

## ФИЛОГЕОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА

Б.А. Малярчук, М.В. Деренко

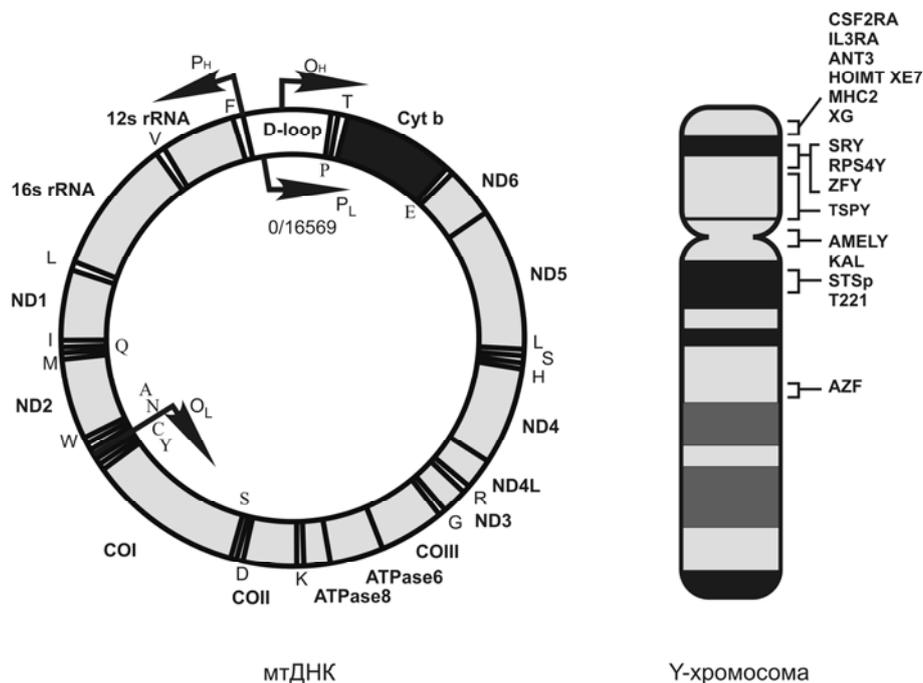
Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения РАН,  
Магадан, Россия, e-mail: malyar@ibpn.ru, mderenko@mail.ru

На основании данных об изменчивости митохондриальной ДНК (мтДНК) в популяциях человека рассмотрено современное состояние проблемы происхождения человека и формирования его этнорасовых групп. Основное внимание уделяется развитию филогеографического направления в митохондриальной геномике человека. На основании результатов филогеографического анализа распределения групп мтДНК в современных популяциях человека приводятся примеры реконструкции древнейшей генетической истории населения Евразии и Америки.

С самого начала исследования изменчивости мтДНК у животных стали развиваться в русле направления популяционной и эволюционной генетики, которое получило название внутривидовой филогеографии (Avice *et al.*, 1979, 1987). Это достаточно широкое направление исследует, в первую очередь, два аспекта изменчивости мтДНК: 1) степень и характер филогенетической дифференциации между вариантами (гаплотипами) мтДНК и 2) географическое распределение филогенетических групп (клад) мтДНК (Avice, 1989). Дж. Эвайзом и его коллегами (Avice *et al.*, 1987) предложено несколько филогеографических категорий, в соответствии с которыми рассматривается географическое распределение митохондриальных групп и степень дивергенции мтДНК между группами и в пределах групп мтДНК. Филогеографический подход является составной частью популяционной и эволюционной биологии и служит мостом между филогенетической систематикой, исследующей макроэволюцию, и популяционной генетикой, занимающейся проблемами микроэволюции. Молекулярная филогеография направлена, таким образом, на объединение популяционного и эволюционного подходов в генетике, систематике и экологии посредством изучения филогенетической истории отдельных генов или генных продуктов. Очевидно, что каждая ветвь в

макроэволюционных филогенетических конструкциях не является чем-то единым и совершенно незыблемым, а, наоборот, существенно субструктурирована и характеризуется собственной, очень динамичной и уникальной историей. Поэтому для понимания эволюции видов крайне важно совмещать эволюционный подход с популяционным и генеалогическим подходами.

В последние годы филогеографический подход широко и успешно используется в исследованиях изменчивости высокополиморфных генетических систем человека – мтДНК и Y-хромосомы (рис. 1). В русле филогеографического подхода развивается и молекулярная археология – направление генетики, изучающее эволюционные взаимоотношения между организмами на основании анализа биомолекул исчезнувших видов животных и растений. Наиболее информативна в этом отношении мтДНК, небольшой размер и высокая копияность которой позволяют получать препараты мтДНК и далее успешно их анализировать (Paabo, 1989). Конечно, возможность получения пригодного для анализа препарата ДНК в значительной степени зависит от степени сохранности древних тканей и подобные исследования, как правило, не могут проводиться на популяционном уровне, тем не менее анализ ДНК даже отдельных особей позволяет получать ценнейшую информацию об эволю-



**Рис. 1.** Схема структурной организации митохондриального генома и Y-хромосомы человека. Показана локализация генов на мтДНК (размер генома – 16569 пар нуклеотидов) и Y-хромосоме (размер – около 60 млн. пар нуклеотидов).

ции таксонов. Наиболее интенсивно накапливаются данные об изменчивости древней мтДНК у человека и его родственников в эволюционном древе *Homo*, например, неандертальцев (Serre *et al.*, 2004).

Данные об изменчивости митохондриального генома в современных этнорасовых группах человека широко используются для реконструкции истории происхождения человека. Наследование мтДНК человека строго по материнской линии и без рекомбинаций обеспечивает преемственность между поколениями и позволяет проводить генеалогический анализ популяционных данных. Получаемая информация имеет непосредственное отношение к эволюции митохондриального генофонда женской половины человечества. Однако основанные на изменчивости мтДНК реконструкции глобальных процессов, случившихся в истории *Homo sapiens*, очевидно, носят универсальный характер.

Существующее неравновесие по сцеплению между мутациями в митохондриальном геноме позволяет рассматривать молекулу мтДНК как единый локус, представленный множеством аллелей – типов мтДНК, определенные группы которых соответствуют

группам сцепления между определенными мутациями. Эта особенность молекул мтДНК имеет важное значение для изучения молекулярной эволюции, поскольку благодаря ассоциативности мутаций, разнообразие митохондриального генофонда хранит в себе множество их комбинаций, по которым можно проследить изменения молекул мтДНК во времени и классифицировать молекулярные изменения в приложении к эволюции популяций.

Одной из важнейших проблем в происхождении рас человека является вопрос о центрах их возникновения. Существующие гипотезы первичных очагов возникновения расовых различий разделяются на моноцентрические и полицентрические в различных вариантах. Подобное разделение во взглядах на расообразовательные процессы, существовавшее и существующее среди антропологов, первое время имело место и среди генетиков, занимающихся анализом изменчивости мтДНК. В первых работах по исследованию изменчивости мтДНК в расовых группах человека предлагались различные варианты происхождения человека. Так, основываясь на данных о распределении таких маркеров

мтДНК, как *HpaI*-1 и *SacI*-1, в трех расовых группах человека и у приматов, Денаро и др. (Denaro *et al.*, 1981) и Миншу и др. (Minshu *et al.*, 1988) предлагали вывод о восточноазиатском происхождении человека и о наибольшей древности монголоидной расы. Наиболее же обоснованными и популярными в 1980-е годы стали выводы Канн и др. (Cann *et al.*, 1987) об африканском происхождении человека. Эта гипотеза получила название «африканской Евы». Использование филогенетического анализа данных о рестрикционном полиморфизме мтДНК, а позже и данных об изменчивости нуклеотидных последовательностей гипервариабельного сегмента 1 (ГВС1) мтДНК позволило предположить, что анатомически современные люди произошли в Африке 100–200 тыс. лет назад, а затем стали постепенно распространяться по планете, замещая архаические формы людей, по-видимому, без смешения с ними. Следует отметить, что к настоящему времени гипотеза «африканской Евы» базируется уже на существенно более надежной основе и получила широкое распространение не только среди генетиков. Использование полногеномного анализа изменчивости мтДНК у представителей трех рас человека (Ingman *et al.*, 2000) позволило избежать ряд проблем, связанных, в первую очередь, с нестабильностью мутаций в ГВС1 и доказать на основании распределения мутаций в кодирующих участках мтДНК, что наиболее древние линии мтДНК представлены в генофонде негроидов. Возраст общего предка людей, рассчитанный исходя из значений дивергенции мтДНК, составил  $171500 \pm 50000$  лет. Более того, в генофонде африканцев имеются митохондриальные линии, эволюционное развитие которых могло привести к наблюдаемому в настоящее время разнообразию мтДНК в неафриканских популяциях. Этот вывод полностью согласуется с полученными ранее данными, которые были основаны лишь на анализе изменчивости ГВС1 мтДНК (Watson *et al.*, 1987), но показали, тем не менее, что линии мтДНК, характеризующие генофонды популяций Евразии и Америки, ведут свое происхождение от одной из подгрупп (L3a) африканской группы L.

