

П. Л. ИВАНОВ, Е. Ю. ЗЕМСКОВА, Р. И. ТУРАКУЛОВ, И. А. ЕФРЕМОВ

ИЗУЧЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНО СЦЕПЛЕННЫХ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФИЗМА ХРОМОСОМНОЙ ДНК В АСПЕКТЕ СУДЕБНО-ЭКСПЕРТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИНДИВИДУАЛИЗИРУЮЩИХ СИСТЕМ CD4, vWA И vWFII

Российский центр судебно-медицинской экспертизы МЗ и СР РФ; Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва; Australian Genome Research Facility University of Queensland, Brisbane QLD 4072; Государственный научный центр РФ "ГосНИИгенетика", Москва

Изучены параметры неравновесия по сцеплению (НС) для 4 микросателлитных локусов генома человека: LPL, CD4, vWA и vWFII. Эти локусы широко используют в молекулярно-генетических приложениях по идентификации личности в России и за рубежом. Между тем CD4, vWA и vWFII, согласно цитогенетическим критериям, расположены относительно близко друг к другу — в теломерной области 12pter-12p12 на коротком плече хромосомы 12, поэтому вопрос об их возможной генетической взаимозависимости является актуальным.

Нами выявлено достоверное НС между локусами vWA и vWFII. Лocus CD4 не обнаруживает НС с локусами vWA и vWFII, как и с локусом LPL. Для последнего, который расположен на хромосоме 8 и должен был играть роль отрицательного контроля на НС, также показано отсутствие НС со всеми остальными исследованными маркерами. Эти результаты хорошо согласуются с данными об относительной физической локализации CD4, vWA, vWFII и LPL.

Важным практическим выводом является то, что при типировании локусов vWA и vWFII в составе одной многолокусной панели ввиду показанной в настоящей работе генетической сцепленности этих маркеров правило перемножения частот аллелей (генотипов) неприемлемо.

Ключевые слова: генетическое сцепление, молекулярно-генетические индивидуализирующие системы, полиморфные локусы хромосомной ДНК, генетические локусы CD4, vWF, LPL, популяционные исследования населения России

RESEARCH OF POTENTIALLY LINKED VARIATION OF POLYMORPHISM OF CHROMOSOME DNA WITHIN THE USE OF MOLECULAR-GENETIC INDIVIDUALIZING SYSTEMS CD4, VWA AND VWFII

P.L. Ivanov, E.Yu. Zemskova, R.I. Turakulov, I.A. Efremov

Investigated within the case study are parameters of disbalance of linkage (HC) for 4 micro-satellite locuses of human genome: LPL, CD4, vWA and vWFII. The above locuses are widely used, both in Russia and abroad, in molecular-genetic applications for personality identification. Meanwhile, according to cytogenetics criteria, CD4, vWA and vWFII, are located close to each other — in the telomeric region 12pter-12p12 in the short chromosome 12 arm, therefore their potential genetic interdependence is still a topical issue. We found a reliable HC between locuses vWA and vWFII. Locus CD4 did not display HC with locuses vWA and vWFII or with locus LPL. The latter, which is located in chromosome 8 and which must have been negative control for HC, was shown to have no HC with any of the studied markers. Such results correlate well with data on the relative physical localization of CD4, vWA, vWFII and LPL. Multiplication of frequency of alleles (genotypes) is not acceptable in typing locuses vWA and vWFII within one multi-locus panel due to the genetic linkage of these markers demonstrated within the present case study, which is an important practical conclusion.

Key words: genetic linkage, molecular-genetic individualization systems, polymorphic locuses of chromosome DNA, genetic locuses CD4, vWF and LPL, population research in Russia

При вероятностных расчетах в экспертных молекулярно-генетических приложениях по идентификации личности и установлению родства популяционная частота встречаемости мультилокусного генотипа определяется как произведение соответствующих частот для всех исследованных независимых локусов [2, 22].

Для правомерного использования правила перемножения частот аллелей (генотипов) принципиально важным является соблюдение 2 главных условий: 1) наблюдаемое распределение генотипов для каждого отдельного локуса в референтной популяции должно соответствовать таковому, ожидаемому из равновесия Харди—Вайнберга (РХВ); 2) анализируемые локусы должны быть генетически независимыми, т. е. не должно иметь место межлокусное неравновесие по сцеплению (НС).

