

УДК 575.174:599

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МУТАЦИОННЫХ СПЕКТРОВ ГИПЕРВАРИАБЕЛЬНОГО СЕГМЕНТА 1 В ФИЛОГЕОГРАФИЧЕСКИХ ГРУППАХ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК ЧЕЛОВЕКА

© 2004 г. Б. А. Малярчук\*

*Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, 685000*

Поступила в редакцию 30.10.2003 г.

Проанализирована изменчивость нуклеотидных последовательностей гипервариабельного сегмента 1 мтДНК, относящихся к 88 филогеографическим кластерам, распространенным среди населения Африки, Западной и Восточной Евразии. Выявлены достоверные различия в распределении мутаций в митохондриальных генофондах региональных групп человека. Приведен список нуклеотидных позиций гипервариабельного сегмента 1, нестабильность которых объясняется моделью дислокации (смещения) цепей мтДНК в процессе репликации. Показано, что смещение цепей ДНК является одним из главных механизмов контекст-зависимого мутагенеза мтДНК в процессе региональной дифференциации популяций человека.

*Ключевые слова:* митохондриальная ДНК человека, главная некодирующая область, гипервариабельный сегмент 1, нуклеотидные замены, “горячие” точки, механизмы мутагенеза.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE HYPERVARIABLE SEGMENT 1 MUTATIONAL SPECTRA IN HUMAN MITOCHONDRIAL DNA PHYLOGEOGRAPHIC GROUPS, by B. A. Malyarchuk (Institute of Biological Problems of the North, Far-East Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, 685000 Russia; \*e-mail: malyar@ibpn.kolyma.ru). Variability of the mtDNA hypervariable segment 1 (HVS 1) nucleotide sequences belonging to 88 phylogeographic clusters characteristic for human populations of Africa, West and East Eurasia was analyzed. Statistically significant differences between distribution of mutations in mitochondrial gene pools of the human continental groups were revealed. The list of the HVS 1 nucleotide positions characterizing by instability explained by the model of mtDNA strands dislocation during the replication process is suggested. It was shown that DNA strands dislocation during mtDNA replication is one of the key mechanisms of the context-dependent mtDNA mutagenesis during the regional differentiation of human populations.

Геном митохондрий человека представлен кольцевыми молекулами ДНК размером 16569 п.н., которые наследуются клонально по материнской линии без рекомбинации [1, 2]. Изучение изменчивости митохондриального генома приобрело особую актуальность в последние десятилетия в связи с развитием исследований в области эволюции человека, генетической истории этнорасовых групп и молекулярной медицины.

С помощью популяционно-генетических исследований установлено, что митохондриальный генофонд человека характеризуется континент-специфическим распределением монофилетических кластеров (групп и подгрупп) ДНК, а генофонды этнорасовых групп человека представлены различными комбинациями групп мтДНК [2]. Согласно данным филогеографических исследований, все евразийские группы мтДНК входят в состав трех макрогрупп – М, N и R, которые про-

изошли из единственной африканской группы L3 и начали распространяться в Евразии ~60 тыс. лет тому назад по мере освоения ее территорий человеком современного типа [3–5]. Митохондриальные генофонды популяций западной и восточной частей Евразии имеют различное происхождение и принципиально различаются по составу групп мтДНК. В генофондах популяций Западной Евразии наибольшее распространение получили группы мтДНК, относящиеся к макрогруппам N и R, в генофондах популяций Восточной Евразии – группы мтДНК, принадлежащие макрогруппе M, а также восточноевразийские разновидности макрогрупп N и R. Генофонды африканских популяций представлены группами мтДНК из макрогруппы L.

