
ГЕНОМИКА.
ТРАНСКРИПТОМИКА

УДК 575.857:599.323.4(57)

ИНТРОГРЕССИЯ МАРКЕРОВ ЯДЕРНОЙ И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК *Mus musculus musculus* В АБОРИГЕННЫЕ ПОПУЛЯЦИИ МЫШЕЙ СРЕДНЕЙ АЗИИ (*M. m. wagneri*) И ЮГА СИБИРИ (*M. m. gansuensis*)

© 2014 г. Л. Н. Спиридонова*

Биолого-почвенный институт Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, 690022

Поступила в редакцию 19.06.2013 г.

Принята к печати 14.08.2013 г.

Исследована изменчивость нуклеотидных последовательностей второго интрона гена гемоглобина b1-цепи (*Hbb-b1*) и полного контрольного региона митохондриальной ДНК (D-петля) у аборигенных и синантропных популяций *Mus musculus wagneri* Средней Азии и *M. m. gansuensis* юга Сибири. Показано, что частоты встречаемости варианта гемоглобина Hbb^{w1} в природных и городских популяциях мышей неодинаковы. Все мыши из природных биотопов исследованных территорий обладают типом мтДНК, характерным для подвида *musculus*. По-видимому, замещение таксон-специфичных митохондриальных гаплотипов у подвидов *wagneri* и *gansuensis* произошло вследствие поглотительной гибридизации с номинативным подвидом *musculus*, что согласуется и с результатами по ядерной ДНК (ген *Hbb-b1*) данной работы. Впервые обнаружено две дифференцированные гаплогруппы у аборигенного подвида *wagneri* ($d = 0.01$), одна из которых включает туркменских домовых мышей. Это может свидетельствовать об интрогрессии мтДНК синантропных форм из Туркмении в природные популяции казахстанских мышей. Обнаружен также тип мтДНК, характерный для подвида *castaneus* и ранее не встречавшийся в Средней Азии, у двух особей из природных биотопов Казахстана и Туркмении. Высказано предположение о том, что генетический поток ядерных и митохондриальных признаков *M. musculus* направлен от синантропных форм в сторону природных популяций.

Ключевые слова: ядерная ДНК, второй интрон гена b-1-цепи гемоглобина, митохондриальная ДНК, интрогрессивная гибридизация, аборигенные и синантропные формы домовых мышей.

INTROGRESSION OF NUCLEAR AND MITOCHONDRIAL DNA MARKERS OF *Mus musculus musculus* TO ABORIGINAL POPULATIONS OF WILD MICE FROM CENTRAL ASIA (*M. m. wagneri*) AND SOUTH SIBERIA (*M. m. gansuensis*), by L. N. Spiridonova* (Institute of Biology and Soil Science, Far East Division, Russian Academy of Sciences, Vladivostok, 690022 Russia; *e-mail: spiridonova@biosoil.ru). Variability of the nucleotide sequences of the second intron of the b1-chain of hemoglobin (*Hbb-b1*) and complete control region of mitochondrial DNA (D-loop) was studied in aboriginal and commensal populations of *M. m. wagneri* from Central Asia and *M. m. gansuensis* from South Siberia. A difference in frequency of the hemoglobin Hbb^{w1} type for natural and urban populations of mice was shown. All mice from natural habitats of studied areas kept *musculus*-type of mtDNA. Apparently, the substitution of taxon-specific mitochondrial haplotypes of *wagneri* and *gansuensis* might occur due to absorbing hybridization with nominate subspecies *musculus*, what is consistent with the results on nuclear DNA (*Hbb-b1* gene) of this work. Two differentiated haplogroups among aboriginal subspecies *wagneri* were discovered first time ($d = 0.01$), one of which included house mice from Turkmenistan. This may indicate on mtDNA introgression from commensal forms of Turkmenistan into natural populations of Kazakhstan mice. The *castaneus*-type of mtDNA was detected in two individuals from the natural habitat of Kazakhstan and Turkmenistan, it had not been met in Central Asia before. It is suggested that the gene flow of nuclear and mitochondrial genomes in microevolution processes in *M. musculus* is directed from the commensal forms towards wild populations.

Keywords: nuclear DNA, second intron of b1-chain of hemoglobin gene, mitochondrial DNA, introgressive hybridization, aboriginal and synanthropic forms of wild mice.

DOI: 10.7868/S0026898414010145

* Эл. почта: spiridonova@biosoil.ru

Надвидовой комплекс *Mus musculus* Linnaeus, 1758 имеет сложную структуру, включая близкородственные таксоны разного ранга с неопределенными филогенетическими отношениями. К общепризнанным таксонам относятся *M. m. musculus*, *M. m. domesticus*, *M. m. castaneus* и *M. m. bactrianus*, морфологические, кариологические и молекулярно-генетические характеристики которых достаточно хорошо изучены. Установлены и описаны гибридные зоны этих подвидов в местах контакта их ареалов: европейская зона (*musculus* × *domesticus*), закавказская (*musculus* × *domesticus* × *bactrianus*) и восточно-азиатская (*musculus* × *castaneus*). Азиатские дикие формы domesticus относятся к спорным таксонам, мнения о ранге которых противоречивы. Исследования степных свободноживущих аборигенных форм *Mus musculus* малочисленны и фрагментарны. Влияние синантропных (связанных с жильем человека) форм domesticus на дикие формы в литературе не описано, но известно, что между ними имеются зоны интерградации [1, 2] и происходит обмен генетической информацией. Представителями аборигенных форм являются мыши Казахстана (*Mus musculus wagneri* Eversmann, 1848) и юга Сибири (*M. m. gansuensis* Satunin 1903 (= *raddei* Kastschenko 1910)) [3]. Описание границ их распространения в литературе противоречиво, и это обусловлено, прежде всего, не однозначным и не согласованным использованием синонимов. До настоящего времени нет карты ареалов данных подвидов.