Под НС понимают любую неслучайную ассоциацию (взаимозависимость) между аллелями разных локусов [19]. Анализ НС используют при картировании генов наследственных заболеваний, а также для выстраивания генетических маркеров относительно друг друга на хромосомных картах.

Для нейтральных локусов величина НС является своего рода мерой генетической дистанции, их разделяющей: обычно можно ожидать увеличения НС при уменьшении физической дистанции между маркерами, низких частотах рекомбинации и мутирования. Из этого следует, что расположение маркерных локусов, близкое друг к другу на одном участке хромосомы, может рассматриваться как сигнал, указывающий на их возможную взаимозависимость. Подтверждением этому будет служить выявление статистически значимого НС. И если это так, то для таких маркерных локусов применение правила перемножения частот при судебно-экспертных вероятностных расчетах неприемлемо.

В этом плане изучение потенциально сцепленных вариантов полиморфизма хромосомной ДНК имеет важное значение для корректного применения молекулярно-генетических индивидуализирующих систем ПДАФ-типа, поскольку в совре-

менной судебно-экспертной практике их обычно используют в формате мультилокусных панелей.

В настоящей работе изучены параметры и даны оценки неравновесия по сцеплению для 4 микросателлитных локусов генома человека: LPL, CD4, vWA и vWFII. Эти локусы широко используют в молекулярно-генетических приложениях по идентификации личности в России и за рубежом. Отправным моментом для исследования послужило то обстоятельство, что CD4, vWA и vWFII расположены относительно близко друг к другу — в теломерной области 12pter-12p12 на коротком плече хромосомы 12, поэтому вопрос об их возможной взаимозависимости является актуальным. Для локуса LPL, расположенного на хромосоме 8, нет очевидных причин предполагать генетическую ассоциацию (сцепленность) с каким-либо из маркеров хромосомы 12, поэтому он должен был играть роль отрицательного контроля на НС.

Материалы и методы исследования

Исследованная выборка включала 92 неродственных человека, в отношении которых в Российском центре судебно-медицинской экспертизы проводились молекулярно-генетические экспертизы и исследования, направленные на разрешение вопросов спорного отцовства; по паспортным данным это были лица преимущественно русской национальности. С определенной долей условности исследованную группу можно охарактеризовать как выборку из гетерогенной городской популяции, для которой применима модель "смешанной популяции" (т. е. русская популяция с мигрантами из других популяций).

Препараты ДНК, выделенной из образцов периферической крови, исследовали отдельно по каждому локусу с использованием стандартных наборов для энзиматической амплификации ДНК "GenePrint STR Systems" (локусы vWA, LPL) производства "Promega Corp." (США), а также реагентов для амплификации аллелей локуса vWFII [1, 27] и LPL [34], разработанных в ФГУП "ГосНИИ-

1621 cttggtgag atgtgaaagc cctagtggat gataagaata atcagtatgt gacttggatt
1681 gacttatctg tctgtctgtc tgtctatcta tctatctatc tatctatcta tctatctatc
1741 tatctatcta tctatccatc tatccatoca tctatgtat ttatcatctg tctatctct
1801 atctaacctg tgtatctatt tatcatctat cctgtctcta tctatccttt gtatctatca
1861 tctatcctat ctctatctaa gctatatatc tatttatcat ctatcctota tcatctatct
1921 atctatctat ctatctatct ctattgtatc tagttatcta tctatctat atgtatgtat
1981 ctatctgtct gtctaacta tctaacctgt gtatctatct ataactatc ctatctctat
2041 ctaacctatg tatctatcat ctatcctatc tctgtctaac atatgtatct atcatctatt
2101 ctatatctat ctgtctatct acctatggt ttatcatcta tctatctct ctctaagctg
2161 tgtatctatc atctatcctc tatctatcat ccatctatct atctatctat ctaatgtacc
2221 tagttatcta tctgtatgt atgtatgtat gtatgtatct atctatcaaa tctatctcat
2281 gtatctagtt atcatctat ctatctatct atctatctat ctatctatct atctatctat
2341 ctatcctaac ccatgtaatc tctgtctcca tcatcatcac ttacctaana cagtagaagt
2400

Фрагмент нуклеотидной последовательности локуса HUMVWFA31 (GenBank: M25858.1), содержащий полиморфные микросателлиты vWA (154 нуклеотида, аллель 18 TCTA(TCTG)₄(TCTA)₁₃, vWF1 (103 нуклеотида, аллель 6 (TCTA)₆) и vWFII (166 нуклеотидов, аллель 12 (TCTA)₁₂). В рамки заключены участки тандемных повторов (позиции 1684...2343). Подчеркнуты участки гомологии праймеров.