Существование географических различий в распределении групп мтДНК у населения Евразии и Африки может объясняться с разных позиций. С одной стороны, эти различия могли возникнуть в результате случайных процессов. В этом случае

\* Эл. почта: malyar@ibpn.kolyma.ru

следует предположить, что заселение человеком разных регионов Евразии изначально происходило малыми по численности группами, вследствие чего дрейф генов играл исключительную роль в фиксации вариантов мтДНК, относящихся к определенным макрогруппам. С другой стороны, генетические различия между региональными группами населения Евразии могли возникнуть под воздействием отбора, которым сопровождался процесс адаптации популяций к новым климато-географическим условиям. К настоящему времени уже получены данные о возможном влиянии отбора на формирование особенностей митохондриальных генофондов различных региональных групп населения [6–11]. Так, при изучении изменчивости нуклеотидных последовательностей полногеномных мтДНК у населения тропической, умеренной и арктической зон [10] обнаружены различия в вариабельности митохондриальных генов, что может объясняться участием климатических факторов в том комплексе причин, которые привели к структурным различиям митохондриальных генофондов региональных групп населения мира. Между тем, неизученным остается вопрос о том, в какой мере отбор мог повлиять на изменчивость главной некодирующей области мтДНК, в которой сосредоточены все структурно-функциональные элементы, ответственные за инициацию и регуляцию процессов транскрипции и репликации митохондриального генома. Поэтому, учитывая существующую филогеографическую структуру митохондриального генофонда, на первом этапе представляется целесообразным проанализировать мутационные спектры участков главной некодирующей области мтДНК в разных региональных группах населения. Наиболее изучена изменчивость нуклеотидных последовательностей гипервариабельного сегмента 1 (ГВС1) главной некодирующей области, который расположен в ее 5'-части.

Цель настоящей работы состояла в анализе распределения нуклеотидных замен ГВС1 в типах мтДНК, относящихся к филогеографическим группам, характерным для населения трех регионов мира – Африки, Западной и Восточной Евразии.

### УСЛОВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

Поиск вариабельных позиций мтДНК проводили с помощью филогенетического подхода, позволяющего выявлять нестабильные нуклеотидные позиции, в которых идентичные мутации возникали независимо и многократно в разных кластерах мтДНК [12]. Использовали данные об изменчивости нуклеотидных последовательностей ГВС1 в монофилетических группах мтДНК, выделенных на основании данных о полиморфизме кодирующих участков митохондриального генома, темпы изменчивости которых значительно

ниже. Анализируемая нами база данных представлена 7482 последовательностями ГВС1 мтДНК (между позициями 16092–16365), принадлежащими к 88 группам мтДНК. Из них 28 групп (H, HV\*, pre-V, pre-HV, R\*, T1, T\*, J\*, J1a, J1b, J2, K, U\*, U1, U2, U3, U4, U5, U7, U8a, U8b, N1a, N1b, N1c, N\*, I, W, X) распространены у населения Западной Евразии ( $n = 3834$  последовательностей ГВС1 [13]), 34 группы мтДНК (C, Z, M8a, D4 (включая D\*), D5, G2, G3, G4, E, M\*, M7\*, M7b, M7c, M9, M10, A, N9a, N2, N\*, Y, R9a, R\*, F\*, F1a, F1b, F1c, F2, B\*, B4\*, B4a, B4b, B5\*, B5a, B5b) распространены в популяциях Восточной Евразии ( $n = 801$  по данным [14–18]) и 26 групп мтДНК (L1a1, L1a2, L1b, L1c\*, L1c1, L1c2, L1c3, L1d, L1e, L2a\*, L2a1a, L2a1b, L2b, L2c, L2d1, L2d2, L3b1, L3b2 (включая L3b\*), L3d, L3e1, L3e2, L3e3, L3e4, L3f\*, L3f1, L3g) распространены в популяциях Африки ( $n = 2847$  по данным [5]).