Монофилетическое происхождение *H. sapiens*, показанное в работе Канн и др. (Cann *et al.*, 1987), позволило авторам этого исследова-

ния предположить, что азиатский *Homo erectus* был замещен (без смешения) появившимися из Африки более прогрессивными формами *Homo sapiens*. Аналогичная в своем роде история, по-видимому, повторилась 50–40 тыс. лет назад в Европе. Археологические и палеоантропологические данные свидетельствуют о том, что Европа была заселена анатомически современными формами *Homo sapiens sapiens* примерно 40 тыс. лет назад. Согласно двум существующим моделям происхождения европейцев было связано либо с преобразованиями в *H. sapiens sapiens* локальных популяций неандертальцев *H. sapiens neanderthaliensis*, либо с мигрировавшими в Европу протокроманьонцами *H. sapiens sapiens*, которые населяли Переднюю Азию уже 100–80 тыс. лет назад. Согласно археологическим данным в Европе и Передней Азии неандертальцы исчезли примерно 40 тыс. лет назад. Тем не менее неандертальцы были современниками *H. sapiens sapiens* и поэтому вполне возможно, что процессы формирования населения Европы в период 50–40 тыс. лет назад могли сопровождаться смешением между двумя подвидами человека. Однако результаты анализа изменчивости мтДНК в европейских популяциях показали, что генофонд европейцев не включает в свой состав какие-либо «аномальные» последовательности мтДНК, которые могли бы претендовать на право считаться неандертальскими. Можно полагать, что окончательно эта проблема была разрешена после осуществления секвенирования гипервариабельных сегментов главной некодирующей области мтДНК у неандертальцев (уже более 20 индивидуумов) (Serre *et al.*, 2004). Различия между нуклеотидными последовательностями мтДНК неандертальцев и современных людей оказались настолько существенными, что они полностью сняли вопрос о смешении по материнской линии между людьми и неандертальцами. Более того, база данных о разнообразии ГВС1 мтДНК человека уже сейчас представлена несколькими десятками тысяч последовательностей, но никто еще не сообщал о находке «неандертальского» типа мтДНК в генофонде людей. Правда, полученные результаты не отвергают предположение о том, что в предполагаемом смешении

нии могли участвовать мужские неандертальские линии ДНК.

Использование мтДНК в качестве молекулярного маркера было предложено в конце 1970-х гг. (Awise *et al.*, 1979; Brown *et al.*, 1979). Первоначально для выявления изменчивости мтДНК в выборках человека использовался рестриционный анализ с использованием всего нескольких ферментов рестрикции. Сравнительный анализ рестриционных карт молекул мтДНК показал существование достаточно строгих корреляций между этнорасовым происхождением индивидуумов и их типами мтДНК (митохондриальными гаплотипами или митотипами). Это было отмечено уже в одной из первых работ (Denago *et al.*, 1981), когда использование лишь одного фермента рестрикции *HpaI* позволило выявить маркеры трех рас человека: негроидов (*HpaI*-3, мутация в сайте 3592), монголоидов (*HpaI*-1, мутация в сайте 12406) и европеоидов (*HpaI*-2, соответствует кембриджской последовательности мтДНК (Anderson *et al.*, 1981)). Позже исследования рестриционного полиморфизма целых молекул мтДНК стали проводиться с использованием набора рестриктаз *BamHI*, *AvaII*, *HpaI*, *HaeII*, *MspI* и *HincII* (Johnson *et al.*, 1983). Со временем этот подход (называемый сейчас низкоразрешающим рестриционным картированием мтДНК) нашел применение в анализе более чем 3000 образцов мтДНК из более чем 60 популяций мира (обзор данных см. в работе: Wallace, 1995). В настоящее время низкоразрешающее картирование мтДНК как метод уже практически не используется, хотя данные, полученные за годы исследований, находят применение и в современных работах. Результаты этих исследований подтвердили существование корреляций между полиморфными вариантами мтДНК и происхождением популяций, а также позволили заключить, что примерно 35 % вариативности мтДНК в суммарной выборке приходится на континентальную специфичность, для сравнения: аналогичная оценка для ядерной ДНК равна лишь 12 %.

Использование метода ПДРФ мтДНК позволило также получить первые представления о филогении мтДНК на глобальном (общечеловеческом) уровне. Оказалось, что

структура филогенетических деревьев имеет выраженное веерообразное ветвление, характеризующееся единственным центральным типом мтДНК, объединяющим многих индивидуумов различного этнорасового происхождения, и его производными линиями, от которых также веером отходят производные линии следующего порядка. Некоторые из митохондриальных линий обладают специфичностью – расовой и популяционной. Существование единственного центрального типа мтДНК было воспринято двояко: с одной стороны, это являлось свидетельством монофилетического происхождения рас человека на основе единственного предка, с другой – могло быть интерпретировано в пользу мультирегиональной модели, поскольку могло означать лишь существование единого архаического предка, от которого независимо произошли предки, давшие начало расовым группам человека. Отчасти этот спор был решен авторами гипотезы «африканской Евы» (Cann *et al.*, 1987), которые использовали высокоразрешающий рестриционный анализ мтДНК и концепцию молекулярных часов, отталкиваясь от предположения, что время дивергенции между человеком и шимпанзе оценивается в 6–8 млн лет. Полученный возраст общего предка *H. sapiens sapiens* составил примерно 200 тыс. лет, что указывало на монофилетическое происхождение рас человека. Эта гипотеза подвергалась критике по разным причинам, и в качестве одной из них указывалось, что время дивергенции между шимпанзе и человеком могло значительно превышать значение, которое использовали Канн с соавторами. Так, по результатам сравнительного анализа нуклеотидных последовательностей полных митохондриальных геномов животных, включая приматов и человека, время дивергенции между человеком и шимпанзе было оценено в 13,5 млн лет (Arnason *et al.*, 1996), что означает, что «Ева» могла быть почти в два раза старше, чем предполагалось ранее.

В начале 1980-х гг. сформировался еще один подход для анализа изменчивости мтДНК – определение нуклеотидных последовательностей главной некодирующей области (Aquadro, Greenberg, 1983). Позже были охарактеризованы гипервариабельные

