

УДК 575.827.599.8

СИГНАЛЫ АДАПТИВНОЙ ЭВОЛЮЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ГЕНОВ У ЕВРОПЕЙЦЕВ

© 2011 г. Б.А. Малярчук

*Институт биологических проблем Севера Дальневосточного
отделения РАН, 685000 Магадан, ул. Портовая, 18;
факс: (4132)634-463, электронная почта: malyarchuk@ibpr.ru*

Поступила в редакцию 27.12.10
После доработки 01.02.11

Поскольку современные европейцы являются отчасти потомками европейского населения эпохи верхнего плейстоцена, пережившего последнее оледенение, то вполне ожидаемым является присутствие в современном генофонде европейцев адаптивных вариантов, возникших в ледниковое время. Для поиска последних проанализированы митохондриальные геномы современного населения Восточной и Центральной Европы, относящиеся к гаплогруппам U4, U5 и V, диверсификация которых связана с эпохами верхнего плейстоцена и голоцена. Результаты анализа распределения несинонимичных и синонимичных замен, а также поиска радикальных аминокислотных замен, возникших под влиянием адаптации (направленного отбора), позволили выявить сигналы молекулярной адаптации в различных митохондриальных генах и гаплогруппах мтДНК. Однако строгих адаптивных сигналов ($z > 3,09$, $P < 0,001$) очень мало, что может быть обусловлено утратой адаптивных гаплотипов мтДНК по мере потепления в голоцене.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: митохондриальный геном человека, адаптивная эволюция, отбор.

Митохондриальный геном человека представлен кольцевыми молекулами ДНК размером 16 569 пар нуклеотидов (п.н.) и состоит из генов, кодирующих две рРНК, 22 тРНК и 13 субъединиц белков дыхательной цепи [1]. Основные функциональные элементы, необходимые для транскрипции и репликации мтДНК, сосредоточены в главной некодирующей области. ~70% митохондриального генома составляют гены, кодирующие белки, которые являются субъединицами белковых комплексов дыхательной цепи митохондрий. Митохондриальные белки участвуют в функционировании четырех из пяти комплексов окислительного фосфорилирования митохондрий – это семь субъединиц NADH-дегидрогеназного комплекса I (ND1, 2, 3, 4, 4L, 5 и 6), одна субъединица (цитохром *b*) комплекса III цитохром *bc1*, три субъединицы цитохром-*c*-оксидазного комплекса IV (CO1, 2 и 3) и две субъединицы АТРазного комплекса V (AT6 и 8) [2].

Данные об изменчивости мтДНК в популяциях человека широко используются в филогенетических исследованиях, направленных на реконструкцию генетической истории этноязыковых групп, но довольно мало внимания уделяется проблеме адаптивной эволюции митохондриального генома [3–7]. Возможно, это обусловлено эволюционной консервативностью ге-

нов, кодирующих компоненты электронно-транспортной цепи митохондрий [8–11]. Поэтому любые отклонения от нейтральной эволюции митохондриальных генов всегда привлекают внимание, прежде всего, из-за возможной причастности такого рода молекулярных изменений к адаптации, возникшей вследствие различного рода изменений (климатических, типа питания, среды обитания и т.д.).

Оценка числа несинонимичных замен в различных генах мтДНК является одним из наиболее адекватных подходов для выяснения роли отбора в эволюции митохондриального генома [12]. Для этого используются, главным образом, подходы, основанные на анализе соотношений количества несинонимичных замен на несинонимичный сайт к числу синонимичных замен на синонимичный сайт или анализе соотношений количества несинонимичных замен к синонимичным в филогенетических кластерах ДНК. В условиях селективной нейтральности ожидается, что значения этих показателей для несинонимичных замен должны соответствовать таковым для синонимичных; в случае превышения числа несинонимичных замен над синонимичными предполагается действие положительного отбора; если наоборот, то действие отрицательного (отсекающего) отбора.