Анализ изменчивости и поиск вариабельных участков в ГВС1 мтДНК состоял из следующих этапов: (1) кластеризация нуклеотидных последовательностей ГВС1 в группы типов мтДНК, родственных по происхождению, на основании данных о распределении группоспецифических полиморфных вариантов кодирующих участков митохондриального генома с использованием метода медианных сетей; (2) поиск вариабельных позиций ГВС1 в пределах каждой из групп типов мтДНК; (3) оценка частоты встречаемости вариабельных позиций ГВС1 в разных группах типов мтДНК. Мутации учитывали относительно L-цепи кембриджской последовательности мтДНК человека [1], используемой в митохондриальной генетике в качестве эталонной. В анализе рассматривали только прямые мутации (единственное исключение – позиция 16223), поскольку для идентификации обратных мутаций и оценки независимости их появления в разных линиях мтДНК необходимо проведение анализа на уровне подгрупп мтДНК, что возможно пока лишь для некоторых групп мтДНК с хорошо охарактеризованной субструктурой [5]. В позиции 16223 регистрировали и прямые, и обратные мутации, поскольку установлено [3], что нуклеотидная последовательность ГВС1 кембриджской мтДНК, входящая в состав кластера R, отличается от эволюционно более ранних последовательностей мтДНК (N-, M- и L3-корневых) вариантом 16223C. Поэтому транзиции T → C, приводящие к появлению кластера R и отдельных типов мтДНК в составе макрогрупп M и L, учитывали как прямые мутации, а транзиции C → T, регистрируемые в различных группах мтДНК кластера R (H, J\*, K, pre-HV, R\*, U2, U3, U4, U5, B4), как обратные мутации.

Частоту гомоплазии прямых мутаций рассчитывали по соотношению числа независимых появлений идентичных мутаций в различных филогенетических кластерах к общему числу проанализи-

**Таблица 1.** Анализ распределения частот транзиций в региональных спектрах ГВС1 мтДНК

Транзиция	Западная Евразия: группы N(WEA), R(WEA)			Восточная Евразия: группы M, N(EEA), R(EEA)			Африка: группы L		
	<i>n</i>	<i>m</i>	<i>m/n</i>	<i>n</i>	<i>m</i>	<i>m/n</i>	<i>n</i>	<i>m</i>	<i>m/n</i>
T → C	38	274	7.2	36	161	4.4	34	203	5.9
C → T	71	429	6.0	61	180	2.9	56	338	6.0
A → G	47	134	2.8	32	65	2.0	42	97	2.3
G → A	14	72	5.1	8	54	6.7	10	62	6.2

Примечание. *n* – число полиморфных позиций; *m* – число мутаций; *m/n* – мутационное давление, показывающее среднее число мутаций на полиморфную позицию.

рованных кластеров мтДНК. Статистическую значимость различий между частотами мутаций в мутационных спектрах ГВС1 мтДНК определяли с помощью *t*-теста (пакет STATISTICA/w 5.0). Статистический анализ модели дислокационного мутагенеза ДНК проводили с помощью программы CONSEN [19, 20]. Эта модель основана на предположении о том, что смещение цепей ДНК на участках повторяющихся последовательностей в процессе репликации может приводить к последующему быстрому выравниванию последовательностей с появлением неспаренных оснований на месте смещения одной из цепей [21].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему времени получен очень большой массив данных об изменчивости ГВС1 мтДНК в популяциях человека. Например, только база данных “mtradius” [22] включает более 17000 индивидуальных нуклеотидных последовательностей. Однако, как показывает анализ опубликованных данных, число последовательностей ГВС1 с известным филогенетическим статусом, установленным с помощью дополнительного анализа полиморфизма кодирующих участков митохондриального генома, существенно ниже. Нами создана и изучается база данных, представленная 7482 нуклеотидными последовательностями ГВС1 (между позициями 16092–16365), которые относятся к 88 филогенетическим группам мтДНК, распространенным среди населения Африки и Евразии. Западноевразийские выборки представлены населением различных регионов Европы и Западной Азии, восточноевразийские, в основном, населением Северной Азии (Сибири и Центральной Азии), митохондриальный генофонд которой изучен наиболее полно, а африканские выборки – населением различных регионов Африки.