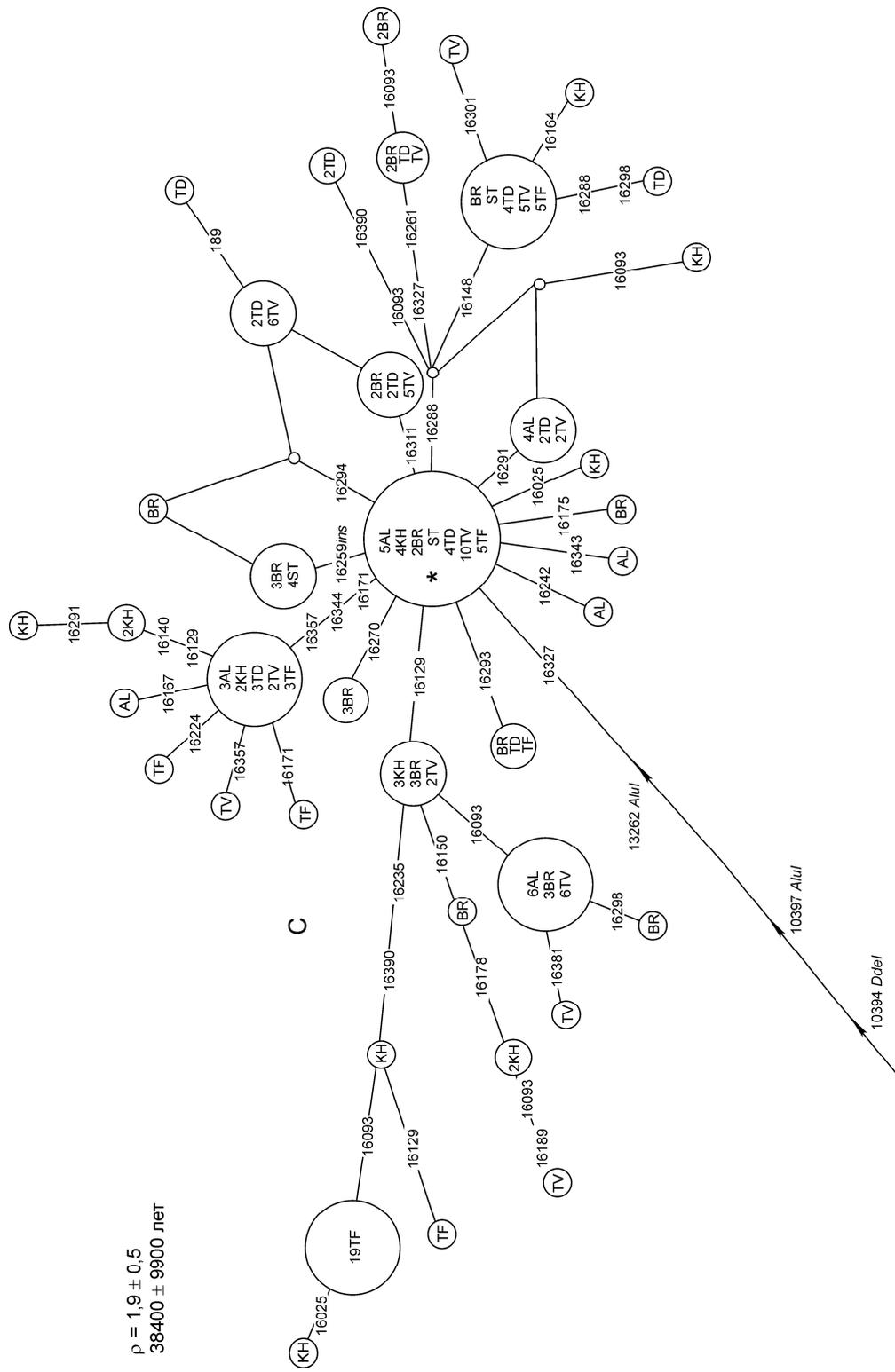
сегменты мтДНК (ГВС1 и ГВС2) и показана высокая информативность этого подхода для исследования эволюционных и популяционных проблем. Наличие гипервариабельных позиций в ГВС1 и ГВС2 создало значительные трудности для корректной оценки филогенетических взаимоотношений между типами мтДНК. Однако это явилось стимулом для разработки различных алгоритмов филогенетического анализа мтДНК, одним из которых является ставший популярным в последние годы метод объединения многих альтернативных топологий дендрограмм в единый граф, называемый филогенетической сетью (рис. 2).

Для увеличения чувствительности рестрикционного анализа мтДНК в начале 1990-х гг. был предложен подход, основанный на амплификации в полимеразной цепной реакции всего митохондриального генома в виде нескольких участков ДНК (обычно девяти), с последующим их рестрикционным анализом 12–14 ферментами рестрикции (Wallace, 1995). Этот подход позволяет анализировать более 20 % последовательности мтДНК и детектировать сотни полиморфных сайтов. Высокоразрешающий рестрикционный анализ мтДНК позволил начать создание классификации монофилетических групп типов мтДНК, называемых митохондриальными гаплогруппами или митогруппами. Гаплогруппы мтДНК определяются по наличию одного или нескольких группоспецифических вариантов полиморфизма. Для увеличения информативности этого подхода было предложено также использовать дополнительно анализ нуклеотидных последовательностей ГВС1 и ГВС2 (рис. 3) (Torrioni *et al.*, 1993). В этих исследованиях впервые было показано, что многим группам мтДНК, определенным с помощью рестрикционного анализа, соответствуют вполне конкретные нуклеотидные мотивы ГВС1, представленные сочетаниями, как правило, нескольких вариантов полиморфизма.

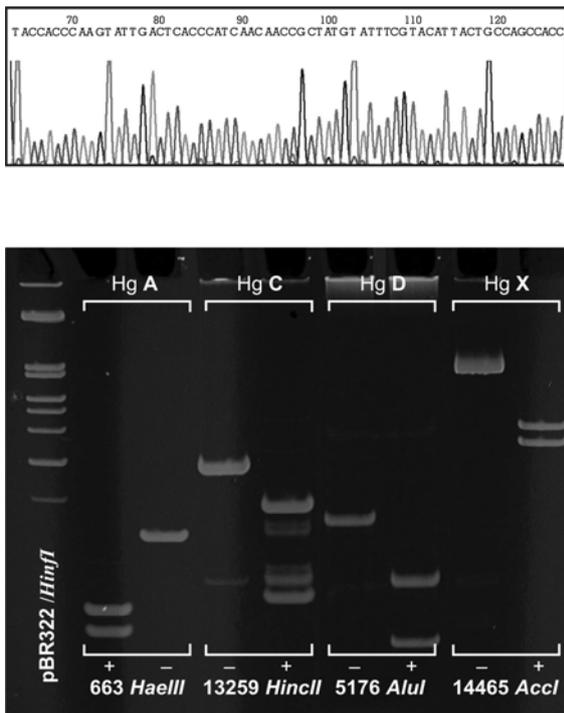
Именно использование комбинированного подхода для анализа изменчивости мтДНК человека, т. е. анализа, направленного на выявление группоспецифических мутаций как в кодирующих участках мтДНК, так и в главной некодирующей области, позволило классифицировать мтДНК в виде

монофилетических групп и подгрупп и реконструировать последовательность эволюционных изменений мтДНК (Richards *et al.*, 1998). В достаточно полном виде на сегодняшний день уже классифицированы митохондриальные гаплотипы у населения Западной и Восточной Евразии, Африки, Австралии и Америки (Richards *et al.*, 2000; Bandelt *et al.*, 2003; Kong *et al.*, 2003; Palanichamy *et al.*, 2004; Macaulay *et al.*, 2005; Thangaraj *et al.*, 2005). Надежность классификации зависит от количества имеющейся в распоряжении информации об изменчивости мтДНК и, естественно, в идеале необходима информация о нуклеотидных последовательностях полных митохондриальных геномов, относящихся к разным филогенетическим группам. За последние годы уже секвенировано более 2000 полных митохондриальных геномов индивидуумов различного этнорасового происхождения. Результаты филогенетического анализа полученных данных свидетельствуют о хорошем соответствии филогений мтДНК, реконструированных как на основе данных о полных митохондриальных геномах, так и данных комбинированного анализа мтДНК (ПДРФ + ГВС1).

Исследования в области классификации изменчивости мтДНК изначально проводились с использованием филогеографического подхода, поскольку для того, чтобы определить происхождение и пути распространения той или иной филогенетической группы мтДНК, необходим большой популяционный материал из различных регионов мира. Особенно ощутимый вклад филогеографический подход внес в исследования древних миграций, реконструированных на основе данных о полиморфизме мтДНК в современных популяциях. Располагая филогеографическим материалом, можно определить популяцию-источник, откуда происходило заселение изучаемого региона. Такой подход называется анализом «поиска основателя» (founder analysis) (Richards *et al.*, 2000). Использование этого подхода требует анализа филогенетических сетей (медианных сетей (Bandelt *et al.*, 1995)) типов ГВС1 мтДНК и ПДРФ-гаплотипов. Данные о группоспецифических вариантах полиморфизма кодирующих областей мтДНК позволяют



**Рис. 2.** Филогенетическая сеть митохондриальной группы С, основанная на анализе нуклеотидных последовательностей ГВС1 мтДНК в популяциях Сибири (по данным работы: Degenko *et al.*, 2003). На ветвях указаны нуклеотидные замены, в узлах показаны индивидумы из различных сибирских популяций, характеризующиеся определенными типами мтДНК. Звездочкой отмечена предковая последовательность мтДНК. Для реконструкции использован метод медианных сетей (Bandelt *et al.*, 1995). Для расчета эволюционного возраста линий мтДНК в пределах группы С использована  $\rho$ -статистика – генетическое расстояние между предковой и всеми производными последовательностями в пределах монофилетического кластера ДНК и скорость накопления мутаций, соответствующая 20180 годам для  $\rho = 1$  (Forster *et al.*, 1996).



