

По следам викингов: поиски гена близнецости

Дж.Сент-Клер, М.Д.Голубовский

В мире насчитываются миллионы близнецов, и интерес к ним всегда велик. До последнего времени считалось, что есть два типа близнецов — монозиготные и дизиготные. Первые возникают в начале развития путем случайного деления клеточных производных одной оплодотворенной яйцеклетки (зиготы). Они несут идентичные наборы генов и представляют собой пример естественного генетического клонирования. Вторые происходят из двух разных зигот и различны между собой как братья и сестры. Сравнение монозиготных и дизиготных близнецов более 100 лет служит важным методом для оценки роли генотипа и среды в норме и патологии.

Совсем недавно международная группа исследователей (куда входили врачи-педиатры, специалисты по близнецам и молекулярные генетики) обнаружила третий тип близнецов [1]. Близнецы-химеры (к моменту описания им было три года) несли в своих клетках один материнский набор генов, смесь двух отцовских наборов в разном соотношении и отличались по полу — один имел нормальный мужской фенотип, а другой оказался гермафроптитом.

Интересно, что предсказание о реальности третьего типа близнецов, в том числе и химерных, впервые появилось более 20 лет назад. В статье «Отцы и близнецы» [2] приводились



Джон Сент-Клер, член Генеалогического общества Шотландии (Эдинбург). Автор книг по социальному праву и законодательству Шотландии и статей по генетике близнецости. Основной научный интерес связан с изучением передаваемой по мужской линии склонности к рождению близнецов.

Михаил Давидович Голубовский, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского филиала Института истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова РАН. Занимается проблемами общей генетики и генетики человека, теорией эволюции и историей науки. Автор монографии: «Век генетики: Эволюция идей и понятий» (СПб., 2000). Постоянный автор «Природы».

© Сент-Клер Дж., Голубовский М.Д., 2008

доводы, что в родословных с наследованием зависимой от отца близнецости возможно появление третьего типа близнецов и особей-химер. В 2002–2003 гг. эти положения разработали более детально, на основе новых открытий и данных репродуктивной генетики. Спектр ожидаемых необычных аномальных сценариев оплодотворения и раннего эмбрионального развития значительно расширился [3].

Удивительно, что первым подтвердился самый парадоксальный из предсказанных сценариев — химерные близнецы с одним материнским и смесью отцовских геномов, различающиеся по полу. Доказательства реальности нового типа близнецов, полученные в 2007 г., стали возможными лишь после разработки методов молекулярного маркирования и слежения за судьбой каждой из 23 хромосом генома при передаче их от родителей к детям. Когда Вивьен Сутер (первый автор коллективной статьи о необычных близнецах) готовила работу к печати, она натолкнулась на наше предсказание и написала в электронном письме, что была поражена, «лишилась дара речи». Такое эмоциональное признание в современной науке довольно редко и вдвое ценно для исследователя.

Ну а причем же здесь викинги? Дело в том, что любая концепция не рождается в готовом виде, как Афродита из пены морской. Она имеет свою долгую предысторию и неожиданные боковые ответвления. Именно об этом и пойдет наш рассказ.

Возможность прямого отцовского влияния на близнецостность, высказанную более 20 лет назад, многие авторы напрочь отрицали. Однако цитогенетически это возможно, о чем далее расскажем подробней. Удалось обнаружить и детально описать наследование зависимой от отца близнецости на протяжении более 200 лет в родослов-

ной древнего шотландского рода Сент-Клер. Насколько уникальна такая особенность? Патронимический (т.е. по линии отцов) поиск близнецости расширили, и он увенчался успехом: в Шотландии имеются исключительно сохранные много поколенные генеалогические сведения. Признак «отцы и близнецы» обнаружили еще в одном старинном клане — Брюс. Не имеют ли эти кланы общего предка? Поиски возможного прародителя привели к периоду викингов, к потомству двух известных в истории вождей — первого герцога Нормандии Роллона (860–932) и первого короля Норвегии Харальда Прекрасноволосого (850–933). В исландских сагах мы нашли указания, что оба вождя, привнесшие свои гены в популяцию Шотландии, были братьями и имели в роду близнецов.

Старая загадка и ее цитогенетическое истолкование

Проблема «отцы и близнецы» — одна из старых и до сих пор нерешенных в генетике загадок. Прежде всего уточним, о чем идет речь. Есть так называемые зависимые от пола признаки, не проявляющиеся у одного из полов, но передающиеся потомству, например облысение у мужчин. Проявление признака определяется мужскими половыми гормонами, и потому женщины (а также евнухи) обычно не лысуют. Или еще жирномолочность и удой у коров. Селекция по этим признакам идет по мужской линии: отбираются быки-производители, которые передают своим дочерям гены, влияющие на удой и качество молока. Однако в ситуациях «отцы и близнецы» наблюдается прямое отцовское влияние, когда в браках с определенными мужчинами женщины с повышенной вероятностью рожают близнецов. Как это возможно?

За последние 20 лет в репродуктивной генетике накопилось множество данных о роли отцовских факторов в оплодотворении [2–6]. Оказалось, через спермию передается не только половинный набор хромосом отца, но и особая клеточная структура — центросома, которая оркеструет первые деления зиготы. Центросома яйцеклетки при этом молчит. Сам процесс оплодотворения основан на тонком молекулярном диалоге между мужским и женским пронуклеусами (двумя гаплоидными ядрами) до момента объединения их хромосом. Здесь важны и строго определенная структура молекулярных сигналов, и доза генов, и время их действия, и зависимая от пола регуляция их активности (импринтинг).

При образовании гамет число хромосом уменьшается вдвое за счет мейоза, при котором на один акт репликации хромосом приходятся два последовательных деления клетки. В итоге образуются гаметы с одиночным, или гаплоидным, набором хромосом, 1n. Таковы спермии — мужские половые клетки. Однако у овулирующей яйцеклетки мейоз растянут как минимум на 15 лет: одна оплодотворенная яйцеклетка связывает по существу три поколения не только генетически, но и физически. Женские первичные зародышевые клетки образуются и вступают в мейоз уже на ранней стадии беременности в утробе у бабушки, затем их деление блокируется, потенциальные яйцеклетки созревают в теле будущих матерей 14 и более лет до момента овуляции, когда снимается первый блок мейоза. Женский мейоз заканчивается лишь с началом оплодотворения. Именно эта особенность (о которой нередко забывают даже биологи) позволяет понять, как возникают и наследуются многие аномалии оплодотворения и развития.

Роль отцовского фактора велика в появлении триплоидии

(тройной набор хромосом — $3n$), одной из самых частых репродуктивных аномалий. Эмбрионы $3n$ имеют сильные отклонения в развитии и, как правило, абортируются — с ними связано около 15% спонтанных абортов. Откуда же лишний набор — от мамы или папы? К 2000 г. с помощью молекулярных методов установили, что в 75% случаев лишний набор хромосом — от отца [4, 5]. Это значит, что в яйцеклетку проникают не один, как в норме, а два спермия. Более того, лишний мужской геном вызывает в яйцеклетке общую дестабилизацию функции, начинаются разные сбои в поведении хромосом и клеточных делениях [6].