Результаты исследований изменчивости генов мтДНК человека показали превышение числа синонимичных замен над несинонимичными, что свидетельствует о большом значении отрицательного отбора для функционирования митохондриального генома [3, 6, 7]. Между тем, некоторыми исследователями было высказано предположение о том, что селективное давление может различаться в различных генах мтДНК и, более того, что такого рода различия являются следствием адаптации человечества к меняющимся условиям среды. Так, Mishmar с соавт. [5] показали, что в популяциях арктической зоны наиболее вариабельной является субъединица 6 АТРазы (АТ6), в умеренной зоне – цитохром *b* (СУТВ), в тропической – субъединица 1 цитохром-*c*-оксидазы (СО1). В этой и последующих работах предлагалась гипотеза о том, что появление целого ряда вариантов полиморфизма мтДНК вызвано адаптацией популяций человека к условиям среды – прежде всего, к холоду высоких широт во время последнего оледенения [4, 5]. Предполагается также, что позже, по мере потепления, эти прежде адаптивные варианты полиморфизма приобрели патологический характер [4, 5]. Между тем, в других исследованиях изменчивости мтДНК межрегиональные различия в скорости несинонимичных мутаций обнаружены не были [6, 7] и поэтому необходимо отметить, что результаты исследований адаптивной эволюции митохондриального генома человека весьма противоречивы.

В настоящей работе представлены результаты анализа распределения несинонимичных и синонимичных замен в группах филогенетически родственных гаплотипов мтДНК (гаплогруппах и их подгруппах) у населения Европы. Для этого проанализированы данные об изменчивости целых митохондриальных геномов, относящихся к гаплогруппам U4, U5 и V, которые характерны для населения Восточной и Центральной Европы. Известно, что носители этих гаплогрупп пережили последнее оледенение в рефугиумах на юге Европы, но в голоцене заселили более северные территории по мере освобождения их ото льда [3]. Поэтому сигналы адаптивной эволюции в генах мтДНК европейцев вполне ожидаемы. Поиску такого рода молекулярных изменений посвящается данная работа.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика молекулярных данных. Так как анализ несинонимичных и синонимичных замен требует репрезентативных выборок, то исследование было проведено только в пределах

наиболее изученных гаплогрупп U4, U5 и V, размеры выборок которых составляют 93, 213 и 66 геномов, соответственно. Для анализа использованы опубликованные ранее данные о полногеномной изменчивости мтДНК в популяциях Восточной и Центральной Европы [13–15], а также в популяциях Южной и Северной Европы по данным других авторов [16, 17]. С помощью филогеографических исследований установлено, что носители гаплогрупп U4 и U5 пережили последнее вюрмское оледенение (с максимумом 18–25 тыс. лет тому назад) в рефугиумах на юге Европы (в Пиренеях, на Балканском полуострове и на юге Восточной Европы) и представляют, таким образом, собой потомков верхнеплейстоценового населения Европы [3, 13–15]. Гаплогруппа V возникла в Европе (возможно, в Пиренеях) уже в голоцене (примерно 11 тыс. лет назад), но истоки ее уходят к гаплогруппе HV0, носители которой также укрывались в южноевропейских рефугиумах [3, 14].

Филогенетический и статистический анализ данных. Для выравнивания нуклеотидных последовательностей митохондриальных геномов, статистического и филогенетического анализа молекулярных данных использовали пакет программ MEGA 4.0.2 [18]. Филогенетические деревья построены с помощью метода ближайшего соседа (NJ, Neighbour-Joining), основываясь на *p*-дистанциях между последовательностями ДНК, которые рассчитывали, исходя из количества нуклеотидных замен на позицию при парных сравнениях. В качестве внешней группы использовали митохондриальный геном шимпанзе (номер X93335 в базе данных GenBank).

Для оценки действия естественного отбора на изменчивость мтДНК исследовали распределение несинонимичных (NS) и синонимичных мутаций (S) в группах замен, ассоциированных с гаплогруппами (H), и уникальных (или частных, P) замен в концевых ветвях филогенетического дерева согласно методологии, предложенной в работах Elson с соавт. [6] и Ruiz-Pezini с соавт. [4]. В обоих случаях анализ основывается на сравнении значений соотношений NS/S в группах H и P с помощью точного теста Фишера. Индекс нейтральности NI определяли соотношением $(NS/S)_P / (NS/S)_H$. Для проведения статистического анализа использовали программу mtPhyl (<http://eltsov.org>). Расчет эволюционного возраста кластеров мтДНК также проводили с помощью программы mtPhyl для мутационной скорости, определяющей одну замену в кодирующей области мтДНК за 5140 лет [5].