генетика" (Россия). Для амплификации аллелей локуса CD4 использовали праймеры, описанные в работе [9]. Разделение продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР) осуществляли в нативных полиакриламидных гелях с последующей окраской серебром или бромидом этидия. Аллели идентифицировали по соответствующим аллельным стандартам для каждого локуса.

Для статистического анализа использовали компьютерные программы Arlequin [29], GDA [18] и PowerStats [31].

Результаты исследования и их обсуждение

Ген vWF (von Willebrand factor, фактор Виллебранда) имеет общую протяженность 178 тысяч пар нуклеотидов (т. п. н.), содержит 52 экзона и расположен на коротком плече хромосомы 12: хромосомная локализация 12p13.3 [11, 21]. В интроне 40 этого гена находится полиморфный участок (позиции 1597...2521 по референтной последовательности GenBank:M25858.1), содержащий множественные копии тетра-нуклеотидного тандемного повтора (ATCT)_n/(AGAT)_n [25]. Данный полиморфизм является наиболее информативным в сравнении с другими варибельными областями гена vWF, и с помощью ПЦР на этом участке выявляют 3 дистанцированных друг от друга полиморфных микросателлитных маркера [7] (см. рисунок).

Наиболее известен микросателлит vWA (GDB:186564, находится в 5'-концевой части полиморфного участка, позиции 1640...1794, обозначается так же как HUMvWFIII, vWA, HUMvWFA31/A) [15]. Референтная последовательность содержит 20 повторов мотива AGAT.

Именно этот маркер включен в коммерческие наборы американских фирм "Promega" (GenePrint STR Systems) и "Applied Biosystems" (AmpFISTR Profiler, AmpFISTR Profiler Plus), входит в состав стандартизованных панелей из 7 локусов европей-

ского проекта ENFSI (European Network of Forensic Science Institutes) и 13 локусов проекта единого Федерального генетического банка данных CODIS (Combined DNA Index System), созданного в 1997 г. под патронатом ФБР США [6, 10]. К настоящему времени показано существование 13 аллелей (содержащих от 10 до 22 повторов) усредненного мотива TCTA (TCTG)₃₋₄ (TCTA)_n. У европеоидов выявляются аллели 13...21 (причем аллель 21 весьма редкий). Частоты аллелей определены также в различных популяциях России [17, 28]. (Здесь и далее нумерация аллелей отражает число содержащихся в них тандемных повторов.)

Другой микросателлит, vWFII (GDB:177640, обозначается так же как HUMvWFII), находится в 3'-концевой части полиморфного участка, в позиции 2215...2380 [27]. Этот маркер используют в составе идентификационных тест-систем в ряде стран, в том числе в России. Ранее нами была проведена его экспертная оценка [1]. В различных популяциях показано существование 8 аллелей 8...15 мотива (TCTA)_n, причем у европеоидов аллель 8 достаточно редкий [23].

Локусы vWA и vWFII являются наиболее информативными в прикладном аспекте: например, по данным [23], наблюдаемая гетерозиготность и дискриминирующий потенциал составляют соответственно 0,864/0,948 для vWA и 0,690/0,895 для vWFII.

Третий микросателлит, vWF1 (GDB:178806), расположен между маркерами vWA и vWFII, ближе к 5'-концевой части полиморфного участка (позиция 1880...1982); для него в европейских популяциях обнаружено не менее 11 аллелей [4, 24].