При двуспермии помимо образования зигот $3n$ возможны еще два аномальных исхода (рис.1). Во-первых, это слияние двух мужских пронуклеусов и утрата женского ядра (причины этого совершенно неизвестны), приводящие к неприятной аномалии беременности — «пузырному заносу»*. Во-вторых, — двойное оплодотворение (т.е. участие каждого из спермии в оплодотворении дочерних гаплоидных клеток яйцеклетки), при котором ожидаются либо химеры, либо близнецы третьего типа, сходные с дизиготными (рис.2).

Помимо диспермии возможны мутации, вызывающие преждевременное деление мужского гаплоидного пронуклеуса. Такие

* При пузырном заносе (в англоязычной литературе употребляется термин «моль» — hydatidiform mole) образуется нечто похожее на виноградную кисть, эмбриона нет вовсе или он абортивен. Различают частичные моли (триплоидные, два мужских и один женский геном) и диплоидные андрогенные (только два разных отцовских набора либо один удвоенный набор, гомозиготы $2n$). Моли возникают примерно в 0,5—1% беременностей (частота их с возрастом матери растет) и обычно абортируются в первый месяц беременности, но вначале плохо распознаемы. Отдельные разрастания из ворсинок хориона, оболочки эмбриона, могут занестись по кровотоку в разные органы беременной женщины и угрожать ее здоровью.

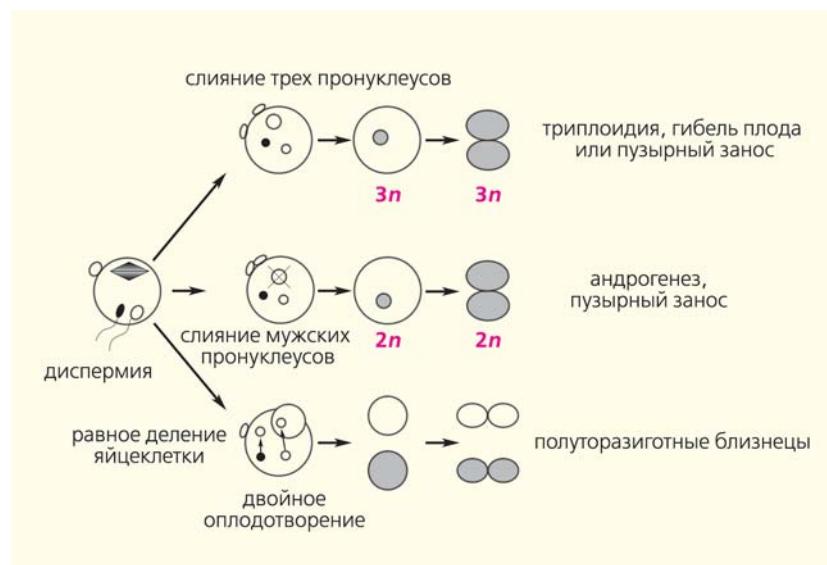


Рис.1. Три сценария диспермного оплодотворения: вверху — слияние трех пронуклеусов, в середине — слияние мужских пронуклеусов, внизу — двойное оплодотворение.

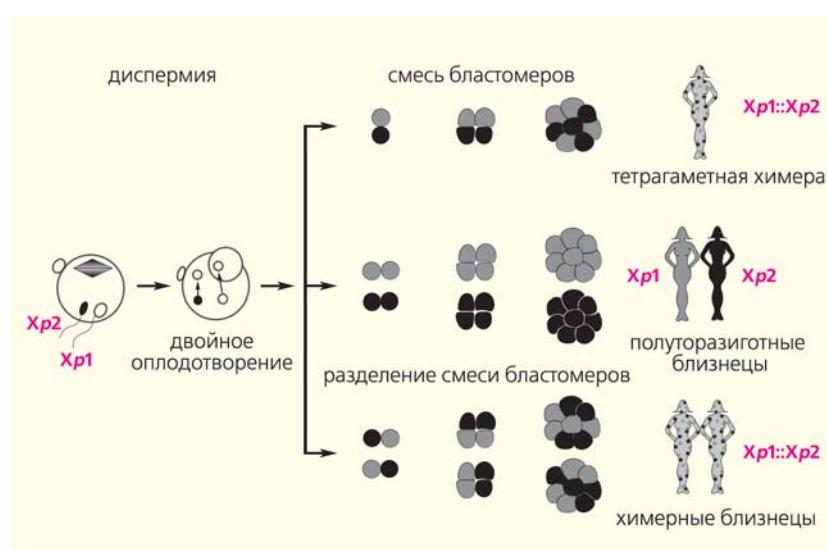


Рис.2. Близнецы и химеры при диспермии. Возможны варианты двойного оплодотворения, когда в яйцеклетку проникают два спермии и оплодотворяют две ее дочерние клетки. Спермии, несущие Х-хромосому и разные наборы отцовских генов, обозначены как $Xp1$ и $Xp2$. Вверху — тетрагаметная химера со смесью клеток, имеющих отцовские наборы $p1$ или $p2$. Материнские наборы отличаются в меньшей степени, в основном по тем участкам хромосом и локусам, которые претерпели перекрест в первом делении мейоза яйцеклетки еще в утробе у бабушки. В середине — полуторазиготные или полуидентичные близнецы. Имеют разные отцовские наборы и частично отличные материнские; могут быть одно- или разнополые и неотличимые от дизиготных. Внизу — химерные близнецы. Если один спермий несет Х-, а другой — Y-хромосому, то химерные близнецы будут нести смесь клеток XX::XY, и пол каждого из них будет зависеть от доли клеток с Y-хромосомой; в этом случае возможны сбои половой дифференцировки, гермафродитизм и стерильность; такие близнецы были найдены в 2007 г.