Мышь Вагнера (*M. m. wagneri*) представляет собой один из таких спорных и малоизученных таксонов в надвидовом комплексе *M. musculus*, без четкого таксономического статуса. Это степная аборигенная (иногда заходящая в постройки человека) форма *M. musculus* обитает в Средней Азии [1], на Северном Кавказе, Южном Урале и в восточной Украине [2]. Современный ареал охватывает Прикаспийскую низменность (включая ее западную часть), Казахстан (за исключением некоторых северных и восточных районов) и Среднюю Азию (кроме юго-западного Таджикистана) [2, 4]. Зона контакта и, следовательно, возможной интерградации *wagneri* и *musculus* прослеживается по западной границе Прикаспийской низменности, окрестностям Уральска и югу Оренбургской области [1]. Фортуйн (Fortuyn) [5] определяет домовую мышь, обитающую в Монголии, провинциях Китая Манчжурии и Ганьсу, как *Mus wagneri mongolium*, *Mus wagneri manchu* или *Mus gansuensis*. Маршал (Marshall) [6] относит домовую мышь Центральной Азии к подвиду *M. m. wagneri*, мышей из центрального и восточного Китая, а также Корейского полуострова — к *M. m. mongolium*. Якименко и соавт. [7] домовую мышь этой территории рассматривают как *M. m. raddei*, а собственно форму *wagneri* относят к Центральной Азии. Форма *gansuensis*, по описанию Громова и Ербаевой [4], оби-

тает в Восточном Казахстане, на Алтае, в Восточном Забайкалье и на большей части Монголии [4]. Таким образом, вопрос о свободноживущих аборигенных азиатских формах domesticus остается до сих пор не разрешенным.

Морфологически *M. m. wagneri* и *M. m. gansuensis* очень сходны и обе они достоверно отличаются от группы *M. musculus*. Эти степные формы с желто-бурой спиной и белым брюхом, всегда имеющие четкую боковую границу, представлены только короткохвостыми (длина хвоста составляет 3/4 длины тела) мышами: число хвостовых позвонков дикого подвида, *M. m. wagneri*, составляет 19–20, а *M. m. musculus* — 26–28 [5].

До недавнего времени использование аллозимного, кариологического и молекулярно-генетического методов (контрольный регион мтДНК) в сравнительном анализе комплекса *musculus-wagneri-gansuensis* не позволяло установить различий между ними, за исключением различий в гетерохроматиновых блоках на 17-ой и 18-ой хромосомах, маркирующих подвид *gansuensis* [3, 8, 9]. Затем, результаты RAPD-анализа показали, что пара *wagneri* и *musculus-gansuensis* генетически значительно дифференцированы [10]. В настоящее время обнаружены также различия в аллельном составе гемоглобина у известных подвидов *musculus*: *Hbb^s* характеризует форму *domesticus*, *Hbb^d* — *castaneus*, а у номинативного подвида *musculus* имеются все три аллеля — *Hbb^s*, *Hbb^d* и *Hbb^p*. Четвертый вариант гемоглобина — *Hbb^{w1}* — обнаружен у домашних мышей из Китая (Цзяюйгуань, провинция Ганьсу), относящихся по морфологическим признакам к подвиду *gansuensis* [11]. По нуклеотидной последовательности гена *Hbb^{w1}* установлено происхождение варианта *Hbb^p*, который оказался рекомбинантной формой между *Hbb^d* и *Hbb^{w1}* [12].

Распространение вариантов гемоглобина в синантропных и природных популяциях domesticus Китая, Забайкалья и Дальнего Востока было ранее изучено [13, 14], но их распределение у аборигенных форм в природных биотопах Средней Азии практически не исследовано. В связи с этим, цель данной работы — сравнить синантропные и аборигенные формы domesticus Средней Азии (включая Казахстан) и юга Сибири по гену гемоглобина (*Hbb*) и изучить его распространение по ареалу. Кроме того, предпринята попытка обнаружить таксон-специфичные митохондриальные гаплотипы для подвидов *wagneri* и *gansuensis*. Для решения задачи выбран второй интрон гена *Hbb* (b1-цепи), позволяющий отличать вариант *Hbb^{w1}* от остальных типов гемоглобина, и контрольный регион мтДНК (D-петля), хорошо различающийся у подвидов domesticus (*musculus*, *domesticus*, *castaneus* и *bactrianus*).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материал для исследования и места отлова мышей представлены в табл. 1. Всего изучено 75 животных из 17 точек местообитания. Исследованные особи из аборигенных популяций по морфологическим признакам относятся к степным формам короткохвостых мышей и имеют светлую спинку, белое брюхо, хорошо выраженную “боковую” линию, что характеризует дикоживущие формы домовых мышей.

ДНК получали из фиксированной в 70%-ном этаноле печени по стандартной методике, с использованием протеиназы К с последующей депротенизацией фенолом, смесью хлороформа и изоамилового спирта и переосаждением ДНК изопропиловым и этиловым спиртами [15]. Амплификацию второго интрона гена *Hbb-b1* и

D-петли мтДНК проводили, используя набор Taq DNA Polymerase (“Fermentas”, Литва) на приборе UNO II – Thermoblock 48 (“Biometra”, Германия). Количество тотальной ДНК в пробе – 40–60 нг. Реакционная смесь объемом 20 мкл содержала 10 mM Трис-НСl, pH 8.8, 50 mM KCl, 0.8% (v/v) детергента Nonidet P40, 2.5 mM MgCl₂, 0.2 mM смеси четырех dNTP, по 2 пикомоль каждого из праймеров (“Синтол”, Россия) и 1 ед. *Taq*-полимеразы. Условия реакции: преденатурация – 3 мин, 94°C, затем 30 циклов, включавших денатурацию (30 с, 94°C), отжиг (30 с, 55°C), синтез (30 с, 72°C – для второго интрона гена *Hbb-b1* и 1 мин 72°C – для D-петли) и окончательный синтез (5 мин, 72°C). Продукты амплификации использовали для циклического секвенирования с набором реактивов ABI PRISM®BigDye™ Terminator v. 3.1. Для секвенирования использовали ав-