Ген CD4 кодирует T4-гликопротеин, поверхностный антиген Т-лимфоцитов (другое название этого гена p55). Он, так же как и ген vWF, локализован на коротком плече хромосомы 12: 12pter-p12 [5]. В интроне 1 этого гена расположен полиморфный пентануклеотидный микросателлит мотива

Распределение наблюдавшихся генотипов для каждого из 4 локусов в исследованной выборке

Локус vWA						
Аллели	13	14	15	16	17	18
13						
14						
15	1	2				
16	1	3	6	7		
17		5	10	11	4	
18			3	7	14	3
19				4	3	3
20		1	1		2	1

Локус vWAFII					
Аллели	9	10	11	12	13
9	1				
10	1				
11	9	6	6		
12	6	1	26	14	
13	2	1	5	5	1
14			4	1	2
15				1	

Локус LPL				
Аллели	9	10	11	12
9	1			
10	2	23		
11	1	12	4	
12		29	13	2
13		1	1	3

Локус CD4			
Аллели	5	6	10
5	13		
6	35	9	
10	12	13	6
11		2	1
12			1

(TTTTC)_n/(AAAAG)_n (GDB:180736, обозначается так же как HUMCD4) [9].

Этот микросателлит используют в составе идентификационных тест-систем в ряде стран, в том числе в России [3, 8, 13, 16, 26]. В частности, нами были уточнены аллельные характеристики и проведено аналитическое исследование структурной организации локуса HUMCD4, а также выполнено систематизированное исследование распределения аллелей данного локуса в выборке из 407 жителей России [3].

В этом локусе выявлено не менее 15 различных аллелей, содержащих от 4 до 16 повторов. Гетерозиготность в исследованных выборках находилась в диапазоне от 27 до 86%, распределение генотипов во всех популяциях соответствовало РХВ. Для европеоидов наиболее распространенными (частота более 20%) являются аллели 5, 6 и 10; также практически всегда выявляются аллели 11 и 12. Остальные аллели весьма редки и выявляются в единичных случаях.

В интроне 6 гена LPL (другое название LIPOL — lipoprotein lipase gene — ген липопротеин-липазы; хромосомная локализация 8p22) расположен полиморфный участок, содержащий множественные копии тетра-нуклеотидного тандемного повтора (AAAT)_n/TTTA)_n [33]. Референтная последовательность (GenBank: D83550) содержит 8 повторов мотива AAAT. К настоящему времени в различных популяциях показано существование 10 аллелей (7...16), причем у европеоидов не обнаружены аллели 15 и 16, а аллели 7, 8 и 14 для них являются достаточно редкими; опубликованные данные по частотному распределению аллелей в российской популяции отсутствуют. Этот микросателлит включен в коммерческие наборы фирмы "Promega" ("GenePrint STR Systems"), но не входит в число локусов ENFSI и CODIS. Тем не менее в настоящее время его широко используют в составе идентификационных панелей в ряде стран, в том числе в России.

На основании изложенного можно представить взаимное расположение данных микросателлитов. Для локусов гена vWF это выглядит так: [vWA...86 нуклеотидов...vWFI (от 95 до 135 нуклеотидов)...232 нуклеотида...vWFII] (см. рисунок). Соответственно расстояние между vWA и vWFII составляет примерно 450 п. н., а общая протяженность полиморфного участка, включающего все 3 маркера, — всего приблизительно 750 п. н. Можно предполагать, что вероятность рекомбинации на таком коротком участке генома будет ничтожна и как следствие НС между всеми 3 маркерами может быть весьма выраженным.

Микросателлиты CD4 находятся на большем удалении от пары vWA/vWFII. По данным GenBank, между генами vWF и CD4 находится не менее 26 других генов. Физическое расстояние между микросателлитами CD4 и парой vWA/vWFII составляет примерно 930 т. п. н. Тем не менее, согласно цитогенетическим критериям, все они локализованы относительно близко друг к другу и располагаются на коротком плече одной хромосомы: 12pter-p12 (CD4) и 12p13.3 (vWA/vWFII).

Что касается локуса LPL, то, исходя из его локализации на хромосоме 8, можно с большей долей уверенности говорить об отсутствии физического

сцепления между ним и 3 остальными маркерами, локализованными на хромосоме 12. Поэтому локус LPL был выбран нами в качестве контрольного (отрицательный контроль НС), для которого а priori предполагалась несцепленность с маркерами vWF и CD4.

В табл. 1 представлено распределение генотипов, выявленных в исследованной выборке для каждого локуса. Частотное распределение аллелей для каждого из 4 локусов представлено в табл. 2.

Из полученных данных следует, что для всех локусов распределение аллелей оказалось весьма сходным с аналогичными данными, имеющимися для различных европеоидных популяций: самыми частыми аллелями оказались именно те, в отношении которых это и ожидалось, исходя из источников литературы (см., например, [14]). Новые, т. е. не известные ранее аллели не выявлены.