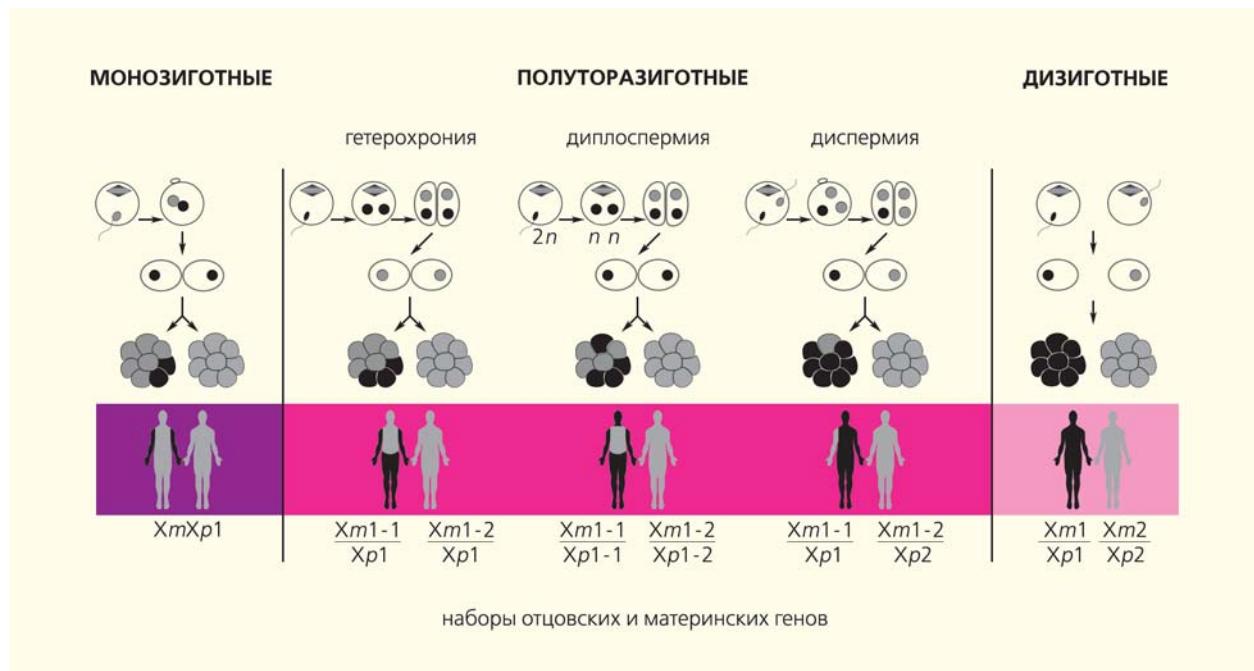


Рис.3. Три типа близнецов. Показаны разные варианты близнецов третьего типа, которые могут возникать при зависимых от отца нарушениях в поведении гамет и при двойном оплодотворении. Указаны генетический статус близнецов и условная степень фенотипического различия между ними. Материнские наборы отличаются лишь частично и обозначены соответственно *m1-1* и *m1-2*. При гетерохронии отцовские наборы идентичны, при диплоспермии различны, при диспермии — промежуточны.

отклонения, хорошо известные в теории развития, называют *гетерохронией*. При слиянии двух идентичных мужских ядер формируются $2n$ -клетки с двумя мужскими геномами, дающие гомозиготного моля. Другая ошибка — участие в оплодотворении диплоидных $2n$ -спермии. Они могут возникать при отклонениях и мутациях мужского мейоза, задерживающих второе деление (такая задержка в норме происходит у женщин). Все три зависящие от отца репродуктивные сбои способны привести также к образованию близнецов, промежуточных между монозиготными и дизиготными (рис.3).

На практике без специального цитогенетического анализа трудно установить разницу между обычными биовулярными дизиготными близнецами и появившимися от оплодотворения одной яйцеклетки двумя спермиями. С другой стороны, обычные монозиготные близнецы очень похожи на возникаю-

щих при участии в оплодотворении двух идентичных мужских пронуклеусов.

Таким образом, прямое влияние генотипа отца на близнецowość может иметь разную цитогенетическую основу. При этом рождение близнецов — лишь один из удачных исходов ошибок оплодотворения. Внешне это может проявляться таким образом. Будучи в браке, женщина ряд лет страдает от бесплодия (или спонтанных абортов), и вдруг рождаются близнецы. Нечто похожее описано в первой главе Библии, когда у Исаака и Рахили после 20 лет бесплодного брака родились дизиготные близнецы Исаак и Иаков.

Родословные из Шотландии с зависимостью от отца близнецостью

Первый шаг в анализе проблемы «отцы и близнецы» состоит в том, чтобы найти семьи

с отцовской передачей склонности к рождению близнецов и проследить, как она наследуется. В Шотландии нам удалось обнаружить родословные, где этот признак передавался в ряду поколений. Оказалось, что в родословной рода Сент-Клер, которая охватывает около 50 тыс. потомков, зависимая от отца близнецость наследовалась с 1800 г. Использовали патронимический принцип поиска — изучение потомства мужских носителей данной фамилии. В двух патронимических ветвях генеалогического дерева Сент-Клер на протяжении девяти поколений родилось 11 пар близнецов.

Отметим два побудительных мотива для изучения рода Сент-Клер. Во-первых, здесь в ряду поколений близнецость явно наследовалась по мужской линии. Джон Сент-Клер (первый автор статьи) имеет брата-близнеца и двух сыновей-близнецов (рис.4). Во-вторых, неполная

фенотипическая идентичность Джона и его брата-близнеца Дэвида привела к их начальной ошибочной идентификации как дигиготных близнецов, что имело весьма драматические последствия*.

Зависимая от отца близнецостоность проявлялась еще в трех родословных с патронимией Сент-Клер. Связаны ли они общностью происхождения? Ведь в истории обычны случаи, когда одни и те же или сходные фамилии присваивались вне зависимости от родства, по чисто социальным причинам. К примеру, фамилия поэта Брюсова происходит от крепостных шотландца графа Якова Брюса, знаменившего сподвижника Петра I. В Институте Пастера (Париж) провели выборочный тест по маркерам Y-хромосомы, который показал, что члены трех ветвей Сент-Клер имеют сходные молекулярные варианты (гаплотипы). Однако это само по себе не служит убедительным доводом родства, ибо Y-хромосомы с аналогичными гаплотипами довольно распространены в Северной Европе.

Следующий шаг состоял в исследовании близнецости в разных патронимиях. В архивах генеалогического общества Эдинбурга изучили по нисходя-

* В 16 лет Джон отравился грибами и для спасения жизни нуждался в трансплантации почки. Донором послужил его брат Дэвид. После этой операции требуется постоянный прием иммунодепрессантов, чтобы предотвратить отторжение донорской ткани. Лишь у монозиготных близнецов пересадки тканей неопасны. А поскольку врачи определили братьев как дигиготных близнецов, Джон 15 лет принимал дорогие лекарства. Этот случай попал в поле зрения специалиста по генетике близнецов Дж. Мачина, который специально изучал причины фено- и генотипического несходства монозиготных близнецов. Выборочное сопоставление фрагментов ДНК двух братьев показало их идентичность. На этом основании заключили, что близнецы Сент-Клер монозиготны, а прием дорогостоящих иммунодепрессантов признали неоправданным и отменили. Ошибка в диагнозе стоила более 20 тыс. долл.

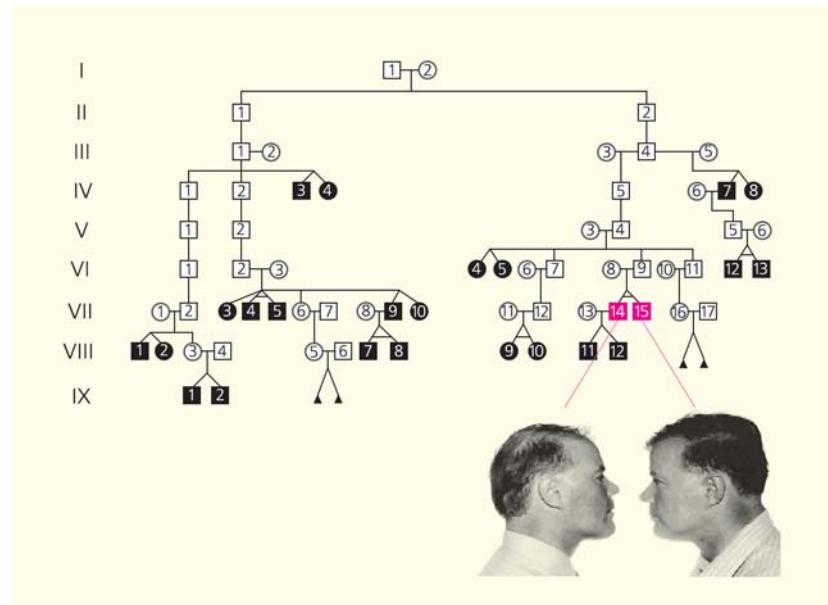


Рис.4. Отцовское наследование близнецости в роде Сент-Клер. Внизу два брата-близнеца Джон и Дэвид Сент-Клер. Мужчины обозначены квадратами, женщины — кружками, треугольниками — абортированные или мертворожденные, когда пол неизвестен. Линии брака горизонтальны, вертикальные линии указывают потомство. Близнецы зачернены, при этом монозиготные указаны дополнительной линией посередине. Номера обозначают каждого члена родословной в определенном поколении.