Поиск молекулярной адаптации на уровне отдельных аминокислот. Для выявления адаптивных изменений в генах мтДНК анализировали

характер изменений физико-химических свойств аминокислот в ходе эволюции (т.е. следуя топологии филогенетического NJ-дерева) с помощью программы TreeSAAP 3.2 [19]. Алгоритм этой программы позволяет сопоставлять наблюдаемое распределение изменений физико-химических свойств аминокислот (всего анализируется 31 свойство) в филогенетическом дереве мтДНК с ожидаемым распределением, основанном на предположении о случайном характере аминокислотных замен в условиях селективной нейтральности. Использование z -теста позволяет оценивать значимость аминокислотных замен в восьми категориях значимости (m_c), а также определять тип отбора. В соответствии с моделью MM01, используемой в программе TreeSAAP 3.2, если положительный отбор выявлен в наиболее радикальных категориях значимости ($m_c = 6, 7$ и $8, z > 3,09, P < 0,001$), то предполагали, что свойства аминокислот изменялись под влиянием направленного отбора [10, 11]. Такой отбор приводит к наиболее радикальным аминокислотным заменам и поэтому обнаружение направленного отбора является свидетельством молекулярной адаптации, поскольку радикальные замены, поддерживаемые такого рода отбором, изменяют структуру и функции белков в определенном направлении и, тем самым, позволяют организму лучше приспособиться. Консервативные аминокислотные замены ($m_c = 1, 2$ и $3, z > 3,09, P < 0,001$) свидетельствуют, согласно модели MM01 [10], о влиянии положительного стабилизирующего отбора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Статистический анализ распределения синонимичных и несинонимичных замен в гаплогруппах U4, U5 и V показал, что для гаплогрупп U4 и V значения показателя NI составили менее 1 (0,91 и 0,5 соответственно), а для U5 – более 1 ($NI = 1,19$). Однако во всех случаях отклонения в ту или иную сторону были недостоверными ($P > 0,2$), и поэтому полученные результаты свидетельствовали о нейтральном характере эволюции проанализированных гаплогрупп мтДНК у европейцев (табл. 1). Тестирование гипотезы о влиянии отбора на митохондриальный генофонд европейцев проведено также на уровне отдельных генов, кодирующих белки. Однако это исследование также показало отсутствие достоверного влияния той или иной формы отбора на гены мтДНК в пределах изученных гаплогрупп.

Поскольку гаплогруппы мтДНК состоят из подгрупп, которые могут иметь регионально-

специфический характер распределения, т.е. быть связанными с определенными географическими группами популяций, то далее анализ проводили на уровне подгрупп мтДНК. Как видно из табл. 1, только в одном случае отмечается высоко достоверное влияние отрицательного отбора на подгруппу U5b1 ($NI = 11,79, P = 0,004$). Высокие значения индекса нейтральности обнаружены также для подгрупп U5a1d и U4d ($NI = 8,3$ и $4,5$ соответственно), однако эти величины недостоверны. В рамках используемых статистических подходов отрицательный отбор следует из преобладания несинонимичных замен в концевых (более молодых в эволюционном смысле) ветвях филогенетического дерева в сравнении со стволами, определяющими кластеры мтДНК.

Таблица 1. Оценка воздействия естественного отбора на изменчивость мтДНК

Гаплогруппа мтДНК, подгруппы	Размер в геномах	Значение индекса нейтральности NI	Статистическая значимость различий (P)
V	66	0,5	0,2
V1	22	1,12	0,8
U4	93	0,75	0,4
U4a	56	0,56	0,3
U4a1	21	2,25	0,4
U4a2	33	0,17	0,09
U4b	16	0,5	0,6
U4c	8	0,42	0,9
U4d	13	4,5	0,28
U5	213	1,19	0,3
U5a	120	1,18	0,4
U5a1	67	1,05	0,6
U5a1a	22	0,71	0,8
U5a1b	23	0,82	0,8
U5a1c	7	0	0,4
U5a1d	7	8,33	0,1
U5a2	53	1,56	0,3
U5a2a	22	1,2	0,7
U5a2b	22	0,92	0,7
U5b	93	1,22	0,4
U5b1	56	11,79	0,004
U5b2	33	0,41	0,1

Примечание. Предполагается, что в отсутствии отбора индекс нейтральности NI имеет значения, близкие к 1,0; при $NI > 1,0$ ожидается действие отрицательного (отсекающего) отбора, при $NI < 1,0$ ожидается действие положительного отбора.

