-Восточная Африка
I	25 тыс.	Балканы
J1	20 тыс.	Район гор Таврос/Загрос
J2	19 тыс.	Северная Месопотамия
E-M78	18 тыс.	Северо-Восточная Африка
R1b	18 тыс.	Вдоль берегов линии Каспийского моря и/или Центральной Азии
R1a	17 тыс.	Сибирь, Урал, Центральная Азия
G	17 тыс.	Ближний Восток
I2	17 тыс.	Балканы
E-V13	15 тыс.	Южный Ливан или Северная Африка
I2b	13 тыс.	Центральная Европа
N1C1	12 тыс.	Сибирь
E-M81	11 тыс.	Северо-Западная Африка
I2a	11 тыс.	Балканы
G2a	11 тыс.	Ливан
R1b1b2	10 тыс.	Северный или Южный Кавказ
I2b1	9 тыс.	Германия
I2a1	8 тыс.	Юго-Западная Европы
I2a2	7,5 тыс.	Юго-Восточная Европа
I1	5 тыс.	Скандинавия
R1b-L21	4 тыс.	Центральная и Восточная Европа
R1b-S28	3,5 тыс.	Район Альп
R1b-S21	3 тыс.	Центральная Европа
I2b1a	Менее 3 тыс.	Великобритания

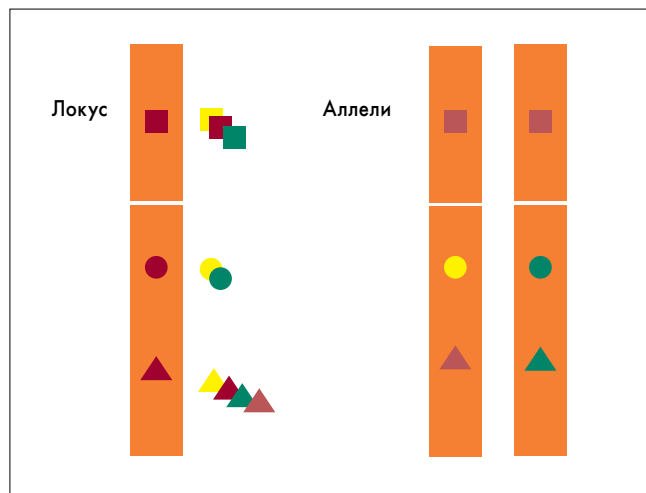


Рис. 4. Гаплотипы (комбинация трех аллелей на одной хромосоме)

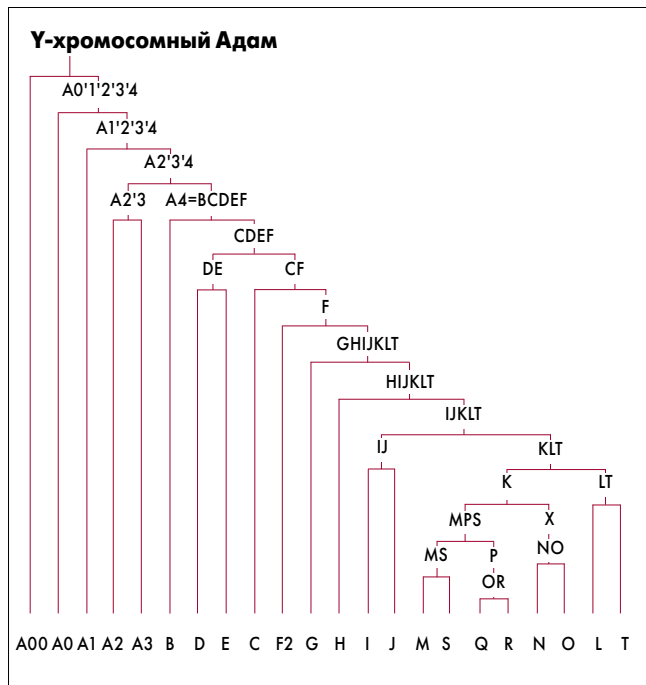


Рис. 5. Родословное древо гаплогрупп Y-хромосомы

в виде последовательности числа каждого маркера. Например, тест из 12 маркеров (табл. 3).