щей и восходящей линиях шесть других генеалогических древ. Ни в одном из этих родов не нашлось более четырех случаев рождения близнецов, что при средней численности изученных потомков (около 10 тыс.) соответствует обычно уровню близнецости.

Однако новый тур поисков оказался более интересным. Решили изучить все демографические данные, собранные в «Книге пэров» («Peerage»), выпущенной в 1826 г. В этой книге, посвященной истории и демографии старинных аристократических родов Шотландии и Англии, собраны данные о сотнях родов, причем в ряде случаев сведения уходят в Средние века. Мы обратили внимание на генеалогический род Брюс, где также отмечалась повышенная частота рождения близнецов с явным отцовским наследованием.

По данным церковных приходов и гражданских брачных актов детально описали родо-

словное древо клана Брюс за 200 лет, с 1800 по 2004 г. Для анализа выбрали приходы графства Абердин (северо-восточное побережье Шотландии), где сосредоточены разные ветви потомков клана. Найденное превзошло все ожидания. В поселениях и рыбакских поселках, разбросанных по побережью, частота близнецов оказалась наивысшей, причем все линии родословного древа восходят к одному прародителю! Так, в приходе Лонмэй в одной семье на протяжении семи поколений зарегистрировано 13 близнецовых рождений.

В патронимиях Сент-Клер и Брюс наблюдается не только увеличение частоты рождения близнецов, но и превышение доли монозиготных над обычным уровнем (в среднем он составляет три-четыре на 1000 родов). Однако общая частота рождения близнецов в разных этносах и популяциях может существенно меняться, в основ-

Таблица

**Частота и зиготность близнецов на 1000 родов
(выборка данных середины XX в.)**

	Монозиготные	Дизиготные	Всего
Норвегия	3.8	8.3	12.1
Италия	3.7	8.6	12.3
Дания	3.8	10.2	14.0
Австралия	3.8	7.7	11.5
США (белые)	3.8	6.1	9.9
США (негры)	3.8	10.1	14.0
Япония	3.8	2.7	6.5
Ибадан (Нигерия)	5.0	39.9	44.9

(В кн.: Levitan M., Montagu A.// Textbook of human genetics. Oford, 1971. Гл.14)

ном за счет вариации доли дизиготных (табл.). Очевидны относительное постоянство частоты появления монозиготных близнецов и сильно варьирующая частота рождения дизиготных (Япония и Нигерия). Отклонение от видового уровня в частоте рождения монозиготных близнецов указывает на действие определенных генов.

В 1902 г. генетик-математик В. Вайнберг резонно предположил, что если в среднем вероятность возникновения и дородовая смертность разнополых и однополых дизиготных близнецов равны, тогда их общее число в популяции будет равно удвоенной доле разнополых. И, соответственно, число монозиготных равно общему числу близнецов в популяции минус удвоенное число разнополых. В европейских популяциях среди всех близнецов доля монозиготных в среднем составляет около 30%.

В Шотландии с 1856 по 1961 г. частота многоплодных родов составила 1:81.6, или 12.2 на 1000 родов (общее число родов 12 млн), а частота рождения монозиготных, рассчитанная по правилу Вайнберга, — 1:337. В то же время в патронимиях Сент-Клер и Брюс эти величины были соответственно 1:68 (28.210 на 1000 родов) и 1:73.7 (21.370 на 1000 родов), и на свет появилось на 64 пары монозиготных близнецов больше, чем ожидалось. В приходе Лонмэй

из 13 пар близнецов 12 однополые, в приходах Кримонд и Кричен по пять из шести пар близнецов однополые, и в приходе Бэнхольм все пять пар однополые. Если сюда добавить данные прихода Оутлоу, то в поселениях вокруг Абердина на 40 близнецовых пар родилось только шесть разнополых. Соответственно, ожидаемое число пар монозиготных будет 28 (40—12), что более чем в два раз выше, чем для всей Шотландии.

Таким образом, в патронимиях Сент-Клер и Брюс рождаются и дизиготные, и монозиготные близнецы, однако доля последних в два раза выше ожидаемой. Исходя из этих популяционно-генеалогических данных, можно заключить о действии фактора предрасположенности к близнецостости. Его ожидаемый эффект на аномальную работу мужских гамет должен быть двойной: с одной стороны, увеличение частоты диспермии или частоты проникновения в яйцеклетку двух спермии, с другой — повышенная частота преждевременного деления отдельных мужских пронуклеусов. Иными словами, гипотетический отцовский ген действует на свои спермии так, что в яйцеклетку они чаще проникают по двое. Если же проник один спермий, то ему невтерпеж делиться, и возникают два совершенно сходных пронуклеуса, способных вовлечься в двойное оп-

лодотворение и обеспечивающих появление третьего типа близнецов. Первый сценарий приводит к близнецам, близким по генотипу к дизиготным (однополым или разнополым); второй — к повышению частоты лишь однополых полуидентичных близнецов, трудно отличимых на практике от монозиготных.

Обсуждаются и другие факторы, которые, передаваясь с мужским геном и действуя уже после оплодотворения, способны повышать возникновение монозиготных близнецов за счет «расщепления зиготы» на ранних этапах эмбрионального развития (пониженный уровень кальция, задержка отпадения прозрачной оболочки яйцеклетки, мутации в белках, контролирующих клеточные контакты или оси симметрии).

Далее прояснить ситуацию должна молекулярная цитогенетика. Сначала необходимо сопоставить молекулярный профиль пар однополых сходных по фенотипу и предположительно монозиготных близнецов, а также профиль молекулярных маркеров их родителей. Затем следует изучать профиль братьев и сестер этих близнецов в поисках ожидаемого химеризма. Причем исследовать надо разные ткани, ибо анализ генома клеток крови оказался здесь наименее надежен. В общем, необходимо всестороннее молекулярно-генетическое исследование, такое же, как в случае обнаруженных в 2007 г. полуинидентичных химерных близнецов. Работа достаточно кропотливая, и пока, к сожалению, никто из молекулярных генетиков вплотную к ней не занялся, хотя материал уже давно «лежит на блюдечке». Тогда мы решили совершить путешествие в прошлое и выяснить, а нет ли у двух древних родов Сент-Клер и Брюс общего предка, наследившего их редким геном близнецостости. Поиск «отца-основателя» привел нас в эпоху викингов.