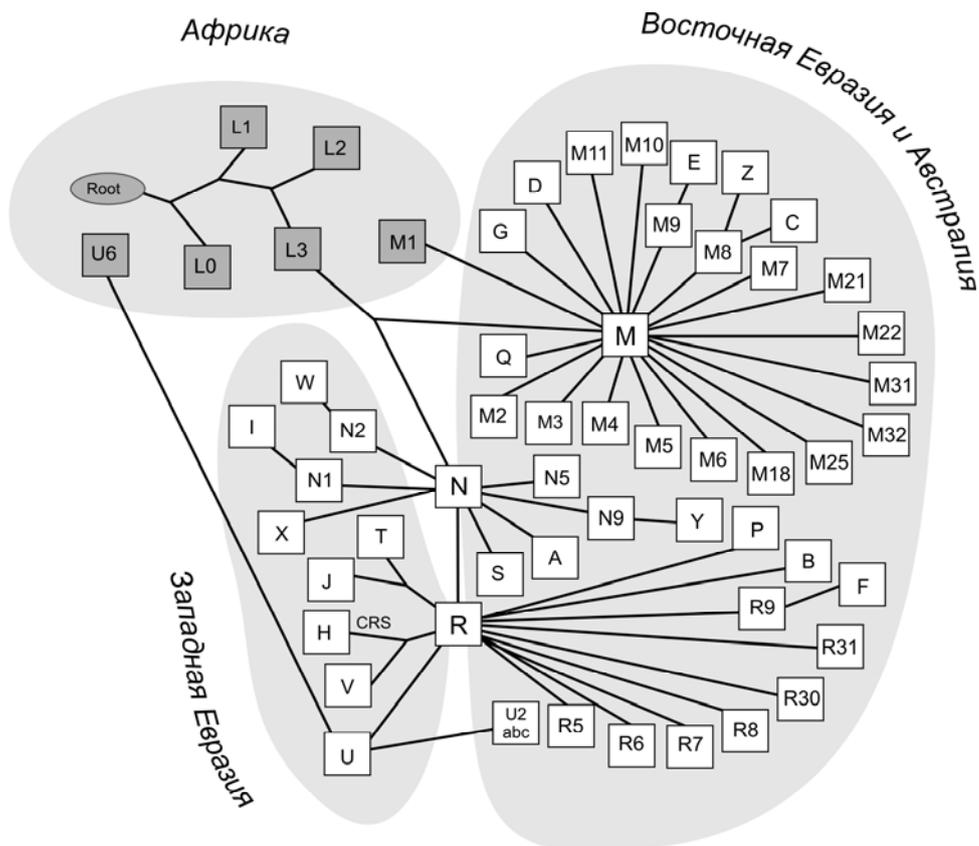
**Рис. 3.** Схема комбинированного анализа полиморфизма мтДНК, основанная на получении данных об изменчивости нуклеотидных последовательностей ГВС1 и/или 2 и полиморфизме длины рестриционных фрагментов мтДНК.

На рисунке представлен фрагмент электрофореграммы нуклеотидной последовательности ГВС1 мтДНК человека, полученной с применением метода автоматического секвенирования ДНК, и электрофореграмма рестриционных фрагментов мтДНК в полиакриламидном геле. Указано появление/утрата рестриционных сайтов, определяющих группы мтДНК (Hg) A, C, D и X, обнаруженные в генофондах коренного населения Сибири.

достаточно надежно определить филогенетическое положение последовательностей ГВС1, высокий уровень изменчивости которых позволяет оценить возраст групп и подгрупп мтДНК. Для определения степени различий между типами мтДНК используется статистика  $\rho$ , оценивающая среднее мутационное расстояние между предковым типом мтДНК и его производными типами, причем предковый тип мтДНК может быть и гипотетическим, т. е. не обнаруженным пока в популяционных исследованиях. Исходя из предположения о том, что формирование генофондов новых популяций связано с переносом частей генетического разнообразия из популяций-основателей, и располагая ре-

зультатами филогеографического анализа мтДНК, можно определить, откуда и когда происходили миграции, которые привели к формированию генофонда анализируемой популяции. Использование анализа «поиска основателя» для исследования истории заселения Европы показало, что этот тип анализа имеет ряд ограничений, но, тем не менее, в настоящее время является наиболее эффективным средством для изучения истории формирования генофондов популяций.

Использование филогеографического подхода для исследования разнообразия мтДНК в африканских популяциях показало, что генофонд негроидов характеризуется высокой гетерогенностью и представлен типами мтДНК, относящимися преимущественно к макрогруппе L (Salas *et al.*, 2002). Принадлежность типов мтДНК к этой макрогруппе определяется наличием основного ключевого варианта полиморфизма +3592 *HpaI*. Установлено, что филогенетические кластеры, включающие типы мтДНК, относящиеся к группам L0a, L1b, L2, L3a и L3b, характеризуются веерообразным типом ветвления, что свидетельствует о том, что разнообразие в пределах этих кластеров формировалось во время демографических экспансий, наиболее давние из которых произошли 60–80 тыс. лет назад. Между тем 13 % африканских линий мтДНК очень древние, разнообразные и относятся к изолированной группе L1i (Watson *et al.*, 1997). Эволюционный возраст этой группы составляет 111 тыс. лет. Кроме этого, L1i-последовательности мтДНК наиболее близки к предковой последовательности мтДНК (центральному узлу в медианной сети), на основе которой формировалось все разнообразие митохондриальных линий, наблюдаемых у *Homo sapiens*. Структура ГВС1 мтДНК «митохондриальной Евы» предположительно имела вид 16129, 16148, 16187, 16189, 16223, 16230, 16278, 16311 и, возможно, 16320 (показаны нуклеотидные отличия от кембриджской последовательности мтДНК), а возраст «митохондриальной Евы», по данным одного из исследований (Watson *et al.*, 1997), составляет 111–148 тыс. лет. Исследованием Чен и др. (Chen *et al.*, 2000) установлено, что наиболее древними в составе L-типов мтДНК являются подгруппы L1a2a и L1b2b. По степени дивергенции более древней является подгруппа L1b2b (71–102 тыс. лет), а затем L1a2a



**Рис. 4.** Филогенетическое дерево мтДНК человека.

Показан порядок появления групп и подгрупп мтДНК в процессе эволюции, а также межрегиональная дифференциация популяций человека по распределению групп мтДНК. Группы и подгруппы обозначены буквенной кодировкой согласно классификации мтДНК человека (Watson *et al.*, 1997; Richards *et al.*, 1998, 2000; Palanichamy *et al.*, 2004; Macaulay *et al.*, 2005; Thangaraj *et al.*, 2005).

(41–54 тыс. лет), однако последовательности мтДНК из подгруппы L1a2a наиболее близки по расположению к центральному узлу филогении африканских L-последовательностей мтДНК. Исключительная важность исследования (Watson *et al.*, 1997) состоит еще и в том, что в нем впервые было изучено происхождение евразийских групп мтДНК. Согласно современным представлениям филогения мтДНК человека выглядит следующим образом (рис. 4). В работе Уотсон и др. (Watson *et al.*, 1997) было показано, что все евразийские группы мтДНК, входящие в состав трех макрогрупп M, N и R, происходят из единственной африканской митохондриальной группы L3a. Предковая последовательность ГВС1 мтДНК, т. е. евразийская прародительница, могла иметь вид 16223Т, отличаясь лишь одной мутацией от кембриджской последовательности мтДНК. Предполагается, что фор-

мирование разнообразия мтДНК в Евразии на основе этой предковой африканской последовательности мтДНК началось не позже 60 тыс. лет назад. Более сложное происхождение евразийских групп мтДНК следует из работы (Chen *et al.*, 2000), в которой было высказано предположение о том, что наиболее вероятным предком азиатской макрогруппы M является африканская подгруппа L3a, а евразийских макрогрупп R и N – африканская подгруппа L3d.

Спорным является происхождение макрогруппы M, которая распространена преимущественно в восточноазиатских популяциях. Классификация мтДНК в пределах M еще не разработана окончательно, но уже известно, что в ее составе находятся группы C, D, E, G, Z, Q, M2-M11, M13a, M18, M21, M22, M25, M31, M32, M\*, распространенные в различных популяциях Азии. У аме-

риканских индейцев имеется только ограниченный набор М-групп, представленный группами С и D. Наиболее сложна филогения гетерогенной группы (парагруппы) М\*, представленной рядом групп мтДНК, распространенных преимущественно в малоизученных популяциях Юго-Восточной Азии и Индийского субконтинента (Metspalu *et al.*, 2004; Macaulay *et al.*, 2005; Thangaraj *et al.*, 2005). Например, исследования последних лет показали, что у аборигенного населения Таиланда сохранились гаплогруппы М21 и М22, дивергенция которых от М-«корневой» последовательности мтДНК произошла 57–63 тыс. лет тому назад (Macaulay *et al.*, 2005).