Таблица 1. Места отлова животных, исследованных в работе

п/н	Аборигенные популяции	Коллектор
1	Казахстан, Восточно-Казахстанская обл., Курчумский р-н (<i>n</i> = 1, КУ*)	Богданов А.С.
2	Казахстан, Семипалатинская обл., оз. Зайсан (<i>n</i> = 10, Z*)	
3	Казахстан, Талды-Курганская обл., 30 км от г. Уштобе, р. Каратал (<i>n</i> = 5, U*)	
4	Туркменистан, Каракалинский р-н, Сюнт-Хасардагский заповедник (<i>n</i> = 3, SC*)	
5	Читинская обл., Ононский р-н, с. Цасучей (<i>n</i> = 10, TS*)	Коробицына К.В., Якименко Л.В.
6	Читинская обл., Краснокаменский р-н, 20 км от с. Соктуй-Милозан, (<i>n</i> = 2, SM*)	Кораблев В.П., Павленко М.В.
7	Саратовская обл., Озинский р-н, 2 км к югу от пос. Модин (<i>n</i> = 1, МО*)	Богданов А.С.
	Синантропные популяции	
8	Туркменистан, Ташаузкая обл., г. Ташауз (<i>n</i> = 5, Т*)	Коробицына К.В., Фрисман Л.В.
9	Казахстан, Алма-Атинская обл., Балхаш р-н, окр. пос. Баканас (<i>n</i> = 1, ВК*)	Богданов А.С.
10	Казахстан, Чимкентская обл., окр. пос. Кызыл Октябрь (<i>n</i> = 2, КО*)	
11	Астраханская область, г. Ахтубинск (<i>n</i> = 5, АС*)	Челомина Г.Н., Спиридонова Л.Н.
12	Астраханская область, г. Астрахань (<i>n</i> = 5, AS*)	Мальцев А.Н.
13	Астраханская область, пос. Баскунчак (<i>n</i> = 2, BS*)	Челомина Г.Н., Спиридонова Л.Н.
14	Новосибирская область, г. Карасук (<i>n</i> = 9, KR*)	Кораблев В.П., Павленко М.В.
15	Алтай, Солтонский р-н, пос. Солтон (<i>n</i> = 2, S*)	Челомина Г.Н., Спиридонова Л.Н.
16	Алтай, Шебалинский р-н, с. Черга (<i>n</i> = 3, СН*)	Кораблев В.П., Павленко М.В.
17	Бурятия, Кяхта (<i>n</i> = 9, К*)	Коробицына К.В., Якименко Л.В.

* Условное обозначение локалитета.

томатический лазерный секвенатор ABI PRISM 3130 (на базе БПИ ДВО РАН). Для амплификации и секвенирования применяли следующие праймеры: для второго интрона гена *Hbb-b1* — HVB2 и HVB3 [16], а для контрольного региона — L15320 и H00072 [17].

Нуклеотидные последовательности анализировали, используя пакет программ Staden 1.53 [18]. Выравнивание проводили при помощи программы ClustalW, предложенной в пакете MEGA ver. 5 [19]. Число гаплотипов (h), гаплотипическое (Hd) и нуклеотидное (π) разнообразие оценивали при помощи программы DnaSP 5.10 [20]. Для выбора модели нуклеотидных замен при реконструкции филогенетических отношений по методу максимального правдоподобия, а также для оценки средних генетических дистанций (D) между нуклеотидными последовательностями и нуклеотидного состава использовали программу MEGA ver. 5 [19]. Достоверность ветвлений филогенетического дерева, построенного по методу ML, оценивали методом бутстрепа (500 репликаций) [21]. Филогенетическую сеть гаплотипов с незапрещенными вариантами мутационных переходов между гаплотипами строили по алгоритму Median Joining при помощи программы Network 4.6.1.1 ("Fluxus Technology Ltd.", www.fluxus-engineering.com) [22].

Демографические события в популяциях оценивали по распределению парных нуклеотидных различий и сопоставляли с ожидаемым распределением по модели растущей численности популяции в программе DnaSP 5.10 [23].

Последовательности *M. musculus* депонированы в банке данных GenBank/NCBI под следующими номерами: для контрольного региона — HG421143–HG421217 и для второго интрона гена *Hbb-b1* — HG421222–HG421284. Кроме того, в работе использовали последовательности второго интрона гена *Hbb-b1* (AB189404; AB189413; AB189422) и D-петли мтДНК, характеризующие подвиды *musculus* (NC005089; AB025348); *castaneus* (AJ286322; AF088879; AF088880); *domesticus* (AB033825; EF108344; AB039262; AM182713) из генбанка NCBI. В качестве внешней группы взяты близкие виды *Mus abbotti* (HG421220; HG421221) и *Mus spicilegus* (HG421218; HG421219) (собственные данные).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ второго интрона гена *Hbb-b1*

Определена первичная структура второго интрона гена b1-цепи гемоглобина длиной 620 п.н. у 74 животных. Из вариабельных сайтов представлены точечными мутациями (19 трансверсий и 16 транзиций) 35 (5.6%). Отношение Ts/Tv ($R = 0.78$) и средние генетические дистанции определены с

использованием модели нуклеотидных замен HKY+I (BIC = 3509). Число парсимониально информативных замен было больше, чем число синглетонов (20 и 15 соответственно).

Всего найдено восемь гаплотипов гена *Hbb-b1*, из них основной, широко распространенный по всему ареалу, *Hbb^p*-тип — у 40 особей, а его мутационные варианты — у трех (табл. 2). Восемь особей подвида *wagneri* и восемь — подвида *gansuensis* оказались гетерозиготными (*Hbb^p/Hbb^{w1}*) по гену гемоглобина. Базовый *Hbb^{w1}*-тип выявлен только в природных биотопах у трех особей Казахстана в гомозиготном состоянии и еще у восьми животных — в гетерозиготном. Его мутационные варианты в гетерозиготном состоянии встречаются также в популяциях мышей юга Сибири (две мыши гомозиготны по этому признаку и три гетерозиготны), относимых к форме *gansuensis*. Полиморфные сайты в группах аллелей представлены в табл. 2.

Таким образом, установлено, что вариант гемоглобина *Hbb^{w1}*, характерный для домовых мышей Китая, относящихся к подвиду *gansuensis*, распространен также на территории Казахстана и Поволжья (подвид *wagneri*) и юга Сибири (подвид *gansuensis*) (рис. 1). Более того, в Китае, в природных популяциях из районов Внутренней Монголии и южнее пустыни Такла-Макан, представлен только этот вариант гемоглобина [13]. В северо-западных районах Китая, вблизи границ с Казахстаном, в диких популяциях мышей встречается и даже доминирует вариант *Hbb^p*. В синантропных китайских популяциях преобладают аллели *Hbb^p* и *Hbb^d*. Так же, как и в Китае, в Казахстане вариант *Hbb^{w1}* обнаружен только у животных из диких популяций, обитающих далеко от населенных пунктов. Все особи, отловленные на берегу оз. Зайсан, и несколько животных из популяции на р. Каратал (выборка U) имеют идентичные китайским аллелям варианты.