Экспансия викингов в Средние века

Для авторов «Англо-Саксонской хроники»* неожиданное появление в 793 г. викингов на Святом острове в королевстве Нортумбрия на северо-востоке Англии было подобно Апокалипсису: «В этом году в земле Нортумбрии случились ужасные предзнаменования, посевшие страх среди жителей: в воздухе сверкали огромные молнии, а по небесам в вихрях огня проносились огнедышащие драконы. Вслед за этими ужасными знаками страну постиг большой голод. А затем, на шестой день после январских ид, произошло кровавое нашествие язычников, опустошивших церковь Бога на Святом острове и учинивших грабежи и резню».

С описания этого события историки обычно начинают анализ эпохи викингов [7–9]. Монахи бенедиктинского монастыря Линдисфарн более 150 лет до появления викингов жили мирно и уединенно. Поэтому при виде приближающихся необычных кораблей с красными полосатыми четырехугольными парусами они не испытывали волнения. Но вот на берег сошли воины в кольчугах и в шлемах, с боевыми топорами в руках (рис.5). Просьбы о пощаде и мольбы не возымели действия: монастырь разграбили, разрушили и сожгли, многих монахов убили, других захватили в плен и увезли. Линдисфарн, бывший в течение 150 лет важным очагом духовной жизни на северо-востоке Англии, перестал существовать (рис.6).

Нашествие 793 г. — условная дата 250-летнего периода экспансии викингов, изменившее

* Англо-Саксонскую хронику (Anglo-Saxon Chronicle) составили по приказу короля Альфреда Великолепного в 890 г. Затем она дополнялась неизвестными летописцами вплоть до XII в. Язык оригинала — англо-саксонский (староанглийский). В 1823 г. хронику перевели на английский. Записи ведутся последовательно по годам (сайт Online Medieval and Classical Library <http://omacl.org>).

политическую карту Европы. В IX—XI в. викинги не знали равных в мореходстве. На своих кораблях они первые стали совершать регулярные рейды вокруг Европы и первыми посетили четыре части света. К XI в. викинги (норманы, как называли их французы, или варяги на Руси) стали герцогами Нормандии, королями Англии, князьями в Новгороде и Киеве, вождями императорских стражников в Византии (рис.7). По определению известного историка А.Я.Гуревича, викинг — это «тират и воин, искальтель добычи и славы, которую могли доставить ему военные подвиги, но это и колонист, переходивший в благоприятных условиях к мирному труду, и мореплаватель, занятый торговлей и поисками неведомых островов» [7].

Расселяясь на захваченных землях, воины брали в жены местных женщин и вносили свои скандинавские гены в генофондaborигенных англо-саксонских (кельтских) популяций. И даже теперь, спустя более 1000 лет, несмотря на неизбежные миграции и отбор, следы викингов достаточно четко прослеживаются по маркерам ДНК в Y-хромосоме, которая переходит неизменной от отца к сыну. Недавнее комплексное историко-генетическое исследование показало, что в генофонде населения Шет-

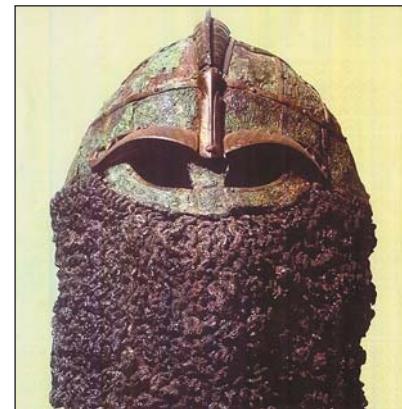


Рис.5. Шлем викинга.

ландских островов скандинавских генов около 44%, Оркнейских — более 30%, среди населения северо-западного побережья Шотландии — около 15% [10].

Роль викингов в миграции генов хорошо показана на примере геногеографии обнаруженной в 1975 г. точечной мутации Cys282Tug (замена в белке аминокислоты цистеина на тирозин) в гене HFE (хромосома 6p), приводящей к гемохроматозу. У гомозиготных (и в меньшей степени гетерозиготных) носителей этой мутации высокий уровень железа в крови связан с повышенной пищевой абсорбией в клетках кишечника. Такое отклонение метаболизма может быть адаптивно в случае нехватки ионов железа в пище

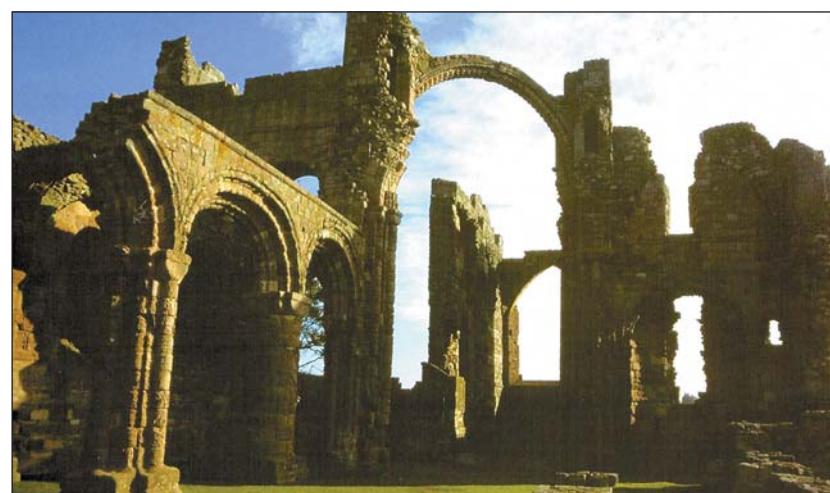


Рис.6. Развалины монастыря Линдисфарн, разрушенного викингами в 793 г.



Рис.7. Маршруты походов викингов, начавшихся с разорения монастыря Линдисфарн. Показаны Оркнейские и Шетландские о-ва на севере Шотландии.

или при беременности у женщин, у мужчин при ранениях и кровопотерях, а также при инсулин-зависимом диабете. Мутация распространена в основном в Северной Европе и, видимо, возникла единожды около 4 тыс. лет назад [11]. Сначала она распространилась кельтами, а затем викингами в Северной Европе. В Шотландии, Англии и Ирландии частота гомозигот составляет 7–9%. Значит, согласно формуле Харди–Вайнберга, каждый третий житель этих стран несет мутацию гетерохроматоза в гетерозиготном состоянии.

Исландия, известная римлянам как «Ultima Thule» (античное название мифического острова,

северной оконечности Земли), находясь на расстоянии шести дней плавания от севера Шотландии, стала первой большой колонией викингов. Ее основал Ингольфур Арнасон, в 824 г. приплывший туда со своей семьей и поселенцами. «Книга поселений» XII в. дает детальное описание первых поселенцев Исландии. На западе появились и другие колонии викингов — на Оркнейских и Шетландских о-вах, в Шотландии, Ирландии и Нормандии. Изучение Y-хромосомы у современной популяции Исландии и других островов Северной Атлантики подтверждает сведения саг о скандинавском происхождении поселенцев и вместе с тем обнару-

живает значительную долю аборигенов Ирландии. Подобный же характер поселений выявлен в Нормандии, особенно в районах п-ова Шербург, где концентрация норвежских имён наибольшая.