Таблица 2

Распределение аллелей в исследованной выборке для 4 локусов

Аллель	Число наблюдений/частота			
	LPL	CD4	vWFII	vWA
5		73/0,397		
6		68/0,370		
7				
8				
9	5/0,027		20/0,109	
10	90/0,489	39/0,212	9/0,049	
11	35/0,190	3/0,016	62/0,337	
12	49/0,266	1/0,005	68/0,370	
13	5/0,027		17/0,092	2/0,011
14			7/0,038	11/0,060
15			1/0,005	23/0,125
16				46/0,250
17				53/0,288
18				34/0,185
19				10/0,054
20				5/0,027

Основные параметры прикладной информативности исследованных локусов приведены в табл. 3. Наиболее информативным оказался локус vWA. Для него выявлено максимально описанное число аллелей — 8, тогда как для локусов CD4 и LPL информативность оказалась приблизительно на одном уровне и при этом наименьшей (для обоих локусов было выявлено по 5 аллелей). Это также согласуется с известными данными литературы.

В исследованной выборке было представлено от 58% (vWA) до 80% (LPL) от общего числа возможных генотипов. Теоретически общее число различных сочетанных (мультилокусных) генотипов определяется произведением числа возможных генотипов для отдельных локусов и для исследованных 4 локусов составляет: $15 \cdot 15 \cdot 28 \cdot 36 = 226\ 800$. Для 84 человек профили сочетанных 4-локусных генотипов оказались уникальными, по 2 человека совпадали в каждом из 4 4-локусных генотипов, представленных в табл. 4. Соответственно всего в выборке выявлено 88 различных 4-локусных генотипов (примерно 0,04% общего числа возможных).

Для пары vWA/vWFII из 1008 возможных сочетанных генотипов в выборке встретилось только 69 (менее 7%), из них 52 были уникальными. Двойными гетерозиготами 15/17 (vWA)—11/12 (vWFII) оказались 6 человек.

Для проверки исследуемых референтных выборок на возможные отклонения от РХВ использовали точный (вероятностный) тест Фишера, что является стандартной практикой для микросателлит-

ных локусов [20, 32]. Уровень значимости для множественных сравнений $\alpha(m)$ полагали равным 0,05. Однако в настоящее время при множественных тестах обязательно используют различные коррективы, наиболее известной из которых является поправка Бонферрони. Поэтому в нашем случае порог значимости для отдельных сравнений по каждому локусу (α) с учетом поправки Бонферрони должен составлять:

$$\alpha(1) = 1 - (1 - \alpha(m))^{1/4} = 1 - (0,95)^{1/4} = 0,0127.$$

Поскольку поправка Бонферрони может быть рассчитана еще более консервативно по формуле:

$$\alpha(2) = \alpha(m)/4 = 0,05/4 = 0,0125,$$

нами был принят порог значимости для проверки отдельного локуса на РХВ, составляющий 0,0125.

По результатам 3 различных тестов, наблюдавшееся распределение генотипов для 4 исследованных локусов не отклонялось от РХВ (табл. 5). Результаты всех тестов хорошо коррелируют между собой. В целом такие результаты с учетом объема исследованной выборки и изложенных выше соображений позволяют сделать вывод о действительном отсутствии отклонений от РХВ для изученных локусов.

При проверке на НС между исследуемыми маркерами уровень значимости для множественных сравнений $\alpha(m)$ также полагался равным 0,05, и в этом случае порог значимости для попарных сравнений (α) с учетом поправки Бонферрони составлял:

$$\alpha(1) = 1 - (1 - \alpha(m))^{1/6} = 1 - (0,95)^{1/6} = 0,0085,$$

$$\alpha(2) = \alpha(m)/6 = 0,05/6 = 0,0083.$$

Как наиболее консервативная оценка порог значимости для проверки изученных локусов на НС составлял 0,0083.

С учетом поправки Бонферрони нами выявлено достоверное НС только между локусами vWA и vWFII (табл. 6). Сравнительный анализ абсолютных значений вероятностей, представленных в табл. 6, позволяет сделать вывод, что локус CD4 не обнаруживает НС с локусами vWA и vWFII, как и с локусом LPL. Для последнего также показано отсутствие НС со всеми остальными исследованными маркерами. Отметим, что полученные результаты не противоречат логике, построенной на относительной физической локализации CD4, vWA и vWFII.