Генофонд западноевразийских популяций характеризуется типами мтДНК, которые в составе монофилиетических кластеров HV, TJ и U относятся к макрогруппе R, а в составе кластеров N1, W и X – к макрогруппе N [13]. Эти макрогруппы обо-

значены нами R(WEA) и N(WEA). В генофондах восточноевразийских популяций наибольшее распространение получили типы мтДНК из макрогруппы M, но распространены и типы мтДНК, относящиеся к макрогруппам R и N. Однако восточноевразийские линии R и N принадлежат к несвойственным для населения Европы и Западной Азии кластерам B и R9 в составе R(EEA), A и N9 в составе N(EEA) [16, 17]. В генофондах популяций Африки распространены в основном группы мтДНК, входящие в макрогруппу L, и лишь в северо-восточных популяциях встречаются группы U6 и M1 [5]. Однако последние мы не рассматривали, так как они имеют евразийское происхождение [4, 23].

Анализ мутационного спектра ГВС1, реконструированного по L-цепи кембриджской последовательности мтДНК, у представителей трех региональных групп населения показал, что из 274 проанализированных позиций ГВС1 переменными являются 202, в которых произошли 2212 мутаций. Эти мутации относятся преимущественно к транзициям, а соотношение числа транзиций к трансверсиям составляет 14 : 1. Значение этого параметра несколько варьирует в мутационных спектрах региональных групп населения: в популяциях Западной Евразии – 13.5 : 1, Африки – 14 : 1, Восточной Евразии – 15.8 : 1. Рассматривая распределение транзиций в отдельных филогеографических группах мтДНК (табл. 1), можно видеть, что в спектрах ГВС1 наиболее распространены пиримидиновые транзиции, число которых в 3.4 раза превышает число пуриновых транзиций в региональных группах Африки и Западной Евразии и в 2.9 раза среди населения Восточной Евразии. Информативным является показатель соотношения числа переменных позиций и мутаций, произошедших в них. Этот показатель оценивает мутационное давление на нуклеотид. Значения этого показателя высоки для всех нуклеотидов, за исключением аденина. Кроме этого, пониженное в сравнении с остальными региональными группами мутационное давление на цитозины наблюдается в восточноевразийской группе (2.9 против 6.0).

Необходимо отметить, что вариабельность нуклеотидов (по числу полиморфных позиций) достоверно коррелирует с их содержанием в ГВС1 ( $r = 0.99$ ) – чем более распространены нуклеотиды определенного типа, тем более они вариабельны. Однако распределение показателей мутационного давления не соответствует нуклеотидному составу. Так, адениновые основания, которые наряду с цитозиновыми (34.7 и 35% соответственно) наиболее часто встречаются в L-цепи ГВС1 мтДНК, испытывают минимальное мутационное давление по сравнению со всеми остальными нуклеотидами (табл. 1). Между тем, гуанин, доля которого мала (всего 9.1%), характеризуется высоким мутационным давлением (не менее пяти независимых мутаций на полиморфную G-позицию).

Результаты сравнительного анализа мутационных спектров ГВС1 мтДНК в трех региональных группах человека свидетельствуют о существовании нуклеотидных позиций, вариабельных во всех трех сравниваемых группах. В табл. 2 указаны 18 таких позиций, каждая из которых хотя бы в одной из филогеографических групп мтДНК является “горячей” точкой, т.е. характеризуется независимым возникновением в разных группах мтДНК более 10 раз [24]. Из этих позиций наиболее “горячие” – 16093, 16129, 16189, 16311, 16362, идентичные мутации в которых обнаружены более 10 раз в каждом из региональных спектров мутаций ГВС1 мтДНК, т.е. в 28 группах мтДНК населения Западной Евразии, в 34 группах мтДНК населения Восточной Евразии и 26 группах мтДНК населения Африки. Важно отметить, что изученные мутационные спектры достоверно ( $p < 0.05$ ) различаются по частоте возникновения мутаций в определенных позициях ГВС1 (табл. 3). В ячейках табл. 3, расположенных по горизонтали, указаны нуклеотидные позиции, мутации в которых возникали достоверно чаще лишь в одной из трех сравниваемых региональных групп. Наибольшее число таких позиций зарегистрировано в западноевразийском мутационном спектре. Результаты, представленные в табл. 3, свидетельствуют о том, что в западноевразийском спектре мутации в 35 позициях возникали чаще, чем в восточноевразийском и в 21 позиции – чаще, чем в африканском спектре. В африканском спектре выявлены 3 и 20 позиций, по частоте мутаций в которых этот спектр отличается от западно- и восточноевразийского спектров соответственно. В восточноевразийском мутационном спектре отмечена лишь одна позиция (16319), в которой мутации возникали чаще в сравнении с африканским спектром. В ячейках, расположенных по диагонали, указаны нуклеотидные позиции, вариабельные только в одной из региональных групп. Мутации в этих позициях являются, таким образом, уникальными (их количество составляет 15, 7 и 2 для западноевразийского, африканского и восточное-