Изучение потомков ранних поселенцев Исландии вызывает особый интерес. Их популяция относительно мала (сегодня около 275 тыс., но еще недавно — менее 50 тыс. человек). Существует весьма подробная семейная хронология: сведения о более 80% исландцев, когда-либо заселявших остров, занесены в компьютерную базу данных. Она служит уникальным ресурсом для изучения генетики заболеваний. Но что, возможно,

выпало из поля зрения исследователей — это исключительная ценность исландских саг как источника сходного изучения дисперсии викингов за пределами Исландии.

Скандинавы, жившие племенными союзами, «очень заботились о своих родословных, передавали из поколения в поколения родовые предания, охотно слушали рассказы о прошлом» [7]. Устной передаче знаний и родовых традиций способствовала особая поэтическая форма — песни скальдов, искусственных сказителей. Сложился кульп поэзии, причем любили ее все, многие проявляли склонность к стихосложению, «поэзия была одним из нормальных, общепринятых способов выражения чувств и передачи сведений» [7]. Даже дипломатические отчеты, соображения об экономике и политике облекались в поэтическую форму. Викинг Эгиль, бывший в X в. при норвежском короле Магнусе Добром, попав в плен своему противнику, Эрику Кровавой Секире, сумел спасти жизнь лишь при помощи хвалебной песни в честь своего врага.

Генеалогические корни родов Сент-Клер и Брюс

Свидетельства родства патронимий Сент-Клер и Брюс основаны на достаточно точных королевских хрониках и сагах. Мы пользуемся здесь одним из значений термина «патронимия» как группы семей, которая ведет свое генеалогическое происхождение от общего мужского предка. Патронимии Сент-Клер и Брюс — одни из самых древних в Европе. Их генеалогические линии, не прерываясь, восходят к историческим фигурам эпохи викингов, чьи деяния описаны в исландских сагах. В эпоху викингов генеалогии очень ценились, и сведения о них передавались изустно от поколения в поколение сотни лет, пока не были за-

писаны в XII в. В этом огромная заслуга исландского историка, поэта и политического деятеля Снорри Стурлсона (1179—1241), автора записей многих саг и эпоса «Старшая Эdda» (см. тексты саг на сайте www.norse.ulver.com).

Несмотря на поэтическую форму и мифологический флер, в которые облекались описания скандинавских саг, в своей основе они содержат реальные события: обычаи, деяния конунгов (вождей викингов) и ярлов (правителей областей). Для историко-генетических изысканий саги интересны детальными генеалогическими данными. Для нас ценным источником служит Оркнейская сага, записанная в Исландии предположительно в XII в. и охватывающая более ранний период. Она основана на устных и письменных традициях, в ней рассказана история местных конунгов и ярлов.

Гряду Оркнейских островов, расположенную на самом севере Шотландии, викинги заселили одной из первых. Она служила им отправной базой регулярных нашествий в Европу. Пиратские рейды совершались и на земли родной Норвегии. Этой неконтролируемой «запорожской сечи» викингов на Оркнеях положил конец первый король Норвегии Харальд Прекрасноволосый, подчинив Оркнейские острова и расположенные к северу от них Шетландские. Король отдал Оркней во владение ярлу области Мор Рогнвальду, а тот передал управление ими своему брату Сигурду. Под началом ярла Рогнвальда и его потомков вскоре оказался весь север и северо-запад Шотландии. Затем Оркнейские острова более 600 лет относились к Норвегии.

Согласно генеалогическим данным, шотландский род Сент-Клер ведет начало от Роллона, первого герцога Нормандии и прадядки Вильгельма Завоевателя [12]. Роллон, или Гонгу (в Норвегии он известен как

Рольф), был сыном Рогнвальда, ярла области Мор в Норвегии:

*«Ярл Рогнвальд женился на Ринхильде, дочери Рольфа Носа, и их сын Рольф завоевал Нормандию. Этот Рольф был так громаден, что никакая лошадь не могла выдержать его, поэтому ему и дали имя Гонгу Рольф (Рольф Пешеход). Ярлы Руана и короли Англии — его потомки»**.

Сага о Харальде Харфагере, записанная Стурлсоном, также упоминает об этом событии и рассказывает о родословной Роллона (860—932) в погребальной песне скальдов, которую поет его мать, когда он был изгнан за грабежи первым королем Норвегии Харальдом Прекрасноволосым (850—933). У короля было несколько жен, много наложниц и многочисленное потомство, из которых известны 21 сын и три дочери. Множество викингов способствовало распространению их генов.

После нескольких лет пиратства, Роллон в 886 г. высадился на северо-западе Франции, в Нормандии, где вскоре насовсем обосновался. В 889 г. он поселился в области нижнего течения Сены, совершая опустошительные набеги на прилегающие области вплоть до Парижа. Король Франции Карл Простоватый пошел на компромисс и в 912 г. подписал с Роллоном договор в городке Сент-Клер-на-Эпте (недалеко от Руана). Он отдал ему в жены свою дочь Жизель, уступил провинции Руан, Кан, Эр на условиях принятия Роллоном христианства и присяги вассальной верности королю. При крещении Роллон получил титул «герцог Нормандии Роберт I» с главным городом Нор-

* Здесь просто невозможно не вспомнить поразительное совпадение этого портрета с описанием Чарльзом Дарвином своего отца Роберта Дарвина: «Его рост был 6 футов и 2 дюйма (около 187 см), он был широкоплеч и очень плотный — самый большой человек, которого я когда-либо видел. При последнем взвешивании его вес был равен 152 кг, и с тех пор он сильно прибавил в весе».



Рис.8. Статуя Роллон в Руанском соборе (Франция).

мандии Руаном. В Руанском соборе до сих пор стоит памятник Роллону (рис.8).

К удивлению, бывший пират и разбойник оказался разумным правителем, приучая норманнов к оседлой жизни и правосудию. В конце концов он сам и его потомки стали говорить по-французски и вскоре достаточно официально назывались французами, беря в жены местных невест. Роллон — прямой прародитель нормандского покорителя Англии Вильгельма Завоевателя (1027—1087), от которого идет и современная династия Великобритании. В 1053 г. Вильгельм женился на Матильде Фландрской. От этого брака родилось четверо сыновей и шесть дочерей. Однако нормандская династия Вильгельма Завоевателя по мужской линии кончилась на его сыне, герцоге Нормандии и короле Англии Генрихе I (1068—1135). Генрих был отцом дизиготных близнецов, принца Вильяма и Матильды. Но Вильям Ателинг утонул вместе с нормандской знатью во время кораблекрушения, и королевская линия продолжилась через Генриха II, сына Матильды, основателя династии Плантагенетов (1154—1399).

Прадеды клана Брюс прибыли в Англию с Вильгель-

мом Завоевателем. В XII в. шотландский король Давид I гарантировал Роберту Брюсу земли в Аннандейле (Шотландия) в обмен на посылку ему 10 рыцарей на службу (эта хартия дарования еще существует). Роберт Брюс (1274—1329), король скотов, был седьмым лордом Аннандейла и правил Шотландией с 1306 по 1329 г. В битве при Бэннокберне в 1314 г. войска под его началом разгромили английскую армию короля Эдуарда II, обеспечив независимость Шотландии*. Подобно кратковременной династии прямых потомков Вильгельма Завоевателя, династия Роберта Брюса также кончилась рождением близнецов! Первый из близнецов Джон умер при рождении, а второй близнец, будущий король Давид II, был бесплодным. На этом династия Брюсов закончилась [13].