Интересно, что все три указанные подгруппы мтДНК имеют высокий эволюционный возраст: $24,8 \pm 7,4$ тыс. лет для U4d, $19,1 \pm 6,1$ тыс. лет для U5a1d и $18,8 \pm 5,2$ тыс. лет для U5b1. Это означает, что накопление несинонимичных замен происходило в промежутке времени, соответствующем переходу от ледникового максимума (18–25 тыс. лет назад) к современному межледниковью. Неясно, однако, чем вызвано усиление накопления несинонимичных замен в концевых ветвях этих кластеров мтДНК – ослаблением отрицательного отбора, отсекающего замены, которые могут изменить структурно-функциональную организацию белковых молекул, или же необходимостью адаптироваться к потеплению, что, наоборот, могло потребовать изменений аминокислотных последовательностей.

Единственный пример, указывающий на возможность влияния положительного отбора (и, следовательно, адаптации) на кластер мтДНК, относится к подгруппе U4a2, для которой обнаружено очень выраженное (но недостоверное) отклонение от нейтральности ($NI = 0,17$, $P = 0,09$) (табл. 1). В рамках рассматриваемых подходов это свидетельствует о том, что отбор благоприятствовал накоплению несинонимичных замен на всех этапах формирования гаплогруппы – и в стволах, и на концах ветвей. Однако возраст подгруппы U4a2 составляет всего $6,5 \pm 1,4$ тыс. лет и поэтому ослабление отрицательного отбора в данном случае приходится на относительно теплый период времени.

Вполне вероятно, что во время ледникового максимума геномы митохондрий людей уже функционировали в оптимальном для этих климатических условий режиме, чему способствовали как отбор против неприспособленных к холоду генотипов, так и возникновение адаптивных вариантов. Предполагается, что по мере потепления митохондриальный генофонд европейцев претерпел очередные изменения, так как прежде полезные генетические варианты стали вредными, и потребовались новые адаптивные варианты мтДНК [4, 5]. Конечно, лучше всего такой сценарий мог бы быть проверен путем сопоставления митохондриальных геномов современных людей и наших предков из различных эпох. Например, проведенное недавно исследование изменчивости мтДНК у копытного лемминга – арктического вида животных, из современных и ископаемых популяций показало, что, действительно, на протяжении последних 25 тыс. лет генетическое разнообразие копытного лемминга резко снизилось и, более того, исчезли некоторые генетические варианты (гена цитохрома *b*, например), которые могли иметь адаптивное значение в ледниковое время [20].

Между тем, существует и другое объяснение причин накопления несинонимичных замен в концевых ветвях филогенетических деревьев. Ранее было показано, что этот процесс зависит от возраста кластеров мтДНК: количество несинонимичных замен увеличивается с уменьшением эволюционного возраста [7, 21]. Из этого факта следует, что отрицательный отбор, направленный на стабилизацию структуры митохондриальных генов, действует на всех стадиях эволюции мтДНК, но чем ближе к настоящему времени, тем выше частота несинонимичных замен, которые просто еще не успели пройти все стадии отсекающего отбора. В таком случае дальнейший отбор будет направлен на элиминацию гаплотипов, несущих несинонимичные замены. Однако эта гипотеза основывается на предположении о том, что все возникающие несинонимичные замены являются неблагоприятными, хотя, на самом деле, это не так. Основная неясность, таким образом, остается в вопросе о соотношении неблагоприятных в настоящее время (т.е. возникших еще на стадии адаптации к холоду) и благоприятных (т.е. возникших уже на стадии потепления) несинонимичных замен в концевых кластерах мтДНК.

Результаты молекулярного датирования филогенетических кластеров мтДНК в пределах гаплогрупп U4, U5 и V показывают, что эволюционный возраст этих гаплогрупп, в основном, не превышает 30 тыс. лет (табл. 2). Многие кластеры мтДНК определяются несинонимичными заменами, которые наиболее интересны в плане изучения молекулярной адаптации (табл. 2). Для того чтобы оценить, насколько адаптивные молекулярные изменения, произошедшие на различных стадиях формирования гаплогрупп мтДНК, нами использован TreeSAAP-анализ, позволяющий выявлять радикальные изменения аминокислот, которые способны изменять физико-химические свойства участков белка. Предполагается, что наиболее радикальные изменения свидетельствуют о влиянии адаптации, т.е. направленного отбора [11]. Результаты анализа показали, что только три замены являются радикальными (табл. 2). Одна из них возникла в момент образования гаплогруппы U4, характерной для населения Восточной Европы, Западной и Южной Сибири, и две замены возникли в момент образования подгрупп U5a1 и U5a1a1b. Эти подгруппы характерны, главным образом, для населения Восточной и Центральной Европы. Время возникновения подгрупп U5a1 и U5a1a1b приходится на стадию максимального похолодания, поэтому вполне вероятно, что обнаруженные радикальные замены сигнализируют об адаптивных изменениях генов цитохрома *b*