**Таблица 2.** Гипервариабельные позиции ГВС1 и число параллельных мутаций в региональных спектрах мтДНК\*

Позиция	Тип мутации	Западная Евразия: 28 групп мтДНК	Восточная Евразия: 34 группы мтДНК	Африка: 26 групп мтДНК
16093	T → C	22	13	20
16129	G → A	15	19	12
16145	G → A	12	12	10
16172	T → C	14	10	15
16189	T → C	22	15	24
16192	C → T	13	5	15
16209	T → C	10	6	15
16234	C → T	11	7	16
16256	C → T	12	5	17
16261	C → T	9	5	11
16274	G → A	12	7	13
16278	C → T	15	4	14
16290	C → T	12	4	7
16291	C → T	16	8	16
16304	T → C	13	7	4
16311	T → C	20	20	15
16355	C → T	12	6	11
16362	T → C	20	13	21

\* Указано число параллельных мутаций в группах мтДНК.

вразийского спектров соответственно). Подобные уникальные регион-специфичные мутации, возникшие независимо в двух и более кластерах мтДНК, распространены во всех трех анализируемых спектрах ГВС1. Примечательно, что среди уникальных регион-специфичных мутаций велика доля трансверсий (до 70%, как в африканском спектре, где пять из семи мутаций представлены трансверсиями).

Таким образом, полученные данные однозначно свидетельствуют о том, что мутационные спектры ГВС1 мтДНК трех региональных групп человека достоверно отличаются по частоте появления мутаций в определенных нуклеотидных позициях. Более того, за время отдельной эволюции митохондриальных генофондов, дивергенция которых началась десятки тысяч лет тому назад, некоторые нуклеотидные позиции приобрели неустойчивость лишь в определенных филогеографических (региональных) группах мтДНК. Причины этого неясны. Как уже отмечалось, ранее [10] были обнаружены различия в распределении несинонимических мутаций в генах митохондриального генома в филогеографических группах мтДНК, распространенных в популяциях тропи-

**Таблица 3.** Различия в распределении мутаций ГВС1 в региональных филогеографических группах мтДНК

Группа	Западная Евразия: N(WEA), R(WEA)	Восточная Евразия: M, N(EEA), R(EEA)	Африка: L
Западная Евразия: N(WEA), R(WEA)	<b>16094, 16129GC, 16144, 16164AT, 16165, 16195, 16211, 16214CA, 16216, 16219, 16220AC, 16239CA, 16267, 16281, 16336</b>	16093, 16114, <b>16147</b> , 16168, 16169, 16186, 16188, 16189, 16192, 16207, <b>16211</b> , 16214, <b>16220AC, 16222, 16223, 16224, 16231</b> , 16239, 16256, 16264, <b>16265</b> , 16265AC, 16278, 16286, 16290, 16291, <b>16297, 16304</b> , 16318, <b>16318AT</b> , 16320, 16327, 16355, <b>16356</b> , 16362	16136, <b>16147</b> , 16174, <b>16211, 16220AC, 16222, 16223, 16224, 16231</b> , 16262, <b>16265</b> , 16271, 16287, <b>16297</b> , 16298, <b>16304, 16318AT</b> , 16319, 16324, 16325, <b>16356</b>
Восточная Евразия: M, N(EEA), R(EEA)		<b>16164, 16291CA</b>	16319
Африка: L	<b>16111CA, 16166, 16254</b>	16093, <b>16111CA</b> , 16114, <b>16166</b> , 16169, 16172, 16186, 16187, 16188, 16189, 16192, 16209, 16213, 16214, 16234, <b>16254</b> , 16256, 16264, 16278, 16320	<b>16111CA, 16141, 16187CA, 16188CA, 16284AC, 16293AT, 16330</b>