Необходимо также отметить, что в данной выборке у единственного животного обнаружен вариант *Hbb^p*, характерный для подвида *musculus*. Вариант *Hbb^{w1}* доминирует в западной, центральной и северо-восточной части Китая, в Забайкалье и Приморье он встречается редко [13]. В семи-синантропных популяциях юго-восточной части Казахстана рекомбинантный вариант *Hbb^p* доминирует над исходным *Hbb^{w1}*-гаплотипом [14]. В нашей работе такое же соотношение *Hbb^p* и *Hbb^{w1}* наблюдается в выборках мышей, отловленных вблизи населенных пунктов. Однако в природных популяциях аборигенных мышей Казахстана ситуация иная: вариант *Hbb^{w1}* незначительно преобладает или его доля и доля *Hbb^p* равны. В синантропной (г. Кяхта) и природной выборках (окрестности с. Цасучей и Краснокаменский район) в Южной

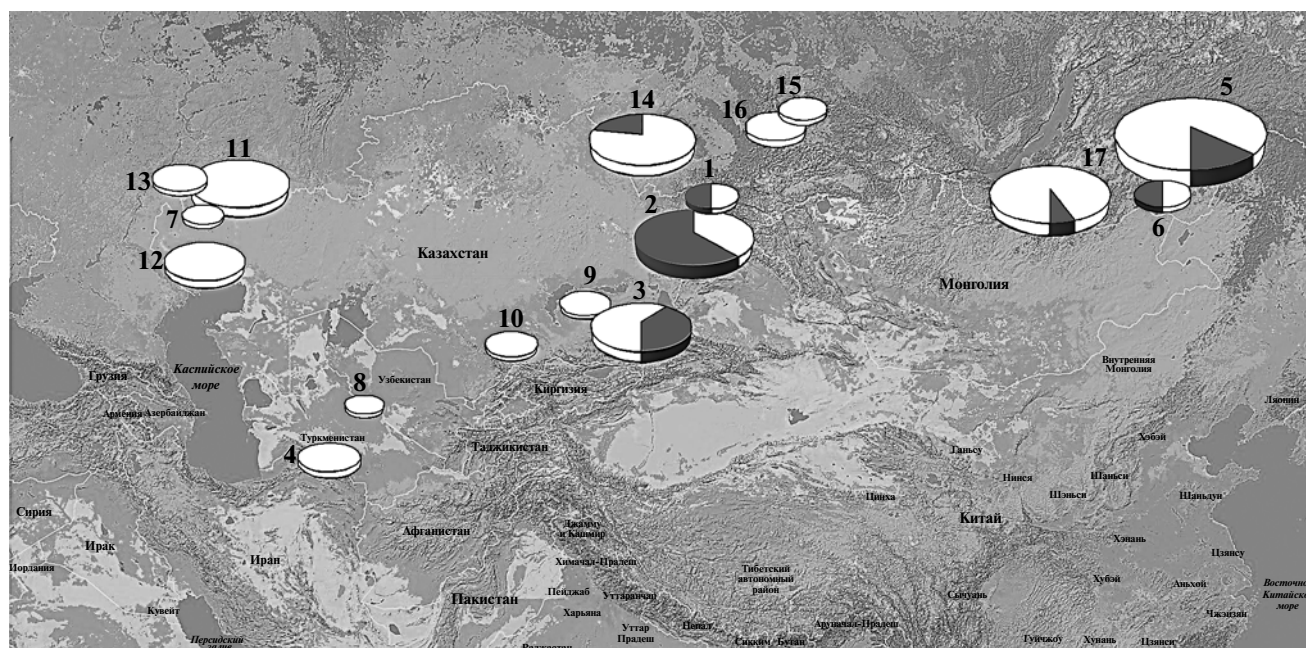


Рис. 1. Распределение вариантов гена гемоглобина *Hbb^P* (белый цвет) и *Hbb^{W1}* (серый цвет) в популяциях аборигенных и синантропных форм *M. musculus*. Номера точек соответствуют номерам в табл. 1. Размер круга отражает относительную величину выборки, размер сектора указывает частоту аллеля в выборке.

Сибири все животные гетерозиготны по гемоглобину, а частота *Hbb^{W1}* в природных популяциях немного больше, чем в синантропных.

Домовые мыши, пойманные в окрестностях поселков Баканас, Кызыл Октябрь, а также на окраине ареала подвида *wagneri* в городах Ташауз, Ахтубинск и Баскунчак, содержат вариант гена

Hbb^P, который характеризует подвида *musculus*. По кариологическим данным, синантропные популяции домовых мышей юга Сибири, где основная форма — аборигенный подвид *gansuensis*, являются результатом поглотительной гибридизации с другими подвидами *M. musculus* [3]. Результаты наших исследований указывают на то, что этот

Таблица 2. Полиморфные сайты второго интрона гена *Hbb-b1* образцов, исследованных в работе

№	Образцы	00001111223334555556666 23390235682479257790111 77830661450386751856025
<i>Hbb^P</i>		
1	AB189413- <i>Hbb^P</i> (общ. гапл. для 40 обр.)	CAAACCCTCCTGGTTGTTTTTCA
2		 G
3		 C
4		... G C
<i>Hbb^{W1}</i>		
5	AB189422- <i>Hbb^{W1}</i> (общ. гапл. для 3 обр.)	TGG.T.T.ATCT.G.....C
6		
7		TGG.T.T.ATCT.G.....
8		TGG.T.T.ATCT.G...GC...C
		.GG.T.....TA.C.....C

процесс имеет более широкий размах и затрагивает дикие популяции домовых мыши в Средней Азии, Поволжья и Южной Сибири.