Таблица 2. Анализ изменений физико-химических свойств аминокислотных замен, ассоциированных с гаплогруппами мтДНК различного эволюционного возраста

Гаплогруппа мтДНК	Возраст (в тыс. лет)	Аминокислотная замена	Ген	Положительный отбор ($P < 0.001$), категории значимости и характер изменения свойств аминокислот	
				Стабилизирующий	Направленный (адаптация)
U4	21,2	M316T	<i>Cytb</i>	–	6, pH_i
U4c	24,0	F50L	<i>ND4</i>	2, C_α	–
U5	31,0	V91I	<i>CO3</i>	1, P_β	–
U5a	20,0	H16R	<i>Cytb</i>	–	–
U5a1	19,2	T158A	<i>Cytb</i>	–	6, pH_i
U5a1a1b	19,0	H4Y	<i>ND5</i>	–	7, α_m
U5b2	28,5	Q434R	<i>ND5</i>	–	–
U5b2a	20,8	N88S	<i>ND2</i>	–	–
U5b2b	24,0	I100V	<i>ND5</i>	–	–
U5b2b	24,0	T432A	<i>ND5</i>	–	–
U4a1	12,3	M201V	<i>ND5</i>	–	–
U4c1	11,1	S182A	<i>AT6</i>	–	–
U5a1b1c	10,0	A177T	<i>AT6</i>	–	–
U5a1b	10,3	N154S	<i>CO3</i>	–	–
U5a2a	8,5	S531T	<i>ND5</i>	–	–
V1	9,8	I57T	<i>ND2</i>	–	–
V1	9,8	M115V	<i>AT6</i>	–	–

Примечание. Указаны следующие изменения физико-химических свойств аминокислот: изоэлектрическая точка (pH_i), контактная область спирали (C_α), β -структура (P_β), α -спираль (α_m). Прочерк означает отсутствие достоверных ($P < 0,001$) изменений свойств аминокислот.

и *ND5* у европейцев в ледниковое время. Следует отметить, что в отношении аминокислотных замен в цитохроме *b* известно, что обе они находятся в петлевых участках белка, которые намного более консервативны, чем трансмембранные участки [8]. Замена T158A произошла в *cd2*-спирали *cd*-петли Q_0 -редокс центра цитохрома *b*, непосредственно взаимодействующей с цитохромом c_1 , кодируемым ядерным геномом [11]. Этот участок очень важен для функционирования дыхательной цепи, и поэтому возникающие в нем аминокислотные замены могут иметь адаптивное значение [9–11]. Не менее важной является замена M316T в *fg*-петле матричного домена цитохрома *b*, также имеющего большое функциональное значение [11].

Таким образом, анализ нуклеотидных последовательностей целых митохондриальных гено-