Примечание. Показаны транзиции относительно L-цепи кембриджской последовательности мтДНК. В случае трансверсий тип замен указан полностью. По диагонали показаны мутации, отмеченные лишь в соответствующей региональной группе (уникальные мутации); по горизонтали показаны мутации, по распространенности которых региональные спектры мтДНК различаются достоверно ( $p < 0.05$ ). Жирным выделены регион-специфичные мутации, т.е. мутации, присутствующие как исключительно в одном из трех сравниваемых спектров, так и достоверно более частые лишь в одном из региональных спектров мтДНК.

ческой, умеренной и арктической зон, и эти различия объяснялись действием отбора, которым сопровождалась адаптация популяций. В любом случае, однако, необходимо более глубокое понимание молекулярных механизмов появления мутаций и “горячих” точек в митохондриальном геноме.

Проведенные нами ранее исследования показали, что механизмы возникновения мутаций в главной некодирующей области мтДНК определяются в значительной мере контекстом ДНК [24, 25]. Один из наиболее значимых механизмов – это смещение (дислокация) цепей ДНК на участках однонуклеотидных последовательностей или участках, способных к формированию вторичных структур типа шпильки и петель, в процессе репликации ДНК. Так, модель дислокационного мутагенеза объясняет появление 20% “горячих” точек в ГВС1 [24].

Анализ мутационного спектра ГВС1, рассмотренного в нашей работе, показал, что появление 23.4% мутаций (517 из 2212), возникших в 34.7% переменных позиций (70 из 202), также можно объяснить в рамках модели дислокационного мутагенеза. В табл. 4 приведен полный список позиций, в которых возникают дислокационные мутации в ГВС1 мтДНК. В анализе мутаций, расположенных вблизи от позиции 16223, мы учитывали варианты контекста, определяемые наличием Т или С в позиции 16223. Например, корневые последовательности групп Z и K имеют, соответственно, вид 16185-16223-16224-16260-16298 и 16224-16311 (транзиции записаны относительно последовательности кембриджской мтДНК). В данном случае мутация в позиции 16224 возникала дважды на разном контексте ближайшего нукле-

отидного окружения – в группе Z в позиции 16223 находится тимин, в группе K – цитозин. В обоих случаях наиболее вероятным представляется возникновение транзиции в позиции 16224 в результате дислокационного мутагенеза, однако причины его различны. Так, в случае K-последовательностей транзиция в позиции 16224 образуется на контексте R-корневой последовательности – от СССТСАА к СССССАА (позиция 16224 выделена, дислокационный участок подчеркнут). В Z-последовательностях транзиция в позиции 16224 возникает на контексте M-корневой последовательности – от ССТТСАА к ССТССАА.

В списке дислокационных мутаций (табл. 4) выделены мутации, наблюдаемые в региональных спектрах мутаций ГВС1 мтДНК (табл. 3). Следует отметить, что доля позиций, в которых возникают дислокационные мутации, составила 34.5% (19 из 55) и 16.7% (4 из 24) соответственно в западноевразийском и африканском спектрах (дислокационные мутации, соответствующие отдельным региональным спектрам, указаны в табл. 4). Единственная позиция (16319), мутации в которой достоверно чаще возникают в восточноевразийских группах мтДНК в сравнении с африканскими, также относится к числу позиций, подверженных дислокационному мутагенезу. Таким образом, модель смещения цепей мтДНК в процессе репликации митохондриального генома способна объяснить происхождение целого ряда мутаций в региональных спектрах мтДНК, однако разнообразие механизмов генерирования мутаций в митохондриальном геноме очевидно выше, в связи с чем необходимо дальнейшее изучение этой важной проблемы.