Анализ контрольного региона мтДНК

Нами определены первичные структуры контрольного региона мтДНК длиной 849 п.н. у 75 особей. У девяти животных в этом регионе имеется тандемный повтор длиной 75 п.н. между позициями 15538–15615. Число мономорфных сайтов составляет 699, в них обнаружено два консервативных региона (Region_1: 387–451; Region_II: 466–569). Варибельные сайты представлены 91-ой (10.7%) точечной мутацией, число парсимониально информативных замен вдвое больше, чем синглтонов (59 и 32 соответственно). По результатам секвенирования выявляется 52 гаплотипа. В общей выборке уровень гаплотипического ($Hd = 0.982 \pm 0.006$) и нуклеотидного ($\pi = 0.01186 \pm 0.00135$) разнообразия высок, что характерно для стабильных популяций с большой численностью или для популяций, оказавшихся во вторичном контакте.

Наиболее гомогенны синантропные мыши пос. Карасук ($Hd = 0.417 \pm 0.04$) и окрестностей с. Цасучья ($Hd = 0.636 \pm 0.02$). У этих мышей обнаружено по одному базовому гаплотипу — KR-44 (77.8%) и TS-1 (70%) соответственно и по несколько уникальных гаплотипов. Особи синантропной популяции г. Ахтубинска ($Hd = 1.000 \pm 0.005$) и аборигенной популяции поймы р. Каратал ($Hd = 1.000 \pm 0.02$) оказались наиболее генетически изменчивыми.

На рис. 2 приведено филогенетическое дерево, построенное по методу максимального правдоподобия. В его структуре не проявляется какой-либо географической или таксономической дифференцировки между азиатскими и сибирскими природными популяциями домовых мышей, обладающих типом мтДНК, который характерен для подвида *musculus*. Интересно то, что гаплотип подвида *castaneus* обнаружен у двух животных, отловленных в естественных биотопах оз. Зайсан (восточный Казахстан) и Сянт-Хасардагского заповедника (западная Туркмения), т.е. в местах, значительно удаленных от населенных пунктов. Этот факт, вероятнее всего, свидетельствует об интродукции мтДНК подвида *castaneus* из Китая на северо-запад, в природные популяции Казахстана и Туркмении, чего ранее не наблюдалось. Домовые мыши с митотипом подвида *castaneus* обитают, кроме центральной Азии, только на территориях российского Дальнего Востока и Якутии [8].

В отличие от филогенетического дерева, на гаплотипической сети мтДНК, построенной в программе Network, выявляется дифференциация кластера гаплотипов *musculus* на несколько раз-

нородных филогрупп с несколькими мутационными циклическими переходами и гипотетическими гаплотипами (рис. 3). Неожиданным оказалось то, что аборигенные популяции *wagneri* разделяются на две генетически дивергировавшие линии (I и II). Число нуклеотидных замен между ними в несколько раз больше (семь и более) по сравнению с числом замен (два–четыре) между каждой из них и уникальным центральным гаплотипом (AC-32) из синантропной популяции Ахтубинска. Почти во всех казахстанских популяциях имеются обе гаплогруппы. Первая группа формируется только аборигенными *wagneri* и несколькими синантропными животными с окраинных популяций ареала. Во второй филогруппе объединяются особи *wagneri* с дикими и синантропными мышами Туркмении. Разделение гаплотипов дикоживущих *wagneri* на два кластера дает основание предположить, что имеет место интродукция мтДНК близкородственных форм домовых мыши из Туркмении (поскольку последние объединены в одном кластере с *wagneri*) в природные биотопы Казахстана, несмотря на экологические барьеры между ними. Остальная часть животных с юга Сибири, Алтая и три мыши Ахтубинска соединяются с центральным гаплотипом (AC-32) без образования кластера. Такое сложное смешение признаков мтДНК из разных филогрупп в одной выборке обнаруживает трудно объяснимые генетические отношения между дикоживущими аборигенными и синантропными домовыми мышами.

Приверженность к человеческому жилью и свободное перемещение на дальние расстояния при помощи транспортных средств человека, а также свободное скрещивание *M. musculus* с аборигенными формами *wagneri* и *gansuensis*, возможно, привели к поглотительной гибридизации и утрате собственной мтДНК этих форм, причина этого не ясна. Все перечисленные выше явления значительно затрудняют решение вопроса о происхождении, локализации аборигенных форм домовых мыши и путях их расселения. Представленные данные по гену гемоглобина, тем не менее, косвенно указывают на то, что естественным источником дикого варианта *Hbb^{w1}* являются именно дикоживущие аборигенные формы, обладающие исходными аллелями, а не особи городских популяций, представляющие собой смешанные сообщества нескольких форм *M. musculus*. Сравнивая синантропные и дикоживущие виды, Котенкова [24] указывает на решающее значение синантропного образа жизни для видообразования у таксонов надвидового комплекса *M. musculus* s. lato. Соглашаясь с этим утверждением, следует подчеркнуть также значительное влияние синантропных форм на аборигенные формы домовых мышей вследствие поглотительной гибридизации, что прежде