Маркеры STR вписаны в заголовке, а сам гаплотип — в ячейках таблицы (для DYS19 отмечено

Таблица 3. Последовательность чисел маркеров Y-ДНК												
STR маркеры Y-ДНК												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	19	385a	385b	388	389i	389ii	390	391	392	393	425	426
Гаплотип	14	12	17	12	13	29	24	11	13	13	12	10

14 повторов). Гаплотип может дать информацию о том, откуда произошла Y-мутация. Так, атлантический модалый гаплотип определен только 6 маркерами:

1	2	3	4	5	6
19	388	390	391	392	393
14	12	24	11	13	13

Например, в гаплогруппе R1a типичного славянина (русский, украинец, поляк, белорус, серб) в большинстве случаев имеются производные 25-маркерных гаплотипов (рис. 6).

Поскольку за прошедшие тысячелетия эти гаплотипы подверглись мутациям, то не так просто бывает определить, к какой ветви относится тот или иной современный носитель группы R1a. В связи с этим ведущие компании определяют 37-, 45-, 67- и даже 111-маркерные гаплотипы. С 67- или 111-маркерными гаплотипами отнесение к той или иной ветви является значительно более надежным.

SNP – однонуклеотидный полиморфизм

SNP – однонуклеотидный полиморфизм (от англ. Single Nucleotide Polymorphism), или

1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	9	1	1	1	2	1	2	3	1	1	1	1
3	5	6	1	1	4	2	2	0	3	1	0	5	9	0	1	1	4	4	0	2	2	5	5	6
или														1	1	1	2	1	2	3	1	1	1	1
1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	9	0	1	1	4	4	0	1	2	5	6	6
3	5	7	0	0	4	2	2	0	3	1	0	6	9	0	1	1	4	4	0	1	2	5	6	6
или														1	1	1	2	1	2	3	1	1	1	1
1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	9	0	1	1	3	4	0	2	2	5	5	6
3	5	6	0	1	4	2	1	0	3	1	9	6	9	0	1	1	3	4	0	2	2	5	5	6

Рис. 6. Пример производных маркерных гаплотипов

«снип». SNP – это однонуклеотидные позиции в геномной ДНК, для которых в некоторых популяциях имеются различные варианты аллелей. К заменам относятся также небольшие вставки (insertion) или удаления (deletion), которые возникают как точечные мутации.

Изучение наборов SNP в геномах множества людей позволяет понять, кто от кого произошел. Если из десяти человек один и тот же снип встречается у девяти, а другой – у пяти, то можно предположить, что первый более древний, а второй – более новый. Чем древнее замена, тем у более разных народов она встречается.

Изменения числа STR происходят чаще, чем точечные мутации, порождающие SNP.

Пример результата ДНК-тестирования, проведенного посредством фрагментационного анализа Y-хромосомы по 27 STR-маркерам и SNP исследований (гаплогруппа и 27-маркерный гаплотип), представлен на рис. 7.

Образцы для исследования

Образцами для исследования при проведении генеалогического ДНК-теста может быть следующее:

Ваша Y-гаплогруппа: R1a-M198															Персональный номер: P18081502	
27-маркерный гаплотип, аллели																
DYS393	390	19	391	385a	385b	439	289-I	392	289-II	458	437	448	449	460	Y-GATA-H4	
13	25	16	10	11	14	11	14	11	31	17	14	20	32	11	12	
456	576	570	438	481	533	635	627	518	F387S1							
17	17	18	11	25	11	23	16	40	36-40							

Рис. 7. Результат ДНК-тестирования (гаплогруппа и 27-маркерный гаплотип)

- буккальный соскоб (из внутренней стороны щеки);
- слюна (сбор слюны в пробирку).

Виды тестов

Существует три способа проведения генеалогических ДНК-тестов:

- аутосомный (atDNA);
- Y-хромосомный (Y-DNA);
- митохондриальный (mtDNA).

Аутосомный (atDNA) тест – это базовый тест, который позволяет найти родственников в пятом поколении по материнской и отцовской линии среди людей, которые прошли аналогичный тест, и определить общий регион происхождения в его процентном соотношении. Точность данного теста – только до 300 лет (рис. 8).

Y-DNA тест может рассказать о корнях только по отцу. Генетический тест на Y-хромосомы предполагает два типа тестов: короткий tandemный повтор (STR) и однонуклеотидный полиморфизм (SNP). STR лучше всего подходят для недавней родословной, а SNP рассказывают о более древнем происхождении.