Нет сомнений, что имя Брюс нормежского происхождения. Оно пишется по разному древними авторами — *Broiss, Bross, Brus, Bruys, Brwiss, Broyss, Brwss, Bruce*. Род Брюс ведет свою генеалогию из Нормандии, от двух сыновей ярла Рогнвальда Бруссасона (умер в 1046 г.), правителя Оркнейских островов, который состоял в свите короля Норвегии Магнуса и несколько лет был на службе короля Ярослава в Новгороде. Отец Рогнвальда Бруссасона был ярлом Оркнейских островов и, согласно Оркнейской саге, потомком по мужской линии от Рогнвальда (ярла области Мор в Норвегии) через линию Турф-Эйнара, четвертого ярла Оркнейских островов, который вместе со своим полубратом имел общего отца Роллона, прародителя патронимии Сент-Клер [14].

Нет сомнения, что Брюсы появляются на нормандской сцене после убийства Рогнвальда Бруссасона, совершенного

двумя сыновьями Харальда Прекрасноволосого. После этого события клан Брюс занимает влиятельную позицию при нормандском дворе. Их базой становится п-ов Шербург к северо-западу от Нормандии. В будущем предстоит сравнить профили гаплотипов Y-хромосомы близнецовых семей в родах Сент-Клер и Брюс и проверить нашу гипотезу, что две генеалогические линии с признаком зависимости от отца близнецовоности в ряду поколений имели общего предка, а именно Рогнвальда, ярла провинции Мор в Норвегии.

Близнецы в нормежских королевских семьях в IX веке

Устные традиции скальдов и ранние письменные источники едини в том, что в IX в. в племенных союзах Норвегии многочисленство и близкородственные браки довольно распространены. «*Король Харальд Прекрасноволосый выдал своих дочерей замуж внутри страны за ярлов, от которых многие великие семьи произошли*» (Сага об Инглингах. Гл.45). Мы находим сведения о близнецах в королевских семьях Норвегии, включая семью короля Харальда Прекрасноволосого — брата Рогнвальда или его тесного родича. «*От королевы Асы Харальд Прекрасноволосый имел четырех сыновей. Старший был Гузорм. Хальфдан Черный и Хальфдан Белый были близнецами. Зигфред был четвертым. Все они в почете родились в Тронхейме*» (Сага о Харальде Харфрагере).

Хальфдан Черный и Хальфдан Белый — несомненно дизиготные близнецы, на что указывают их клички. Но наиболее известные близнецы — Геримундр и Хамундр, упомянутые в Саге Стурлунга, по всей вероятности, были монозиготными. У этих безобразных и необычайно крупных мальчиков кожа была темной, какую доселе сре-

* Это победа лежит в основе шотландской национальной поэмы «Брюс», написанной в XIV в. современником этих событий Дж.Барбуром из Абердина. Брюс основал кратковременную нормандскую династию.



Рис.9. Деталь знаменитого gobелена Байо, иллюстрирующая поход Вильгельма Завоевателя в Англию (1066).

ди викингов не видели, поэтому их прозвали «хельджарскины»*.

Упомянем и другое свидетельство о близнецах эпохи викингов. Среди потомков брака русского князя Ярослава Мудрого с княгиней Ингинерд (дочь шведского конунга Олафа Эйрикссона) была дочь Елизавета. В исландских сагах она носит имя Эллисив или Элисабет. Саги подробно описывают романтическую историю ее брака с Харальдом Жестоким, норвежским королем в 1046–1066 гг. Норвежский конунг Харальд Сигурдарсон (1015–1066), получивший прозвище Хардрада (или Харальд Жестокий), был сводным братом норвежского короля Олафа Харальдссона, захватившего власть в Норвегии в 1016 г. (затем он принял крещение при Нормандском дворе

и приобрел титул Олаф Святой). В 1028 г., потерпев поражение в борьбе с норвежскими наместниками датского короля Кнуда, Олаф бежал на Русь к боковой династии викингов — великому князю Ярославу Мудрому. Вместе с ним в Киеве оказался и Харальд, влюбившийся в дочь Ярослава Елизавету. Дальнейшие события красочно описаны в балладах А.К.Толстого «Песнь о Гаральде и Ярославне» и «Три побоища». Влюбившись в дочь Ярослава Елизавету, Харальд сложил о ее красоте серию песен и возжелал взять в жены. Но будучи беженцем и получив отказ, гордый Харальд, «любви не стяжав, уехал безвестный и бедный» Он отправляется в поход через Днепр в Средиземноморье, туда, «где арабы с норманнами бой ведут на земле и на море» и возвращается с богатой добычей:

*Я город Мессину в разор разорил,
Разграбил поморье Царьграда,
Лады жемчугом по края нагрузил,
А тканей и мерить не надо!*

Харальд был около 10 лет на службе у византийского императора. Вернувшись с богатством и славою в Киев, он сразу получил согласие Ярослава Мудрого на брак с Елизаветой и увез

ее в Норвегию. Там у королевы родились, согласно недавнему заключению историков, дочери-близнецы Мария и Ингигерд. Харальд Жестокий правил Норвегией с 1047 г. до своего неудачного похода в Англию, где он погиб в сентябре 1066 г. Интересно, что через три дня после гибели Харальда, вблизи Йорка, на юге Англии 28 сентября 1066 г. высадилось войско Вильгельма Завоевателя, одержавшего победу над англосаксами (рис.9).

Близнецы в поселениях вокруг фьорда Трондхейм

Следы зависимой от отца склонности к рождению близнецов в генеалогии Сент-Клер и Брюс усматриваются у королевских основателей этих патронимий уже в IX в. В сагах можно отыскать и более локальные следы близнецости. Область владений Харальда Прекрасноволосого простиравась не далее фьорда Трондхейм, ибо к востоку и северу от него территория контролировалась властными ярлами области Ладе (рис.10). Однако в саге о Харальде Харфрагере (Гл.5: *King Harald Harfraeger Saga*) можно прочесть,

* Согласно историку Г.Джонсу, викинги вовсе не были чистой нордической расой, среди них выделялись два основных антропологических типа: первый — люди высокого роста, светловолосые, голубоглазые с удлиненными чертами лица и черепа; второй — люди плотной комплекции, более низкого роста, темноволосые, коричневоглазые, с округлыми чертами лица и черепа. В браках, судя по описаниям саг, происходило менделевское расщепление на эти два основных типа, и, видимо, наблюдались и промежуточные варианты.



Рис.10. Деревянная церковь в Норвегии, построенная в XI в. севернее Бергена. Христианство в Норвегии стало распространяться во время правления правнука Харальда Прекрасноволосого Олафа Тригвассона (966—1000), основавшего в 997 г. г.Тронхейм.

что он и брат его матери Гутром распространили свое влияние к северу и востоку в область долины реки Оркла* после битвы при Оркладал. Одержав победу в этой битве, Харальд Харфрагер разделил завоеванные земли к северу от Тронхейма между сыновьями-близнецами Хальфданом Черным, Хальфданом Белым и сыном Сигурдом («Сага об Инглингах»).