Типы мтДНК, относящиеся к макрогруппе М, определяются по наличию сочетания рестриционных вариантов +10394 DdeI, +10397 AluI. Установлено, что в некоторых популяциях Восточной Африки и Юго-Западной Азии распространены типы мтДНК, имеющие указанное выше сочетание М-маркеров, но по структуре нуклеотидных последовательностей ГВС1 мтДНК они отличаются от восточноазиатских М-типов настолько, что время дивергенции между ними составляет не менее 50–60 тыс. лет. Это обстоятельство побудило исследовать возможность независимого появления М-специфической комбинации в африканских мтДНК (Quintana-Murci *et al.*, 1999). Исследование показало, что эта комбинация маркеров не является результатом гомоплазии в Азии и Африке, а свидетельствует скорее о региональной дивергенции предковых М-типов мтДНК. Авторы этого исследования предполагают, что наиболее вероятным представляется сценарий, согласно которому носители предковых М-типов мтДНК мигрировали в Евразию из Восточной Африки (Эфиопия) примерно 60 тыс. лет назад. Таким образом, существование азиатской и африканской разновидностей М-типов мтДНК предполагает африканское происхождение макрогруппы М. Тем не менее этот вопрос остается спорным до сих пор, поскольку исследованиями полиморфизма Y-хромосомы было показано, что в древности могли быть миграции из Азии обратно в Африку. В таком случае можно предположить азиатское происхождение М-специфической комбинации марке-

ров и перенос в древности М-типов из Азии в Африку, где они эволюционировали уже независимо. Однако в любом случае, независимо от того, где произошла М-специфическая комбинация маркеров, предок группы М происходит все же из африканской группы L3.

Как видно из рисунка 4, следующий этап дивергенции L3-группы привел к появлению сначала макрогруппы N, а затем R. В распространенности групп и подгрупп типов мтДНК, относящихся к макрогруппе N, имеются некоторые филогеографические закономерности. Известно, что группа А характерна для населения Северной Азии, а максимальных частот она достигает в популяциях эскимосов и чукчей (Torgoni *et al.*, 1993). Носители этой группы были в числе первопоселенцев Америки, в популяциях которой частота группы А также достигает высоких значений. Частота группы Y также высока в популяциях коренного населения Северо-Восточной Азии, Сахалина и островов Японии (у коряков, эвенов, ительменов, айнов) (Деренко, Шилдс, 1997; Schurr *et al.*, 1999), однако эта группа не проникла в Америку. Остальные группы из макрогруппы N имеют невысокую региональную распространенность, а максимумы их частот зарегистрированы лишь в отдельных популяциях. Группа W очень редка и ее ареал ограничен Европой, Кавказом и Западной Азией. Частота группы W в региональных группах населения Европы обычно не превышает 3 % (Richards *et al.*, 2000). Ареал и частотное распределение группы X практически аналогичны W, однако наличие типов мтДНК из группы X в популяциях американских индейцев Северной Америки (таких, как оджибве, нуу-чах-нулс, сиу, якима, навахо) и доказательство того обстоятельства, что X-мтДНК появились в генофондах индейцев примерно 20–30 тыс. лет назад (Brown *et al.*, 1998) – все это стимулировало поиск группы X в популяциях Евразии, в результате которого установлено, что эта группа мтДНК входит в состав генофондов некоторых народов Южной Сибири и Средней Азии, а максимальная частота X-мтДНК (3,5 %) обнаружена у алтайцев (Derenko *et al.*, 2001; Reidla *et al.*, 2003).

В распределении остальных N-групп мтДНК, тоже редких в популяциях Евразии, наблюдаются следующие закономерности:

группы А и N9 (включая Y) распространены в Восточной Евразии – в популяциях Центральной Азии и Южной Сибири (Kivisild *et al.*, 2002; Derenko *et al.*, 2003); группа N1b имеет преимущественно южноевропейское распространение, в то время как для N1a характерен более широкий ареал: N1a-последовательности мтДНК присутствуют в генофондах алтайцев и хакасов (Derenko *et al.*, 2003). Группа I обнаружена с низкими частотами (1,5–2 %) во многих популяциях Европы, Западной Азии и даже Сибири, а максимальные ее частоты (выше 5 %) отмечаются в популяциях Средиземноморья (Richards *et al.*, 2000; Derenko *et al.*, 2003). Исследования популяций Индийского субконтинента показали присутствие у населения этого региона автохтонных групп N1a и N5 (Palanichamy *et al.*, 2004). У населения Океании обнаружены автохтонные группы O и S (Ingman *et al.*, 2000), у населения Малайзии – N21 и N22 (Macaulay *et al.*, 2005).

Происхождение следующей макрогруппы R связано с дальнейшей эволюцией N-последовательностей мтДНК (рис. 4). Отличительной особенностью всех R-последовательностей является наличие варианта 16223С в ГВС1 и варианта +12705 MboI в кодирующей области мтДНК (Macaulay *et al.*, 1999). Разнообразие макрогруппы R чрезвычайно высоко. В ее составе находятся группы В, Р, R1, R2, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R21, R30, R31, U, HV и TJ, каждая из которых характеризуется собственной субструктурой. Особенно актуальным является создание классификации подгрупп в составе группы H, на долю которой приходится до 50 % разнообразия мтДНК в популяциях Европы (Finnila *et al.*, 2001; Achilli *et al.*, 2004; Loogvali *et al.*, 2004).

Наиболее высокие частоты R-групп (более 10 %) характерны для населения Индийского субконтинента. В этом регионе обнаружено высокое разнообразие таких кластеров мтДНК – R5, R6, R7, R8, R30 и R31 (Metspalu *et al.*, 2004; Palanichamy *et al.*, 2004). В Восточной Азии наиболее распространенными являются группы R9, R10, R11 и R21 (Kong *et al.*, 2003; Macaulay *et al.*, 2005). В популяциях Кавказа наиболее распространена (до 4 %) группа R1 (Macaulay *et al.*, 1999). В Европе частота R-групп крайне низка (не более 2 %). Интерес к подобным типам мтДНК обусловлен, прежде всего, их

близостью к центральному узлу R, от которого, собственно, происходят основные западноевразийские группы мтДНК. Из узла R происходят также две группы мтДНК, имеющие исключительно восточноазиатское распространение, это группы В и R9.

Маркером группы В является делеция длиной 9 п.н. в участке некодирующей ДНК между генами COII и тРНК(Lys). Однако для этого участка характерна выраженная нестабильность, что проявляется в виде делеционно-инсерционного полиморфизма. Установлено, что делеция размером 9 п.н. независимо произошла в типах мтДНК, относящихся к различным группам мтДНК у негроидов и европеоидов. Азиатская группа В не характеризуется единственным нуклеотидным мотивом в ГВС1 и представлена несколькими подгруппами – В2, В4, В5 (Bandelt *et al.*, 2003). Группа В относится к числу генетических маркеров, информативных для изучения древних миграционных процессов в Южной Пацифике, Азии и Америке. Максимальная частота группы В наблюдается в Юго-Восточной Азии и на островах Южной Пацифики, где в островных популяциях часто наблюдается фиксация этой группы (Hertzberg *et al.*, 1989).

Группа F распространена, как и группа В в азиатских популяциях, однако картина ее распределения более сложная. В последних исследованиях (Kong *et al.*, 2003) установлено, что группа F входит в состав кластера R9. Ранее считалось, что наиболее высокие частоты группы F (более 20 %) характерны для популяций Восточной и Юго-Восточной Азии (Togtoni *et al.*, 1994), однако исследования сибирских популяций показали существование второго максимума частот (от 20 до 40 %) в таких популяциях, как хакасы и шорцы (Derenko *et al.*, 2003). Кроме этого, в популяциях Центральной Азии и Южной Сибири распространена сестринская по отношению к F группа R9b (Kong *et al.*, 2003). Это свидетельствует о возможности того, что в этом регионе Азии происходил один из этапов формирования группы F – по меньшей мере, ее подгруппы F1. Между тем высокая частота группы R9b у автохтонного населения Малайзии указывает на то, что разделение «сестринских» групп – F и R9b – произошло в Юго-Восточной Азии (Ма-

caulay *et al.*, 2005). Отделение ветви R9b от R9-корня произошло примерно 53 тыс. лет назад (Macaulay *et al.*, 2005).