мов у населения Европы позволил обнаружить адаптивные варианты в различных митохондриальных генах и гаплогруппах мтДНК, возникшие согласно результатам молекулярного датирования во время последнего ледникового периода. Однако таких сигналов адаптации очень мало и поэтому вполне вероятно, что адаптивные варианты мтДНК были утрачены в голоцене по мере потепления, но эта гипотеза нуждается в проверке с помощью сравнительного анализа генетического материала современных и древних жителей Европы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Дальневосточного отделения Российской академии наук (грант 09-3-А-06-221).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Anderson, S., Bankier, A.T., Barrell, B.G., de Bruijn, M.H.L., Coulson, A.R., Drouin, J., Eperon, I.C., Nierlich, D.R., Roe, B.A., Sanger, F., Schreier, P.H., Smith, A.J.M., Staden, R., and Young, I.G. (1981) *Nature*, **290**, 457–467.
- Saraste, M. (1999) *Science*, **283**, 1488–1493.
- Soares, P., Achilli, A., Semino, O., Davies, W., Macaulay, V., Bandelt, H.J., Torroni, A., and Richards, M.B. (2010) *Curr. Biol.*, **20**, 174–183.
- Ruiz-Pesini, E., Mishmar, D., Brandon, M., Procaccio, V., and Wallace, D.C. (2004) *Science*, **303**, 223–226.
- Mishmar, D., Ruiz-Pesini, E., Golik, P., Macaulay, V., Clark, A.G., Hosseini, S., Brandon, M., Easley, K., Chen, E., Brown, M.D., Sukernik, R.I., Olckers, A., and Wallace, D.C. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 171–176.
- Elson, J.L., Turnbull, D.M., and Howell, N. (2004) *Am. J. Hum. Genet.*, **74**, 229–238.
- Kivisild, T., Shen, P., Wall, D.P., Do, B., Sung, R., Davis, K., Passarino, G., Underhill, P.A., Scharfe, C., Torroni, A., Scozzari, R., Modiano, D., Coppa, A., de Knijff, P., Feldman, M., Cavalli-Sforza, L.L., and Oefner, P.J. (2006) *Genetics*, **172**, 373–387.
- Irwin, D.M., Kocher, T.D., and Wilson A.C. (1991) *J. Mol. Evol.*, **32**, 128–144.
- Da Fonseca, R.R., Johnson, W.E., O'Brien, S.J., Ramos, M.J., and Antunes, A. (2008) *BMC Genomics*, **9**, e119.
- McClellan, D.A., and McCracken, K.G. (2001) *Mol. Biol. Evol.*, **18**, 917–925.
- McClellan, D.A., Palfreyman, E.J., Smith, M.J., Moss, J.L., Christensen, R.G., and Sailsbery, J.K. (2005) *Mol. Biol. Evol.*, **22**, 437–455.
- Kimura, M. (1981) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**, 5773–5777.
- Malyarchuk, B.A., Grzybowski, T., Derenko, M., Perkova, M., Vanecek, T., Lazur, J., Gomolcak, P., and Tsybovsky, I. (2008) *Mol. Biol. Evol.*, **25**, 1651–1658.
- Malyarchuk, B., Derenko, M., Denisova, G., and Kravtsova, O. (2010) *Mol. Biol. Evol.*, **27**, 2220–2226.
- Malyarchuk, B., Derenko, M., Grzybowski, T., Perkova, M., Rogalla, U., Vanecek, T., and Tsybovsky, I. (2010) *PLoS ONE*, **5**, e10285.
- Achilli, A., Rengo, C., Battaglia, V., Pala, M., Olivieri, A., Fornarino, S., Magri, C., Scozzari, R., Babudri, N., Santachiara-Benerecetti, A.S., Bandelt, H.J., Semino, O., and Torroni, A. (2005) *Am. J. Hum. Genet.*, **76**, 883–886.
- Finnila, S., Lehtonen, M.S., and Majamaa, K. (2001) *Am. J. Hum. Genet.*, **68**, 1475–1484.
- Tamura, K., Dudley, J., Nei, M., and Kumar, S. (2007) *Mol. Biol. Evol.*, **24**, 1596–1599.
- Woolley, S., Johnson, J., Smith, M.J., Crandall, K.A., and McClellan, D.A. (2003) *Bioinformatics*, **19**, 671–672.
- Prost, S., Smirnov, N., Fedorov, V.B., Sommer, R.S., Stiller, M., Nagel, D., Knapp, M., and Hofreiter, M. (2010) *PLoS ONE*, **5**, e10447.
- Деренко М.В., Малярчук Б.А. (2010) *Молекулярная филогеография населения Северной Евразии по данным об изменчивости митохондриальной ДНК*, СВНЦ ДВО РАН, Магадан.

ADAPTIVE EVOLUTION SIGNALS IN MITOCHONDRIAL GENES OF EUROPEANS

B. A. Malyarchuk

*Institute of Biological Problems of the North,
Far-East Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. Portovaya 18, Magadan 685000, Russia;
fax: (4132)634-463, E-mail: malyarchuk@ibpn.ru*

Received December 27, 2010
Revision received February 1, 2011

Since modern Europeans appear to be rather descendants of the Late Pleistocene European peoples that survived the last glaciations, it is quite expected to find in their modern gene pool the presence of adaptive genetic variants originating in the Ice Age. To search such adaptive variants, mitochondrial genomes of modern peoples from Eastern and Central Europe belonging to haplogroups U4, U5, and V, whose diversification was connected with the Late Pleistocene and Holocene periods, have been analyzed. Results of analysis of distribution of nonsynonymous and synonymous substitutions, as well as of search for radical amino acid changes arising under the influence of adaptation (positive destabilizing selection), allowed us to detect signals of molecular adaptation in different mitochondrial genes and haplogroups. However, there were few strong adaptive signals ($z > 3.09$, $P < 0,001$), which may be due to loss of adaptive mtDNA haplotypes during the Holocene warming.

Key words: human mitochondrial genome, adaptive evolution, selection