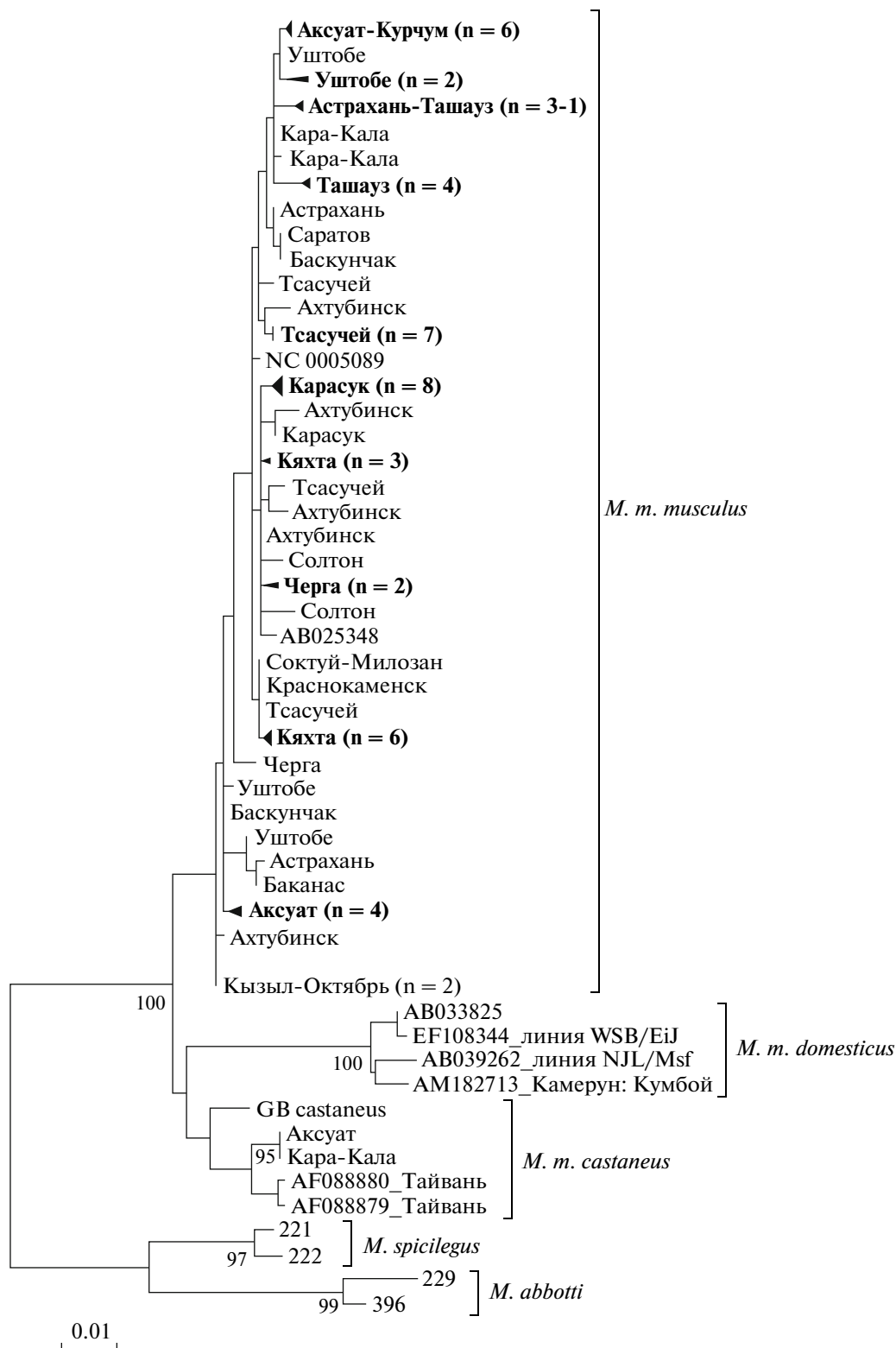


Рис. 2. Филогенетические отношения (ML) *M. musculus* из аборигенных и синантропных популяций, построенные по данным секвенирования контрольного региона мтДНК. *n* – Число образцов с одинаковым гаплотипом. В узлах ветвления указаны значения бутстрепа выше 95%.

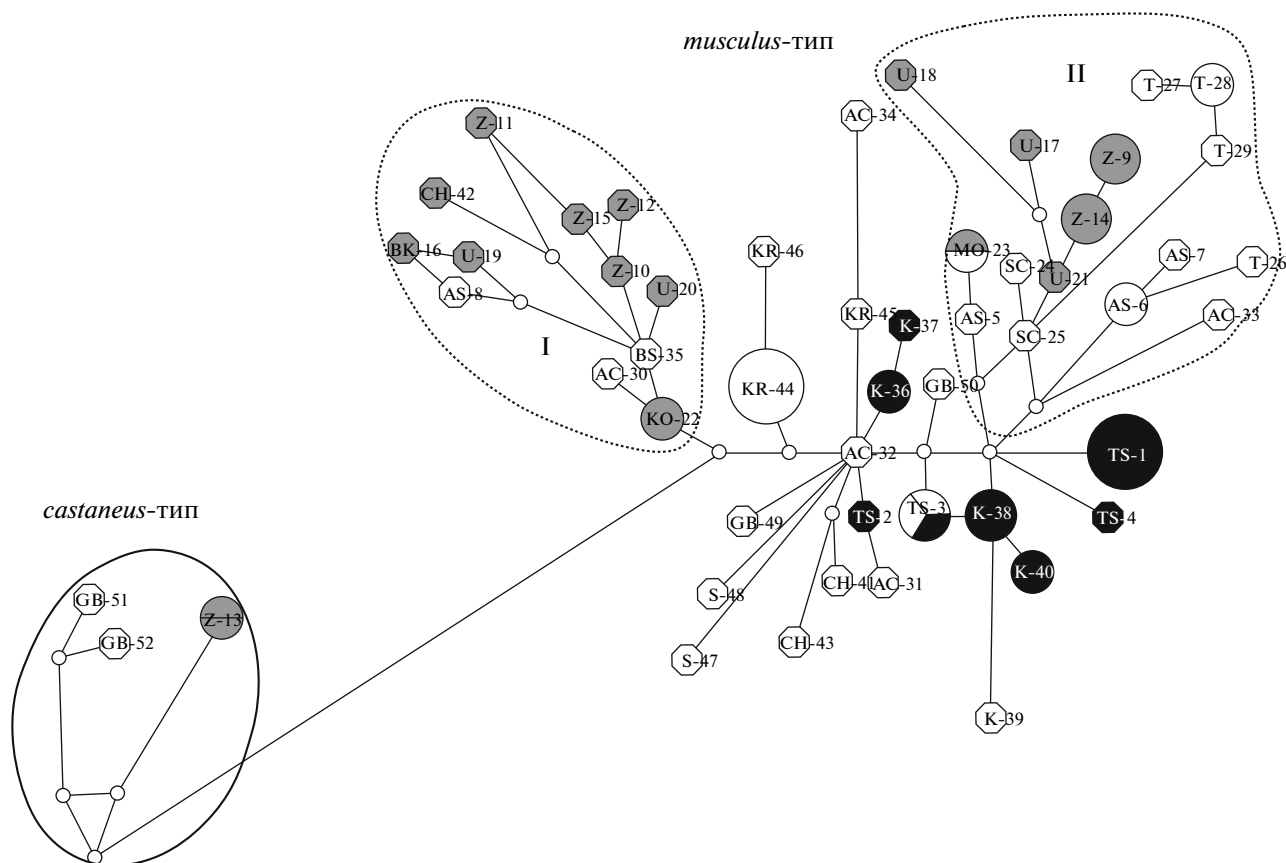


Рис. 3. Филогенетическая сеть гаплотипов мтДНК *Mus musculus*, построенная в программе Network по методу NJ. Размер круга соответствует частоте встречаемости данного гаплотипа в выборке. Серые кружки — аборигенный *M. m. wagneri*, черные кружки — аборигенный *M. m. gansuensis*, белые кружки — синантропные мыши. Маленькие кружки обозначают не выявленные гипотетические гаплотипы. I — первая генеалогическая группа; II — вторая генеалогическая группа.