Оркнейская сага сообщает, что земли Гудбренсдел и Орк-

ла — это родина их предка Рогнвальда, ибо их дед Иварр был ярлом Упланда (Гудбренсдейл). Кроме того Нор, легендарный мифологический предок Рогнвальда и эпоним страны Норвегия, «когда земля покрылась снегом, пошел на юг, в область, называемую теперь Тронхейм-фьорд. Некоторых же из его людей он послал на юг вдоль побережья в область, называемую Мор (More). И он называл себя обладателем всех земель, куда приходил».

Эти ассоциации Рогнвальда, Хальфдана и Харальда из долины реки Оркла и Гудбренсдейла важны, ибо, как нам кажется, знаменуют собой финал извилистых поисков источника факто-

* Оркла — река в Норвегии. Длина 170 км, площадь бассейна свыше 3 тыс. км². Берет начало в массиве Доврефьель, течет преимущественно в узком ущелье, образуя многочисленные пороги и водопады, впадает в фьорд Тронхейм в 3 км от г.Тронхейм.

ра близнецости, наследуемого от отца. Дело в том, что именно в близлежащих вокруг фьорда Тронхейма приходах Мелдал, Реннебу и Оркдел в долине р.Оркла найдена самая высокая в Европе частота близнецости.

Еще в начале 20-х годов замечательный норвежский биолог и генетик Кристина Бонневи** (рис.11) провела самое обширное на тот период популяционно-генетическое исследование близнецости в полуизолированных поселениях вокруг фьорда Тронхейм [15]. Проанализировав по церковным записям сведения о рождении близнецов с 1750 по 1900 г., она оценила частоту близнецовых родов в среднем в Норвегии как 1.45%; в приходах Мелдал и Реннебу — 1.24%, но в ряде больших семей в приходах Мелдал, Реннебу и Рингебу она составила 2.8—3.9%. При этом выделялись некоторые генеалогические линии, где частота близнецовых родов повышалась до 8.2%.

Семейный характер близнецости был неоспорим. Например, в одной семье в поселении Дрангедал среди 310 исследованных браков не отмечено ни одного с близнецами в потомстве, а в генетически связанных семьях популяции Рингебу из 380 браков в 71 рождались близнецы, двойни или тройни — 19.5%. В целом в семьях, где появлялись близнецы, на 10 154 рождений в 434 зарегистрированы двойни или тройни. Бонневи проследила, насколько возможно, генеа-

** Кристина Бонневи (1872—1948) родилась в г.Тронхейме. Окончила университет в Осло и стала профессором зоологии. С 1916 г. Бонневи — директор генетического института в Осло, где проводила исследования по генетике человека (генетика папиллярных узоров, близнецости) и модельные опыты по эмбриогенетике на мышах; открыла моносомию по половой хромосоме, вызывающую синдром Бонневи—Ульрих (или синдром Тернера). В 1916—1918 гг. заместитель парламента Норвегии. Во время оккупации Норвегии нацистами участвовала в сопротивлении. Оказала большое влияние на Тура Хейердала, который студентом изучал под ее руководством зоологию.



Рис.12. Портрет Кристины Бонневи. 1940 г.

логию семей и установила, что в долине р.Оркла вся популяция возникла из потомства нескольких иммигрантов-основателей.

Обсуждая возможные причины наследственной предрасположенности к близнецости, Бонневи пришла к выводу о генетической склонности к рождению дизиготных близнецов. Она также заметила, что если в родословной у обоих родителей встречаются случаи близнецости, это сильно повышает шансы рождения близнецов: «В нашем семейном материале мы нашли целую серию случаев,

когда не только мать, но и отец близнецов принадлежат к близнецовым семьям». Отсюда следует, что до начала прошлого века в полуизолятах вокруг фьорда Трондхейм, спустя 1000 лет со времен начала эры викингов сохранились гены близнецости, зависимой не только от матери, но и от отца.

* * *

Подведем итоги. Мы исследовали проявление фактора «отцы и близнецы», обнаруженного в двух патронимиях Шотландии, Сент-Клер и Брюс, и нашли историко-генетические свидетельства, что этот признак достался двум древним родам от одного прародителя. Следы действия «принципа основателя» прослеживаются вплоть до эпохи викингов. Генетическую склонность к рождению близнецов ранее Бонневи обнаружила в полуизолятах вокруг фьорда Трондхейм — одного из мест, откуда началось нашествие викингов и связанное с этим распространение во времени и пространстве свойственных им генов. В семьях с зависимой от отца близнецостью заметно преобладают монозиготные. Цитогенетическое истолкование данного феномена возможно на основе предложенной нами гипотезы об ошибках репродукции, вызван-

ных действием отцовских генов на уровне гамет и приводящих в ряде вариантов к двойному оплодотворению и, в конечном счете, к рождению близнецов третьего типа. На практике их трудно отличить от обычных дизиготных и монозиготных.

Преимущественная передача по отцовской линии наводит на мысль, что главный фактор аномалии «отцы и близнецы» может быть локализован или взаимодействовать с определенным геном Y-хромосомы, которая передается исключительно по мужской линии. Кроме того, в Y-хромосоме имеется основной ген-переключатель определения пола и сосредоточены блоки генов, регулирующих мужской мейоз и сперматогенез. Если гипотеза в целом верна, то семьи с прямым отцовским влиянием на близнецость могут оказаться и естественной селективной системой для оценки частоты химеризма у человека — химерами могут некоторые братья и сестры близнецов.

Феномен «отцы и близнецы» долгие годы либо отвергался, либо представлялся редким и периферийным. Однако история науки слишком часто подтверждает правоту известной библейской максимы, что камень, который отвергали строители, может оказаться во главе угла. ■

Исследования проводились при поддержке гранта Wellcome Trust (Англия).

Литература

1. Souter V, Parisi A.M., Nybølt D.R. et al. // Human Genet. 2007. V.121. P.179—185.
2. Голубовский М.Д. Отцы и близнецы // Природа. 1986. №3. С.23—34.
3. Golubovsky M.D. // Human Reprod. 2003. V.18. P.236—242.
4. St.Clair J., Golubovsky M.D. // Twin Research. 2002. №5. P.294—307.
5. Zaragoza M.V.,Surti U., Redline R.W et al. // Amer. J. Human Genet. 2000. V.66. P.1907—1920.
6. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. // Цитогенетика эмбрионального развития человека. Научно-практические аспекты. Спб., 2007.
7. Гуревич А.Я. // Походы викингов. М., 1966.
8. Gwin J. // A history of Vikings. Oxford, 1984.
9. Струнгхольм А. // Походы викингов. М., 2002.
10. Goodacre S., Helgason A., Nicholson J. et al. // Heredity. 2005. V.195. P.129—135.
11. Milman N., Pedersen P. // Clinical Genetics. 2003. V.64. P.36—47.
12. Morrison L.F. // The History of the Sinclair family in Europe and America. Boston, 1896.
13. Bingham C. // Robert the Bruce. Constable; L., 1998.
14. Collins Encyclopedia of Scotland // Ed. J.Keay. 2000. Harper Collins.
15. Bonnevie K., Sverdrup // J. of Genetics. 1926. V.XVI. P.125—180.