Из древних представителей макрогруппы R, имеющих евразийское распространение, наиболее интересна группа U, характеризующаяся разветвленной системой подгрупп. Частота группы U одинаково высока (20–25 %) в популяциях Западной Евразии и Индии (Richards *et al.*, 2000; Metspalu *et al.*, 2004; Quintana-Murci *et al.*, 2004). С более низкой частотой (до 10 %) она распространена и в сибирских популяциях, в генофондах которых группа U является основным европеоидным компонентом (Derenko *et al.*, 2003). Тем не менее анализ показывает, что группа U в популяциях различных регионов Евразии представлена различными подгруппами; характер их распределения достаточно сложен и поэтому для того чтобы понять, как происходила диверсификация мтДНК в пределах группы U, требуются дальнейшие филогеографические исследования. На данный момент очень важными являются данные о том, что у населения Индийского субконтинента группа U2 представлена системой подгрупп U2i (U2a, U2b, U2c), родственной по отношению к европейской системе подгрупп U2e (U2d и U2e) (Kivisild *et al.*, 1999; Palanichamy *et al.*, 2004). Время дивергенции между U2i и U2e составляет 50–53 тыс. лет, что свидетельствует о том, что группа U2 была в числе немногих групп мтДНК, носители которых первыми заселяли Азию (Kivisild *et al.*, 1999; Palanichamy *et al.*, 2004).

Филогеография других групп мтДНК представляется более простой. Ареалы групп H, V, J и T практически совпадают и включают популяции Европы, Западной Азии и Северо-Восточной Африки (Richards *et al.*, 2000). Из указанных групп лишь группа V имеет европейское происхождение (Togroni *et al.*, 1998), а происхождение других групп, вероятнее всего, связано с древними популяциями Анатолии и Ближнего Востока. Группы H и J интересны в том плане, что они наряду с группой U представляют европеоидный компонент генофондов южносибирских и среднеазиатских народов. Предшественником групп H и V является узел HV, от которого произошли несколько подгрупп группы

HV\* (Macaulay *et al.*, 1999). Исследования показали, что максимальные частоты HV\* наблюдаются в популяциях Анатолии, Ближнего Востока и Кавказа (Tambets *et al.*, 2000). В свою очередь, предшественником групп HV является узел pre-HV, от которого произошла одна из групп (pre-HV)1, наблюдаемая с наиболее высокими частотами (более 5 %) в популяциях Ближнего Востока и Египта (Macaulay *et al.*, 1999; Richards *et al.*, 2000).

Результаты филогеографического анализа распределения групп мтДНК в популяциях мира показывают, что наиболее вероятным сценарием заселения Евразии из Африки является классическая «двухволновая» модель, основанная первоначально на данных иммунобиохимического полиморфизма (Cavalli-Sforza, Feldman, 2003). Согласно этой модели предполагается, что обе волны миграций произошли в эпоху позднего плейстоцена (50–65 тыс. лет назад) и были направлены из Восточной Африки в Евразию. В соответствии с этим сценарием «южная» волна из Африки по побережью Индийского океана привнесла на Индийский субконтинент и далее в Азию группы M и N (включая R). Об этом свидетельствуют следующие факты: 1) в популяциях Индии и Австралии наблюдается высокое разнообразие регионально-специфических групп мтДНК в пределах макрогрупп M, N и R, 2) в восточноазиатских популяциях широко распространены группы мтДНК, относящиеся ко всем трем макрогруппам – M, N и R. Сценарий «южной» волны был подтвержден недавно исследованиями разнообразия мтДНК в популяциях аборигенного населения Юго-Восточной Азии («реликтовых» популяций Малайзии), которые показали, что заселение Азии произошло вследствие одной волны миграций из Африки вдоль южного побережья Азии, через Индию в направлении Австралии примерно 65 тыс. лет тому назад (Macaulay *et al.*, 2005).

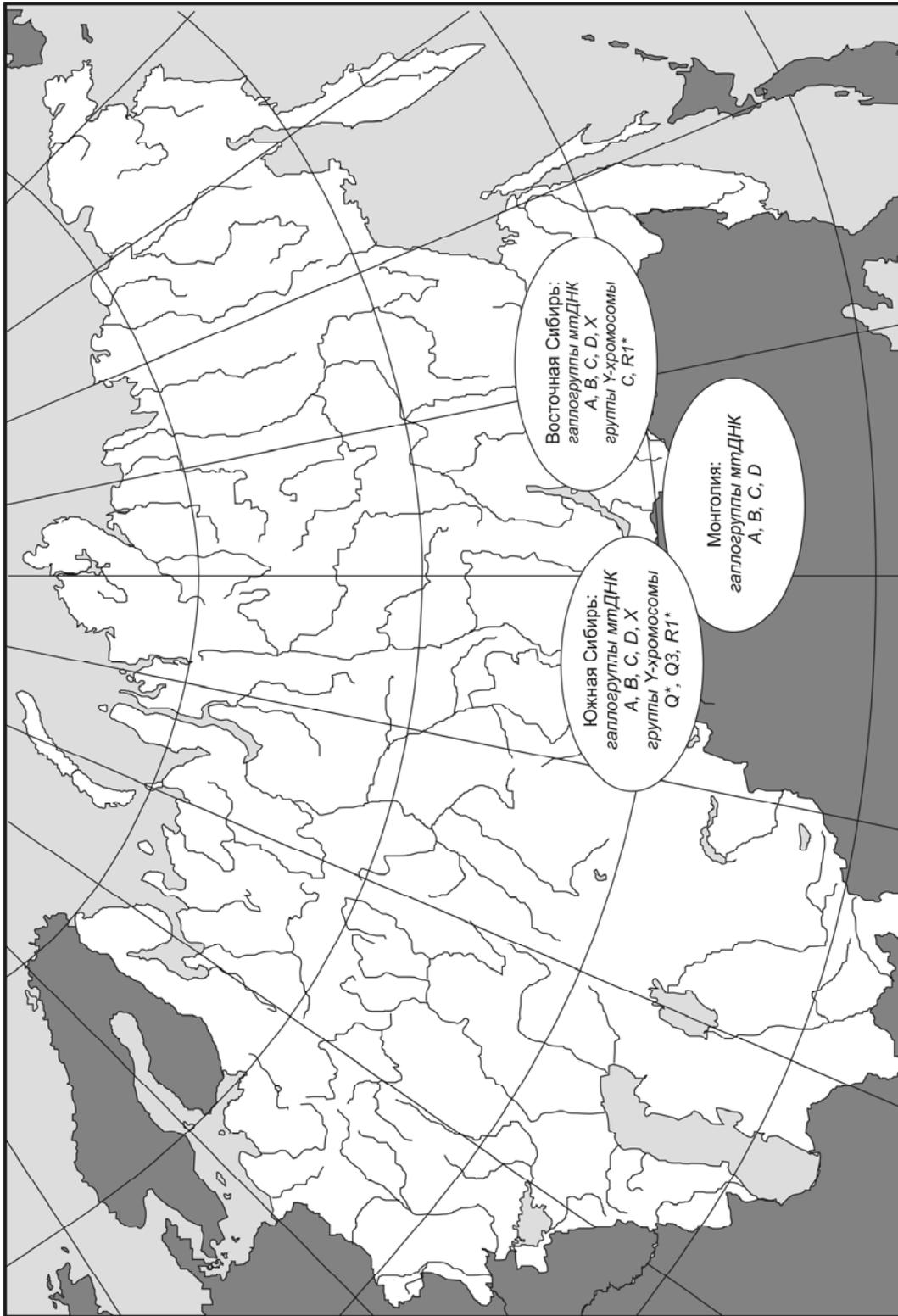
Предполагается, что «северная» волна (которая, возможно, была одним из ранних ответвлений «южной» волны (Palanichamy *et al.*, 2004; Macaulay *et al.*, 2005)) была направлена из Восточной Африки в Анатолию и привнесла туда предковые варианты макрогрупп N и R. Среди R-типов мтДНК пер-

вой выделилась группа U, которая распространилась далее из Анатолии в Европу и Индию. Результаты филогеографического анализа позволяют предположить, что вместе с «северной» волной продвигались и предковые типы мтДНК из макрогруппы N, давшие начало в Анатолии и на Ближнем Востоке группам N1, N2 (включая W) и X. Эволюция групп HV и TJ, по-видимому, тоже связана с популяциями Анатолии и Ближнего Востока (Kivisild *et al.*, 2000; Palanichamy *et al.*, 2004). Современные данные о географическом распределении групп мтДНК в популяциях мира позволяют считать, что первоначальное заселение Центральной Азии и прилегающих территорий Сибири сопровождалось взаимодействием популяций, представляющих обе волны – и «южную» и «северную». Высокое разнообразие некоторых групп мтДНК (например, C, D и G) в популяциях юга Сибири позволяет считать, что на этих территориях располагался один из вторичных очагов диверсификации мтДНК. Оценки возраста этих групп мтДНК в Южной Сибири дали следующие значения:  $38400 \pm 9900$  лет для группы C,  $37500 \pm 6700$  лет для группы D,  $27600 \pm 12400$  лет для группы G2 (Derenko *et al.*, 2003). Более того, присутствие у населения Южной Сибири пяти групп мтДНК (A, B, C, D и X), описывающих все разнообразие митохондриального генофонда аборигенов Америки, позволяет считать, что территории Южной Сибири были эпицентром, откуда различные группы мтДНК начали свое распространение в Америку (рис. 5) (Derenko *et al.*, 2001; 2003).