Следовательно, можно заключить, что при типировании локусов vWA и vWFII в составе одной многолокусной панели ввиду показанной в настоящей работе генетической сцепленности этих мар-

Таблица 3

Основные параметры прикладной информативности для 4 локусов

Параметр	LPL	CD4	vWFII	vWA
Число выявленных аллелей	5	5	7	8
Число наблюдавшихся генотипов из общего числа возможных	12 (80%) из 15	9 (60%) из 15	18 (64%) из 28	21 (58%) из 36
Наблюдаемая гетерозиготность	0,674	0,696	0,761	0,848
Ожидаемая гетерозиготность	0,656	0,664	0,730	0,802
Вероятность случайного совпадения, pM	0,203	0,216	0,135	0,079
Дискриминирующий потенциал	0,797	0,784	0,865	0,921
Потенциал исключения отцовства	0,389	0,422	0,529	0,691
Усредненный индекс отцовства	1,53	1,64	2,09	3,29

Таблица 4

4-локусные генотипы, представленные в исследованной выборке более 1 раза

Генотип				Количество индивидумов в исследованной выборке (n = 92)
CD4	LPL	vWA31	vWF II	
5,10	10,10	16,16	9,12	2
5,6	10,10	15,17	11,12	2
5,6	10,12	15,17	11,12	2
5,6	10,12	16,18	12,12	2

Таблица 5

Результаты тестирования на соответствие РХВ распределения генотипов в исследованной выборке для 4 локусов

Локус	Точный тест Фишера GDA, * (P)	Тест χ^2 GDA, ** (P)	Точный тест, Arlequin, *** (P \pm s. d.)
vWA	0,5213	0,6287	0,46455 \pm 0,00250
vWF	0,4488	0,5986	0,34188 \pm 0,00196
CD4	0,1231	0,1277	0,06149 \pm 0,00211
LPL	0,0209	0,0235	0,03832 \pm 0,00130

Примечание. P \pm s. d. — значение вероятности \pm стандартное отклонение. *Выполнено 3200 перестановок. **Алгоритм согласно [32] критерий удовлетворительности соответствия (goodness-of-fit test); выполнено 10 000 перестановок. ***Тест, аналогичный точному тесту Фишера; используется модифицированный алгоритм марковских цепей [12]. Выполнено 10 100 шагов.

Таблица 6

Результаты попарного тестирования на НС исследованных локусов

Пары локусов	Значения χ^2	Значение вероятности
vWA/vWF	68,5103 (42)	0,006024
vWF/LPL	26,0629 (24)	0,349980
vWA/LPL	30,3681 (28)	0,345841
vWA/CD4	22,0355 (28)	0,779644
vWF/CD4	15,7756 (24)	0,896004
CD4/LPL	7,39569 (16)	0,964860

Примечание. В скобках — число степеней свободы. Тест отношений правдоподобия (Arlequin), алгоритм согласно [30]. Параметры теста: выполнено 1023 перестановки, первоначальные условия EM = 100.

керов правило перемножения частот аллелей (генотипов) неприемлемо.

В принципе для оценки статистической значимости результата типирования сцепленных маркеров можно опираться на частоты соответствующих гаплотипов. Однако в настоящей работе такие данные получить не представилось возможным по причине недостаточного объема популяционной выборки. В перспективе мы планируем определить эти частоты на основании анализа семейных данных.

Численная оценка коэффициента НС, обнаруживаемого между локусами vWA и vWFII, нами также не проводилась ввиду малого объема исследованной выборки. Это предполагается сделать в дальнейшем на основании анализа семейных данных.

Таким образом, в настоящее время при вероятностных оценках результата типирования ПДАФ локусов vWA и vWFII возможно учитывать данные, полученные только для какого-нибудь одного (любого) локуса из этой пары.