не отмечалось при обсуждении описанных ранее гибридных зон *M. musculus*.

Данные тестов на селективную нейтральность в популяциях *musculus* ($n = 30$) (Tajima's D : -1.64 , $P > 0.05$, Fu's F_s : -8.02 , R_2 : 0.06), *wagneri* ($n = 24$) (Tajima's D : -0.87 , $P > 0.10$, Fu's F_s : -3.62 , R_2 : 0.12), *gansuensis* ($n = 21$) (Tajima's D : -0.82 , $P > 0.10$, Fu's F_s : -0.83 , R_2 : 0.11) и в общей выборке (Tajima's D : -1.76 , $0.10 > P$, Fu's F_s : -35.45 , R_2 : 0.05) имеют недостоверные отрицательные значения, что указывает на избыток редких мутаций в анализируемых локальностях и согласуется с моделью популяционного роста. Распределение попарных нуклеотидных различий в общей выборке и отдельно в каждом подвиде неодинаково (рис. 4). В двух случаях (выборка *wagneri* и *musculus*) распределение сдвинуто и имеет левосторонний мультимодальный характер, что не соответствует ожидаемому, если принять модель растущей численности популяции. Наибольшее расхождение между ожидаемыми и наблюдаемыми попарными нуклеотидными различиями отмечено в случае казахстанских аборигенных популяций *wagneri*, где обнаружены

ядерные и митохондриальные маркеры синантропной формы *musculus*. Распределение в выборке аборигенных *gansuensis* имеет бимодальный характер и также не совпадает с ожидаемым. Только в случае общей выборки *M. musculus* кривая наблюдаемой частоты парных нуклеотидных различий практически совпадает с ожидаемой кривой. Значительные расхождения между ожидаемым и наблюдаемым характером распределений указывают на высокую гетерогенность исследуемых выборок домашних мышей, что связано, прежде всего, с процессами итродуктивной гибридизации синантропных форм с аборигенными дикоживущими популяциями Средней Азии и юга Сибири.

Таким образом, центрально-азиатская форма *gansuensis* и казахстанская форма *wagneri* из природных биотопов имеют *Hbb^{w1}*-вариант гена гемоглобина, причем частота этого аллеля зависит от удаленности аборигенных популяций от населенных пунктов, где происходит замещение его на рекомбинантный гаплотип *Hbb^p*, характеризующий форму *musculus*. Результаты по второму ин-

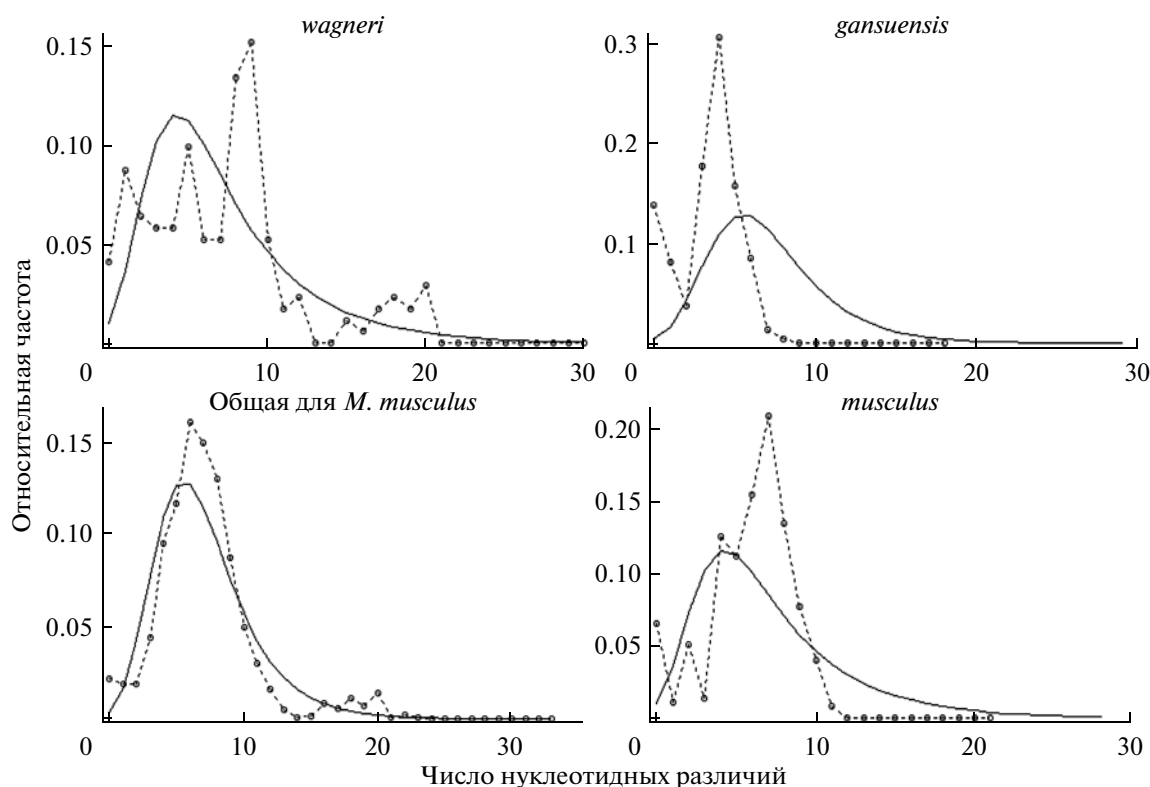


Рис. 4. Распределение попарных нуклеотидных различий между гаплотипами мтДНК в аборигенных и синантропных популяциях *M. musculus*. Непрерывная линия — ожидаемая частота парных различий по модели растущей численности популяции, пунктир с точками — наблюдаемая частота парных различий.