Недавние исследования распределения вариантов высокополиморфной системы гена дистрофина (участок, длиной 8 т.п.н., фланкирующий экзон 44 гена *Dys44* на Xp21) в популяциях человека подтвердили гипотезу о заселении Евразии из Африки двумя волнами, а также свидетельствуют о том, что заселение Америки стало естественным продолжением «северного» трансазиатского миграционного пути (Labuda *et al.*, 2001). Оказалось, что сразу несколько маркеров «северной» волны – семейства гаплотипов B001, B003 и B006 – объединяют популяции Европы, Северной Азии и Америки, в то время как популяции Юго-

Восточной Азии в большей степени сходны с популяциями Африки, Индонезии и Новой Гвинеи. Эти данные в совокупности с результатами филогеографического анализа распределения маркеров мтДНК позволяют предположить, что Северная Азия и Америка заселялись популяциями смешанного происхождения, сформировавшимися в результате слияния двух миграционных волн – «южной» и «северной», произошедшего на юге Сибири.

Результаты филогеографического анализа мтДНК в популяциях человека интересны и в отношении исследования проблемы расогенеза. Антропологическая концепция расы была поставлена под сомнение еще в 1970-е гг., когда исследованиями изменчивости групп крови и белковых локусов было показано, что 85 % генетического разнообразия у человека наблюдается в пределах популяций, а на различия между популяциями в пределах расы и на межрасовые различия приходится всего по 7,5 % (Левонтин, 1978). В недавних исследованиях установлено, что на различия между тремя континентальными группами (негроидами, монголоидами и европеоидами) приходится 10,4 % изменчивости в случае полиморфизма STR-локусов яДНК, 13,2 % – при исследовании рестрикционного полиморфизма локусов яДНК, 17,4 % – при исследовании изменчивости *Alu*-повторов яДНК и 23,5 % – при исследовании изменчивости главной некодирующей области мтДНК (Jorde *et al.*, 2000). Таким образом, данные об изменчивости мтДНК указывают на довольно существенные межрасовые различия. Между тем, если рассмотреть результаты филогеографического распределения групп мтДНК, то ситуация окажется довольно интересной (таблица). Как видно, у европеоидов и монголоидов наблюдаются различные комбинации групп мтДНК, однако все они принадлежат к трем макрогруппам – R, N и M. Американдцы характеризуются редуцированным набором групп мтДНК по отношению к монголоидам. Негроиды в генетическом отношении обособлены, поскольку их генофонд представлен преимущественно (до 100 %) группами мтДНК из макрогруппы L, которая дала начало евразийским макрогруппам. Учитывая порядок расположения макрогрупп и групп



**Рис. 5.** Предполагаемые азиатские источники для групп мтДНК и Y-хромосомы коренного населения Америки. Отмечены области Сибири и Центральной Азии, генфонды населения которых характеризуются наиболее высокими частотами вариантов ДНК, предковых по отношению к американским.

Таблица

Распределение групп мтДНК в расовых группах человека

Раса	Группы мтДНК	Макрогруппы мтДНК
Европеоидная	HV, JT, U, R*	R
	N1, N2, N5, X,	N
	M1, M*	M
Монголоидная	B, R9, R**	R
	A, N9	N
	C, D, E, G, Z, M**	M
Американоидная	B	R
	A, X	N
	C, D	M
Австралоидная	P	R
	O, S	N
	Q	M
Негроидная	U	R
	M1	M
	L0-L6	L

Примечание. \* Группы мтДНК различаются на уровне подгрупп.

мтДНК в филогенетической сети (рис. 4), можно убедиться в том, что в генофондах европеоидов и монголоидов присутствуют группы мтДНК, произошедшие от макрогрупп различной древности – более молодые R-производные, более древние N- и M-производные. Это свидетельствует о том, что антропологические различия между европеоидами и монголоидами (т. е. расоспецифические комбинации групп мтДНК) начали формироваться уже после завершения этапа дифференциации мтДНК на макрогруппы, т. е. 60–80 тыс. лет назад. Таким образом, следует заключить, что в расогенезе евразийцев участвовали, как минимум, три общих предка.

Исследования изменчивости мтДНК уже к настоящему времени позволили существенно прояснить многие эпизоды происхождения человека и распространения его популяций на протяжении последних 100 тысячелетий. Тем не менее многое остается неясным и поэтому следует надеяться, что потенциал, заложенный в разнообразии митохондриального генома человека, будет раскрыт полностью в скором времени.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаменталь-

ных исследований (гранты 03-04-48162 и 04-04-48746) и программы фундаментальных исследований Российской академии наук «Динамика генофондов растений, животных и человека».

### Литература

- Деренко М.В., Шилдс Дж.Ф. Разнообразие нуклеотидных последовательностей митохондриальной ДНК в трех группах коренного населения Северной Азии // Молекуляр. биология. 1997. Т. 31. № 5. С. 784–789.
- Левонтин Р. Генетические основы эволюции. М.: Мир, 1978. 351 с.
- Achilli A., Rengo C., Magri C. *et al.* The molecular dissection of mtDNA haplogroup H confirms that the Franco-Cantabrian glacial refuge was a major source for the European gene pool // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. V. 75. № 5. P. 910–918.
- Anderson S., Bankier A.T., Barrel B.G. *et al.* Sequence and organization of the human mitochondrial genome // *Nature.* 1981. V. 290. № 5806. P. 457–465.
- Aquadro C.F., Greenberg B.D. Human mitochondrial DNA variation and evolution: analysis of nucleotide sequences from seven individuals // *Genetics.* 1983. V. 103. № 2. P. 287–312.
- Arnason U., Gullberg A., Janke A., Xu X. Pattern and timing of evolutionary divergences among hominoids based on analyses of complete mtDNAs // *J. Mol. Evol.* 1996. V. 43. № 12. P. 650–661.
- Avise J.C. Gene tree and organismal histories: a phylogenetic approach to population biology // *Evolution.* 1989. V. 43. P. 1192–1208.
- Avise J.C., Arnold J., Ball R.M. *et al.* Intraspecific phylogeography: the mitochondrial DNA bridge between population genetics and systematics // *Ann. Rev. Ecol. Syst.* 1987. V. 18. P. 489–522.
- Avise J.C., Giblin-Davidson G., Laerm J. *et al.* Mitochondrial DNA clones and matriarchal phylogeny within and among geographic populations of the pocket gopher, *Geomys pinetis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1979. V. 76. № 12. P. 6694–6698.
- Bandelt H.-J., Forster P., Sykes B.C., Richards M.B. Mitochondrial portraits of human populations using median networks // *Genetics.* 1995. V. 141. № 2. P. 743–753.
- Bandelt H.-J., Herrnstadt C., Yao Y.-G. *et al.* Identification of Native American founder mtDNAs through the analysis of complete mtDNA sequences: some caveats // *Ann. Hum. Genet.* 2003. V. 67. Pt. 3. P. 512–524.
- Brown W.M., George M. Jr., Wilson A.C. Rapid evolution of animal mitochondrial DNA // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1979. V. 76. № 4. P. 1967–1971.