**Таблица 4.** Дислокационные мутации в ГВС1 мтДНК

Мутация	Нуклеотидная позиция
Транзиции	
C → T	16095, 16173, <b>16188</b> <sup>1,2</sup> , 16197, <b>16223</b> <sup>1</sup> , 16250, <b>16262</b> <sup>1</sup> , <b>16287</b> <sup>1</sup> , 16296, 16353, <b>16355</b> <sup>1</sup> , 16358, 16363
T → C	<b>16094</b> <sup>1</sup> , 16152, <b>16172</b> <sup>2</sup> , <b>16189</b> <sup>1,2</sup> , 16223, <b>16224</b> <sup>1</sup> , 16249, 16263, 16288, <b>16297</b> <sup>1</sup> , 16352, <b>16356</b> <sup>1</sup> , 16357, <b>16362</b> <sup>1</sup>
A → G	16119, 16203, <b>16207</b> <sup>1</sup> , <b>16254</b> <sup>2</sup> , 16272, 16275, <b>16318</b> <sup>1</sup>
G → A	16204, 16255, 16274, <b>16319</b> <sup>1,3</sup>
Трансверсии	
T → A	16092, 16342
A → T	16120, 16137, 16171, 16351
T → G	16144
A → C	16166, <b>16220</b> <sup>1</sup> , 16227, 16240, 16258, <b>16265</b> <sup>1</sup> , 16269, 16293
C → A	16108, 16114, 16147, 16169, <b>16214</b> <sup>1</sup> , <b>16239</b> <sup>1</sup> , 16242, 16245, 16257, 16266, 16278, 16286, 16292, 16327
C → G	16107, 16111, 16128
G → C	<b>16129</b> <sup>1</sup> , 16319

<sup>1</sup> Западноевразийский спектр мутаций.

<sup>2</sup> Африканский спектр мутаций.

<sup>3</sup> Восточноевразийский спектр мутаций.

Примечание. Мутации показаны относительно L-цепи кембриджской последовательности мтДНК. Выделены мутации, указанные в региональных спектрах мутаций ГВС1 (табл. 3).

Автор искренне благодарен И.Б. Рогозину (ИЦиГ СО РАН) и М.В. Деренко (ИБПС ДВО РАН) за помощь в проведении данного исследования.