Митохондриальный (mtDNA) тест проводится на основе митохондриальной ДНК, которая

результаты тестов отдельных лиц с различными базами данных, поэтому оценка этнической принадлежности может не совпадать у разных компаний;

- большинство человеческих популяций на протяжении своей истории мигрировали по многу раз и смешивались с соседними группами, в связи с чем оценка этнической принадлежности может отличаться от ожиданий человека;

- мутации не являются постоянной величиной, иногда они могут передаваться, а иногда – нет.

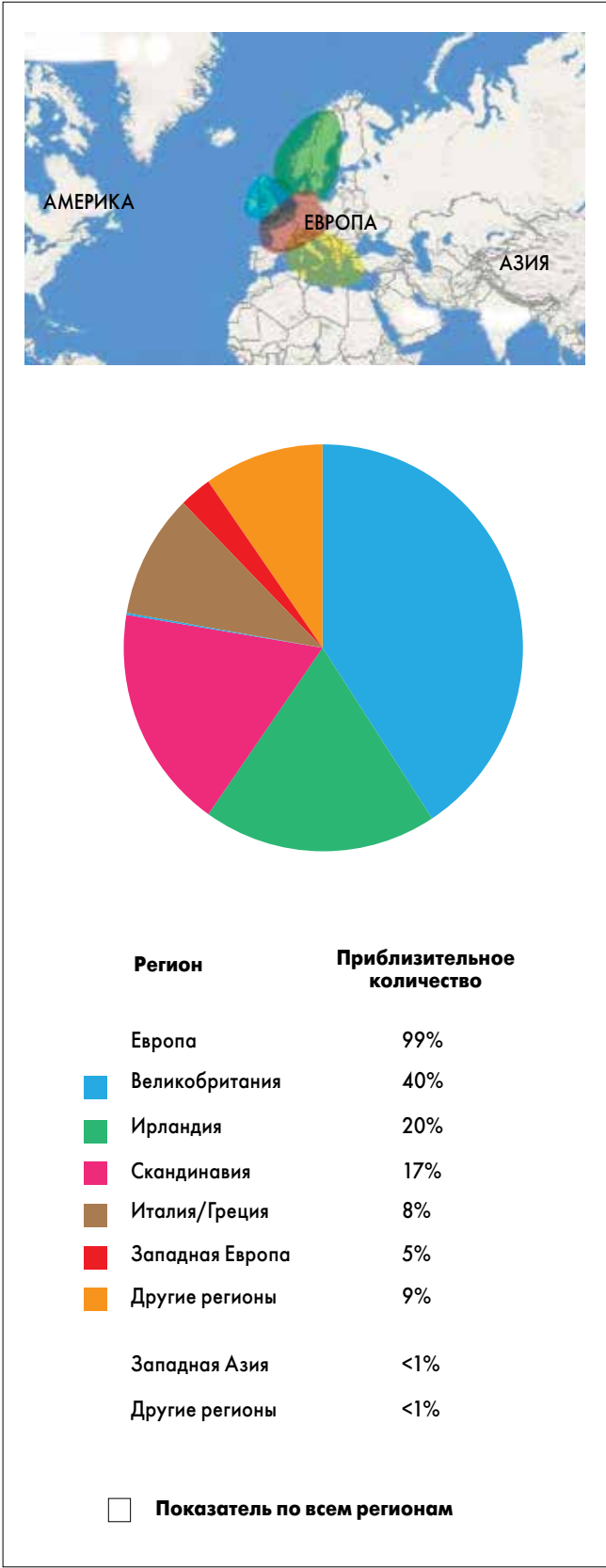


Рис. 8. Результат генеалогического ДНК-тестирования

Любые полученные результаты ДНК-тестирования не предназначены для медицинского применения. Они не способны выявить какие-либо генетические заболевания и расстройства, поскольку несут только генеалогическую информацию.

Литература

1. «All About Eve» – Genetic history. Orlando Sentinel article collection.
2. Conference schedule for The Federation of East European Family History Societies, Minneapolis, June, 1996.
3. An introduction to Genetic Genealogy, by Alan Savin, November 9, 1998.
4. Sarata A.K. Genetic Ancestry Testing. Congressional Research Service Report to Congress. March 12, 2008. – RS22830.
5. International Society for Genetic Genealogy, https://isogg.org/wiki/List_of_DNA_testing_companies.
6. Human Mutation, 2014; 35(2):18191.