- Cann R.L., Stoneking M., Wilson A.C. Mitochondrial DNA and human evolution // *Nature*. 1987. V. 325. № 1. P. 31–36.
- Cavalli-Sforza L.L., Feldman M.W. The application of molecular genetic approaches to the study of human evolution // *Nat. Genet.* 2003. V. 33 (Suppl.). P. 266–275.
- Chen Y.-C., Olckers A., Schurr T.G. *et al.* mtDNA variation in the South African Kung and Khwe – and their genetic relationships to other African populations // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. V. 66. № 4. P. 1362–1383.
- Denaro M., Blanc H., Johnson M.J. *et al.* Ethnic variation in HpaI endonuclease cleavage patterns of human mitochondrial DNA // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1981. V. 78. № 9. P. 5768–5772.
- Derenko M.V., Grzybowski T., Malyarchuk B.A. *et al.* The presence of mitochondrial haplogroup X in Altaians from South Siberia // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. V. 69. № 1. P. 237–241.
- Derenko M.V., Grzybowski T., Malyarchuk B.A. *et al.* Diversity of mitochondrial DNA lineages in South Siberia // *Ann. Hum. Genet.* 2003. V. 67. Pt. 5. P. 391–411.
- Finnila S., Lehtonen M.S., Majamaa K. Phylogenetic network for European mtDNA // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. V. 68. № 6. P. 1475–1484.
- Forster P., Harding R., Torroni A., Bandelt H.J. Origin and evolution of Native American mtDNA variation: a reappraisal // *Am. J. Hum. Genet.* 1996. V. 59. № 4. P. 935–945.
- Hertzberg M., Micklethorn K.N.P., Serjeantson S.W. *et al.* An Asian-specific 9-bp deletion of mitochondrial DNA is frequently found in Polynesians // *Am. J. Hum. Genet.* 1989. V. 44. № 3. P. 504–510.
- Ingman M., Kaessmann H., Paabo S., Gyllensten U. Mitochondrial genome variation and the origin of modern humans // *Nature*. 2000. V. 408. № 6813. P. 708–713.
- Johnson M.J., Wallace D.C., Ferris S.D. *et al.* Radiation of human mitochondrial DNA types analyzed by restriction endonuclease cleavage patterns // *J. Mol. Evol.* 1983. V. 19. № 3/4. P. 255–271.
- Jorde L.B., Watkins W.S., Bamshad M.J. *et al.* The distribution of human genetic diversity: a comparison of mitochondrial, autosomal, and Y-chromosome data // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. V. 66. № 3. P. 979–988.
- Kivisild T., Bamshad M.J., Kaldma K. *et al.* Deep common ancestry of Indian and western-Eurasian mtDNA lineages // *Curr. Biol.* 1999. V. 9. № 11. P. 1331–1334.
- Kivisild T., Papiha S.S., Rootsi S. *et al.* An Indian ancestry: a key for understanding human diversity in Europe and beyond // *Archaeogenetics: DNA and the Population Prehistory of Europe* / Eds C. Renfrew, K. Boyle. Cambridge: McDonald Institute for Archaeological Research, 2000. P. 267–275.
- Kivisild T., Tolk H.-V., Parik J. *et al.* The emerging limbs and twigs of the East Asian mtDNA tree // *Mol. Biol. Evol.* 2002. V. 19. № 10. P. 1737–1751.
- Kong Q.-P., Yao Y.-G., Sun C. *et al.* Phylogeny of East Asian mitochondrial DNA lineages inferred from complete sequences // *Am. J. Hum. Genet.* 2003. V. 73. № 4. P. 671–676.
- Labuda D., Zietkiewicz E., Yotova V. *et al.* Out of Africa expansion does not represent a random sampling of Sub-Saharan lineages // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. V. 69 (Suppl.). № 4. P. 180.
- Loogväli E.-L., Roostalu U., Malyarchuk B.A. *et al.* Disuniting uniformity: a pied cladistic canvas of mtDNA haplogroup H in Eurasia // *Mol. Biol. Evol.* 2004. V. 21. № 11. P. 2012–2021.
- Macaulay V., Hill C., Achilli A. *et al.* Single, rapid coastal settlement of Asia revealed by analysis of complete mitochondrial genomes // *Science*. 2005. V. 308. № 5. P. 1034–1036.
- Macaulay V., Richards M., Hickey E. *et al.* The emerging tree of West Eurasian mtDNAs: a synthesis of control-region sequences and RFLPs // *Am. J. Hum. Genet.* 1999. V. 64. № 2. P. 232–249.
- Metspalu M., Kivisild T., Metspalu E. *et al.* Most of the extant mtDNA boundaries in south and southwest Asia were likely shaped during the initial settlement of Eurasia by anatomically modern humans // *BMC Genet.* 2004. V. 31. P. 26.
- Minshu Y., Xinfang Q., Jinglum X. *et al.* Mitochondrial DNA polymorphism in Chinese // *Sci. Sinica (Ser. B)*. 1988. V. 31. № 7. P. 860–872.
- Paabo S. Ancient DNA: Extraction, characterization, molecular cloning, and enzymatic amplification // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1989. V. 86. № 6. P. 1939–1943.
- Palanichamy M.G., Sun C., Agrawal S. *et al.* Phylogeny of mitochondrial DNA macrohaplogroup N in India, based on complete sequencing: Implications for the peopling of South Asia // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. V. 75. № 5. P. 966–978.
- Quintana-Murci L., Chaix R., Wells R.S. *et al.* Where West meets East: the complex mtDNA landscape of the southwest and central Asian corridor // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. V. 74. № 4. P. 827–845.
- Quintana-Murci L., Semino O., Bandelt H.-J. *et al.* Genetic evidence for an early exit of Homo sapiens from Africa through eastern Africa // *Nat. Genet.* 1999. V. 23. № 4. P. 437–441.
- Reidla M., Kivisild T., Metspalu E. *et al.* Origin and diffusion of mtDNA haplogroup X // *Am. J. Hum. Genet.* 2003. V. 73. № 5. P. 1178–1190.
- Richards M.B., Macaulay V.A., Bandelt H.-J., Sykes B.C. Phylogeography of mitochondrial DNA in western Europe // *Ann. Hum. Genet.*

1998. V. 62. Pt. 3. P. 241–260.
- Richards M., Macaulay V., Hickey E. *et al.* Tracing European founder lineages in the Near Eastern mtDNA pool // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. V. 67. № 11. P. 1251–1276.
- Salas A., Richards M., De la Fe T. *et al.* The making of the African mtDNA landscape // *Am. J. Hum. Genet.* 2002. V. 71. № . P. 1082–1111.
- Schurr T.G., Sukernik R.I., Starikovskaya E.B., Wallace D.C. Mitochondrial DNA variation in Koryaks and Itel'men: Population replacement in the Okhotsk Sea – Bering Sea region during the Neolithic // *Amer. J. Phys. Anthropol.* 1999. V. 108. № 1. P. 1–39.
- Serre D., Langaney A., Chech M. *et al.* No evidence of Neandertal mtDNA contribution to early modern humans // *PLoS Biol.* 2004. V. 2. № 3. P. 313–317.
- Tambets K., Kivisild T., Metspalu E. *et al.* The topology of the maternal lineages of the Anatolian and Trans-Caucasus populations and the peopling of Europe: some preliminary considerations // *Archaeogenetics: DNA and the Population Prehistory of Europe* / Eds C. Renfrew, K. Boyle. Cambridge: McDonald Institute for Archaeological Research, 2000. P. 219–235.
- Thangaraj K., Chaubey G., Kivisild T. *et al.* Reconstructing the origin of Andaman Islanders // *Science.* 2005. V. 308. P. 996.
- Torroni A., Bandelt H-J., D'Urbano L. *et al.* MtDNA analysis reveals a major Late Paleolithic population expansion from Southwestern to Northeastern Europe // *Am. J. Hum. Genet.* 1998. V. 62. № 5. P. 1137–1152.
- Torroni A., Miller J.A., Moore L.G. *et al.* Mitochondrial DNA analysis in Tibet. Implication for the origin of the Tibetan population and its adaptation to high altitude // *Amer. J. Phys. Anthropol.* 1994. V. 55. № 4. P. 760–776.
- Torroni A., Sukernik R.I., Schurr T.G. *et al.* Asian affinities and continental radiation of the four founding native American mtDNAs // *Am. J. Hum. Genet.* 1993. V. 53. № 3. P. 563–590.
- Wallace D.C. Mitochondrial DNA variation in human evolution, degenerative disease and aging // *Am. J. Hum. Genet.* 1995. V. 57. № 2. P. 201–223.
- Watson E., Forster P., Richards M., Bandelt H-J. Mitochondrial footprints of human expansions in Africa // *Am. J. Hum. Genet.* 1997. V. 61. № 4. P. 691–704.

## PHYLOGEOGRAPHIC ASPECTS OF HUMAN MITOCHONDRIAL GENOME VARIABILITY

**B.A. Malyarchuk, M.V. Derenko**

Institute of Biological Problems of the North, Far-East Division, Russian Academy of Sciences,  
Magadan, Russia, e-mail: malyar@ibpn.ru, mderenko@mail.ru

### Summary

Based on mitochondrial DNA (mtDNA) variability data in human populations, the modern trends in the problem of human origin and ethnoracial groups formation are considered. A major attention is paid to the development of the phylogeographic approach in human mitochondrial genomics. Based on results of the phylogeographic analysis of the mtDNA haplogroups distribution in modern human populations, the examples of reconstruction of the ancient genetic history episodes in populations of Eurasia and America are quoted.