Работа выполнена при финансовой поддержке Дальневосточного отделения Российской академии наук (03-3-А-06-096 и 04-3-А-06-039).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Anderson S., Bankier A.T., Barrel B.G. et al. 1981. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*. **290**, 457–465.
- Wallace D.C. 1995. Mitochondrial DNA variation in human evolution, degenerative disease and aging. *Am. J. Hum. Genet.* **57**, 201–223.
- Watson E., Forster P., Richards M., Bandelt H.-J. 1997. Mitochondrial footprints of human expansions in Africa. *Am. J. Hum. Genet.* **61**, 691–704.
- Quintana-Murci L., Semino O., Bandelt H.-J. et al. 1999. Genetic evidence for an early exit of Homo sapiens sapiens from Africa through eastern Africa. *Nature Genet.* **23**, 437–441.
- Salas A., Richards M., De la Fe T. et al. 2002. The making of the African mtDNA landscape. *Am. J. Hum. Genet.* **71**, 1082–1111.
- Excoffier L. 1990. Evolution of human mitochondrial DNA: evidence for departure from a pure neutral model of populations at equilibrium. *J. Mol. Evol.* **30**, 125–139.
- Малыарчук Б.А., Деренко М.В. 1995. Полиморфизм региона V митохондриальной ДНК у коренного и пришлого населения Северо-Восточной Азии. *Генетика*. **31**, 1308–1313.
- Малыарчук Б.А., Соловечук Л.Л. 1997. Отрицательная связь между разнообразием ядерного и митохондриального геномов в популяциях арктических монголоидов Северо-Восточной Азии. *Генетика*. **33**, 532–538.
- Torroni A., Rengo C., Guida V. et al. 2001. Do the four clades of the mtDNA haplogroup L2 evolve at different rates? *Am. J. Hum. Genet.* **69**, 1348–1356.
- Mishmar D., Ruiz-Pesini E., Golik P. et al. 2003. Natural selection shaped regional mtDNA variation in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **100**, 171–176.
- Moilanen J.S., Majamaa K. 2003. Phylogenetic network and physicochemical properties of nonsynonymous mutations in the protein-coding genes of human mitochondrial DNA. *Mol. Biol. Evol.* **20**, 1195–1210.
- Малыарчук Б.А., Деренко М.В. 2001. Изменчивость митохондриальной ДНК человека: распределение “горячих точек” в гипервариабельном сегменте I главной некодирующей области. *Генетика*. **37**, 991–1001.
- Richards M., Macaulay V., Hickey E. et al. 2000. Tracing European founder lineages in the Near Eastern mtDNA pool. *Am. J. Hum. Genet.* **67**, 1251–1276.
- Derbeneva O.A., Starikovskaya E.B., Wallace D.C., Sukernik R.I. 2002. Traces of early Eurasians in the Mansi of Northwest Siberia revealed by mitochondrial DNA analysis. *Am. J. Hum. Genet.* **70**, 1009–1014.
- Дербенева О.А., Стариковская Е.Б., Володько Н.В. и др. 2002. Изменчивость митохондриальной ДНК у кетов и нганасан в связи с первоначальным заселением Северной Евразии. *Генетика*. **38**, 1554–1560.
- Kivisild T., Tolk H.-V., Parik J. et al. 2002. The emerging limbs and twigs of the East Asian mtDNA tree. *Mol. Biol. Evol.* **19**, 1737–1751.
- Yao Y.-G., Kong Q.-P., Bandelt H.-J. et al. 2002. Phylogenetic differentiation of mitochondrial DNA in Han Chinese. *Am. J. Hum. Genet.* **70**, 635–651.
- Derenko M.V., Grzybowski T., Malyarchuk B.A. et al. 2003. Diversity of mitochondrial DNA lineages in South Siberia. *Ann. Hum. Genet.* **67**, 391–411.
- Rogozin I.B., Kolchanov N.A. 1992. Somatic hypermutagenesis in immunoglobulin genes. II. Influence of neighbouring base sequences on mutagenesis. *Biochim. Biophys. Acta*. **1171**, 11–18.
- Rogozin I.B., Kondrashov F.A., Glazko G.V. 2001. Use of mutation spectra analysis software. *Hum. Mutat.* **17**, 83–102.
- Kunkel T.A., Soni A. 1988. Mutagenesis by transient misalignment. *J. Biol. Chem.* **263**, 14784–14789.

22. Forster P., Cali F., Röhl A. et al. 2002. Continental and subcontinental distributions of mtDNA control region types. *Int. J. Legal Med.* **116**, 99–108.
23. Macaulay V., Richards M., Hickey E. et al. 1999. The emerging tree of West Eurasian mtDNAs: a synthesis of control-region sequences and RFLPs. *Am. J. Hum. Genet.* **64**, 232–249.
24. Malyarchuk B.A., Rogozin I.B., Berikov V.B., Derenko M.V. 2002. Analysis of phylogenetically reconstructed mutational spectra in human mitochondrial DNA control region. *Hum. Genet.* **111**, 46–53.
25. Малярчук Б.А. 2002. Роль контекста в возникновении мутаций в гипервариабельном сегменте 1 митохондриальной ДНК человека. *Молекуляр. биология.* **36**, 418–423.