трону гена *Hbb* и контрольному региону мтДНК выявляют смешанную структуру аборигенных популяций Средней Азии, Казахстана и Поволжья, которые обитают вблизи населенных пунктов, вследствие гибридизации типа *musculus* × *castaneus* × *wagneri*, а в южной части Сибири — типа *musculus* × *castaneus* × *gansuensis*. При анализе контрольного региона не выявлено таксон-специфичных гаплотипов для подвидов *wagneri* и *gansuensis* и у особей, отловленных вблизи населенных пунктов, и у особей из природных биотопов, значительно удаленных от них, поскольку все особи, за исключением двух с гаплотипами *castaneus*, обладают митотипами, характерными для подвида *musculus*.

Автор выражает искреннюю благодарность Богданову А.С., Фрисман Л.В., Якименко Л.В., Кораблеву В.П., Павленко М.В., Мальцеву А.Н., предоставившим материал для исследований, Челоминой Г.Н. за помощь в отлове животных, а также Крюкову А.П. за ценные замечания при написании статьи.

Работа получила финансовую поддержку ДВО РАН (проект 12-I-П6-02).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Загороднюк И.В. 1996. Таксономическая ревизия и диагностика грызунов рода *Mus* из Восточной Европы. Сообщение 1. *Vestnik zoologii*. **30**, 28–46.
2. Лавренченко Л.А. 1994. Анализ краниометрических признаков домашних мышей *Mus musculus sensu lato* (Rodentia, Muridae): многомерный подход. *Зоол. журн.* **73**, 169–177.
3. Коробицына К.В., Якименко Л.В. 2004. Роль и место *wagneri*-подобных форм домашней мыши (Rodentia, Muridae) в фауне России и сопредельных стран. *Зоол. журн.* **83**, 1018–1030.
4. Громов И.М., Ербаева М.А. 1995. Млекопитающие фауны России и сопредельных территорий. Зайцеобразные и грызуны. СПб.: Наука.
5. Fortuyn D.A.B. 1931. *Mus musculus* and *Mus wagneri* compared. I. The number of tailrings. *Genetics*. **16**, 160–167.
6. Marshall J. 1998. Identification and scientific names of Eurasian house mice and their European allies subgenus *Mus* (Rodentia, Muridae). Printed at Springfield, Virginia by Kinko's 1826 7040 Old Keene Mill Road Springfield, VA 22150. 20 p.
7. Якименко Л.В., Коробицына К.В., Фрисман Л.В., Мориваки К., Йонекава Х. 2003. Цитогенетика и систематика домашних мышей России и прилежащих стран. В сб.: *Проблемы эволюции*, т. 5. Под ред.

- Крюкова А.П., Якименко Л.В. Владивосток: Даль-наука, с. 62–89.
8. Фрисман Л.В. 1988. Белковый полиморфизм до-мовых мышей: взгляд на систематику и центры расселения. В сб.: *Эволюционные исследования. Ва-вилевские темы*, Владивосток: Изд-во ДВО АН СССР, с. 94–109.
 9. Yonekawa H., Tsuda K., Tsuchiya K., et al. 2003. Ge- netic diversity, geographic distribution and evolutionary relationships of *Mus musculus* subspecies based on poly- morphisms of mitochondrial DNA. В сб.: *Проблемы эволюции*, т. 5. Под ред. А.П. Крюкова, Л.В. Якимен- ко, Владивосток: Дальнаука, с. 90–108.
 10. Спиридонова Л.Н., Коробицына К.В., Якимен- ко Л.В., Богданов А.С. 2008. Генетическая диффе- ренциация подвидов домовой мыши *Mus musculus* и их таксономические взаимоотношения: данные RAPD-PCR анализа. *Генетика*. **44**, 841–849.
 11. Kawashima T., Miyashita N. B. Wang Ch., et al. 1991. A new haplotype of the β -globin gene complex, *Hbb^{w1}*, in Chinese wild mouse. *Jpn. J. Genet.* **66**, 491–500.
 12. Ueda Y., Miyashita N., Imai K., et al. 1999. Nucleotide sequences of the mouse globin beta gene cDNAs in a wild derived new haplotype *Hbb^{w1}*. *Mammal. Genome*. **10**, 879–882.
 13. Kawashima T., Miyashita K., Tsuchiya K., et al. 1995. Geographical distribution of the *Hbb* haplotypes in the *Mus musculus* subspecies in Eastern Asia. *Jpn. J. Genet.* **70**, 17–23.
 14. Фрисман Л.В., Коробицына К.В., Якименко Л.В., Мунтяну А.И., Мориваки К. 2011. Генетическая вариабельность и происхождение домовой мыши территории России и сопредельных стран. *Генети- ка*. **47**, 671–683.
 15. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. 1984. *Молеку- лярное клонирование*. М.: Мир.
 16. Sato J.J., Tsuru Y., Hirai K., et al. 2006. Further evi- dence for recombination between mouse hemoglobin beta b1 and b2 genes based on the nucleotide sequences of intron, UTR and intergenic spacer regions. *Genes Genet. Syst.* **81**, 201–209.
 17. Prager E.M., Sage R.D., Gyllensten U., et al. 1993. Mitochondrial DNA sequence diversity and the coloni- zation of Scandinavia by house mice from East Hol- stein. *Biol. J. Linn. Soc.* **50**, 85–122.
 18. Boneld J.K., Smith K.F., Staden R. 1995. A New DNA sequence assembly program. *Nucl. Acids Res.* **23**, 4992–4999.
 19. Tamura K., Peterson D., Peterson N., et al. 2011. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis us- ing maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony method. *Mol. Biol. Evol.* **28**, 2731–2739.
 20. Librado P., Rozas J. 2009. DnaSP v5: a software for comprehensive analysis of DNA polymorphism data. *Bioinformatics*. **25**, 1451–1452.
 21. Felsenstein J. 1985. Confidence limits on phylogenies: an approach using the bootstrap. *Evolution*. **39**, 783–791.
 22. Bandelt H.-J., Forster P., Röhl A. 1999. Median-joining networks for inferring intraspecific phylogenies. *Mol. Biol. Evol.* **16**, 37–48.
 23. Rogers A.R., Harpending H. 1992. Population growth makes waves in the distribution of pairwise genetic dif- ferences. *Mol. Biol. Evol.* **9**, 552–569.
 24. Котенкова Е.В. 2002. Гибридизация синантропных видов домашних мышей и ее роль в эволюции. *Успе- хи совр. биол.* **122**, 580–593.