В то же время совместное типирование локусов CD4, LPL и любого (но только одного) из исследованных в настоящей работе локусов гена vWF можно проводить без каких-либо ограничений на правило перемножения частот аллелей или генотипов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ефремов И. А., Заяц М. В., Иванов П. Л. // Суд.-мед. эксперт. — 1998. — № 2. — С. 33—37.
- Иванов П. Л. // Суд.-мед. эксперт. — 1999. — № 4. — С. 35—41.
- Иванов П. Л., Земскова Е. Ю., Лебедева Н. Н., Ефремов И. А. // Суд.-мед. эксперт. — 2004. — № 5. — С. 31—40.
- Мисюрин А. В., Сурип В. Л., Соловьев Г. Я. // Генетика. — 1994. — Т. 30. — С. 713—717.
- Ansari-Lari M. A., Muzny D. M., Lu J. et al. // Genome Res. — 1996. — Vol. 6, N 4. — P. 314—326.
- Budowle B. // Presented at the DNA Forensics: Science, Evidence, and Future Prospects. McLean, VA, November 17—18, 1997.
- Casana P., Martinez F., Aznar J. A. et al. // Haemostasis. — 1995. — Vol. 25. — P. 264—271.
- Casarino L., Mannucci A., Kimpton C. P. et al. // Int. J. Legal Med. — 1996. — Vol. 109, N 1. — P. 49—51.
- Edwards M. C., Clemens P. R., Tristan M. et al. // Nucl. Acids Res. — 1991. — Vol. 19. — P. 4791.
- Gill P., Kimpton C., d'Aloja D. et al. // Forens. Sci. Int. — 1994. — Vol. 65. — P. 51—59.
- Ginsburg D., Handin R. I., Binthron D. et al. // Science. — 1985. — Vol. 228. — P. 1401—1406.
- Guo S. W., Thompson E. A. // Biometrics. — 1992. — Vol. 48. — P. 361—372.
- Hammond H. A., Jin L., Zhong Y. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1994. — Vol. 55. — P. 175—189.
- Huckenbeck, Scheil (1997—2003): <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/MedFak/Serology/database.html>
- Kimpton C., Walton A., Gill P. // Hum. Mol. Genet. — 1992. — Vol. 1. — P. 287.
- Klitschar M., Crevenna R. // J. Forens. Sci. — 1997. — Vol. 42. — P. 907—910.
- Kornienko I. V., Vodolazhsky D. I., Ivanov P. L. // Int. J. Legal Med. — 2002. — Vol. 116, N 5. — P. 309—311.
- Lewis P. O., Zaykin D. // 2001, Free Program <http://Lewis.eeb.uconn.edu/lewishome/software.html>
- Lewontin R. C., Kojima K. // Evolution. — 1960. — Vol. 14. — P. 458—472.
- Maiste P. J., Weir B. S. // Geneticas. — 1995. — Vol. 96. — P. 125—138.
- Mancuso D. J., Tuley E. A., Westfield L. A. et al. // J. Biol. Chem. — 1989. — Vol. 264. — P. 19514—19527.
- National Research Council of the USA. The Evaluation of Forensic DNA Evidence. — Washington, 1996.
- Pagotto R. C., Canas M. C., Brito R. O., Simoes A. L. // Int. J. Legal Med. — 1999. — Vol. 112, N 5. — P. 326—328.
- Peake I. R., Bowen D., Bignell P. et al. Willebrand factor gene // Blood. — 1990. — Vol. 76. — P. 555—561.
- Peake I. R., Liddell M. B., Moodie P. et al. // Blood. — 1990. — Vol. 75. — P. 654—661.
- Pepinski W., Niemcunowicz-Janica A., Janica J. et al. // Med. Sci. Monit. — 2001. — Vol. 7, N 1. — P. 130—133.
- Ploos van Amstel H. K., Reitsma P. H. // Nucl. Acids Res. — 1990. — Vol. 18. — P. 4957.
- Sajantila A., Pacek P., Lukka M. et al. // Forens. Sci. Int. — 1994. — Vol. 68, N 2. — P. 91—102.
- Schneider S., Roessli D., Excoffier L. Arlequin ver. 2.000: Software for Population Genetics Data Analysis. — Geneva, 2000.
- Slatkin M., Excoffier L. // Heredity. — 1996. — Vol. 76, N 4. — P. 377—383.
- Tereba A. // Profiles in DNA. — 1999. — Vol. 203, 2(3).
- Weir B. S. Genetic Data Analysis II: Methods for Discrete Population Genetic Data. — Sunderland, 1996.
- Zuliani G., Hobbs H. H. // Nucl. Acids Res. — 1990. — Vol. 18. — P. 4958.

Поступила 05.10.04