

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

## Оценка роли отбора в эволюции митохондриальных геномов коренного населения Сибири

Б.А. Малярчук , М.В. Деренко

Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, Россия

 malyarchuk@ibpn.ru

**Аннотация.** Исследования характера изменчивости митохондриальной ДНК (мтДНК) в популяциях человека выявили, что белок-кодирующие гены находятся под действием отрицательного (очищающего) отбора, поскольку мутационные спектры генов мтДНК характеризуются выраженным преобладанием синонимичных замен над несинонимичными (величина параметра  $Ka/Ks < 1$ ). Между тем в ряде исследований показано, что адаптация популяций к различным условиям природной среды может сопровождаться ослаблением отрицательного отбора в некоторых генах мтДНК. Так, ранее было установлено, что в арктических популяциях отрицательный отбор ослаблен в митохондриальном гене *ATP6*, кодирующем одну из субъединиц АТФ-синтазы. В настоящей работе проведен  $Ka/Ks$ -анализ митохондриальных генов в больших выборках трех региональных групп населения Евразии: Сибири ( $N = 803$ ), Западной Азии/Закавказья ( $N = 753$ ) и Восточной Европы ( $N = 707$ ). Основная цель работы – поиск следов адаптивной эволюции в генах мтДНК коренного населения Сибири, представленного населением севера (коряки, эвены) и юга Сибири и прилегающей территории Северо-Восточного Китая (буряты, баргуты, хамнигане). С помощью стандартного  $Ka/Ks$ -анализа установлено, что все гены мтДНК во всех изученных региональных группах населения испытывают действие отрицательного отбора. Наиболее высокие значения  $Ka/Ks$  в различных региональных выборках обнаружены практически в одном и том же наборе генов, кодирующих субъединицы АТФ-синтазы (*ATP6*, *ATP8*), НАДН-дегидрогеназного комплекса (*ND1*, *ND2*, *ND3*) и цитохром *bc<sub>1</sub>*-комплекса (*CYB*). Самое высокое значение  $Ka/Ks$ , указывающее на ослабление отрицательного отбора, выявлено в гене *ATP6* в сибирской группе. Результаты анализа, выполненного с помощью метода FUBAR (пакет программ HyPhy) и направленного на поиск кодонов мтДНК, находящихся под действием отбора, также показали преобладание влияния отрицательного отбора над положительным отбором во всех группах населения. В сибирских популяциях нуклеотидные позиции, находящиеся под действием положительного отбора и ассоциированные с гаплогруппами мтДНК, зарегистрированы не на севере (что ожидается в предположении адаптивной эволюции мтДНК), а на юге Сибири.

Ключевые слова: митохондриальная ДНК; естественный отбор;  $Ka/Ks$ -тесты; популяции человека; Сибирь.

**Для цитирования:** Малярчук Б.А., Деренко М.В. Оценка роли отбора в эволюции митохондриальных геномов коренного населения Сибири. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(3):218-223. DOI 10.18699/VJGB-23-28

## Evaluating the role of selection in the evolution of mitochondrial genomes of aboriginal peoples of Siberia

B.A. Malyarchuk , M.V. Derenko

Institute of Biological Problems of the North of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

 malyarchuk@ibpn.ru

**Abstract.** Studies of the nature of mitochondrial DNA (mtDNA) variability in human populations have shown that protein-coding genes are under negative (purifying) selection, since their mutation spectra are characterized by a pronounced predominance of synonymous substitutions over non-synonymous ones ( $Ka/Ks < 1$ ). Meanwhile, a number of studies have shown that the adaptation of populations to various environmental conditions may be accompanied by a relaxation of negative selection in some mtDNA genes. For example, it was previously found that in Arctic populations, negative selection is relaxed in the mitochondrial *ATP6* gene, which encodes one of the subunits of ATP synthase. In this work, we performed a  $Ka/Ks$  analysis of mitochondrial genes in large samples of three regional population groups in Eurasia: Siberia ( $N = 803$ ), Western Asia/Transcaucasia ( $N = 753$ ), and Eastern Europe ( $N = 707$ ). The main goal of this work is to search for traces of adaptive evolution in the mtDNA genes of aboriginal peoples of Siberia represented by populations of the north (Koryaks, Evens) and the south of Siberia and the adjacent territory of Northeast China (Buryats, Barghuts, Khamnigans). Using standard  $Ka/Ks$  analysis, it was found that all mtDNA genes in all studied regional population groups are subject to negative selection. The highest  $Ka/Ks$  values in different regional samples were found in almost the same set of genes encoding subunits of ATP synthase (*ATP6*, *ATP8*), NADH dehydrogenase complex (*ND1*, *ND2*, *ND3*), and cytochrome *bc<sub>1</sub>* complex (*CYB*). The highest  $Ka/Ks$  value, indicating a relaxation of negative selection, was found in the *ATP6* gene in the Siberian group. The results of the analysis performed using the FUBAR method (HyPhy software package) and aimed at searching for mtDNA codons under the influence of selection also showed the

predominance of negative selection over positive selection in all population groups. In Siberian populations, nucleotide sites that are under positive selection and associated with mtDNA haplogroups were registered not in the north (which is expected under the assumption of adaptive evolution of mtDNA), but in the south of Siberia.

Key words: mitochondrial DNA; natural selection; Ka/Ks-testing; human populations; Siberia.

**For citation:** Malyarchuk B.A., Derenko M.V. Evaluating the role of selection in the evolution of mitochondrial genomes of aboriginal peoples of Siberia. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(3): 218-223. DOI 10.18699/VJGB-23-28

## Введение

Митохондриальная ДНК (мтДНК) является отличным инструментом для исследования эволюционной истории человечества, что связано с такими особенностями генома митохондрий, как наследование по материнской линии без рекомбинаций и высокая, в сравнении с ядерным геномом, скорость накопления мутаций (Brown et al., 1979; Giles et al., 1980). Постепенное накопление мутаций в гаплотипах мтДНК приводит к формированию групп филогенетически родственных гаплотипов (т.е. гаплогрупп мтДНК), которые характеризуются популяционно-специфичным распределением (Wallace, 1995). Сначала были обнаружены континентальные макрогаплогруппы, а позже, по мере увеличения разрешающей способности анализа мтДНК – от секвенирования отдельных участков мтДНК до последовательностей целых митогеномов, были выявлены этноспецифичные гаплогруппы мтДНК (Olivieri et al., 2017; Derenko et al., 2019; García et al., 2020).

Результаты популяционно-генетических исследований последних 20 лет свидетельствуют о большом значении отрицательного отбора в функционировании генома митохондрий (Mishmar et al., 2003; Elson et al., 2004; Kivisild et al., 2006; Ingman, Gyllensten, 2007; Sun et al., 2007; Деренко, Мальярчук, 2010; Eltsov et al., 2010; Malyarchuk, 2011; Литвинов и др., 2020). Это обусловлено, прежде всего, большой важностью этой генетической системы, обеспечивающей работу дыхательной цепи митохондрий. Гены, кодирующие субъединицы белковых комплексов дыхательной цепи (НАДН-убихинон-оксидоредуктазного, цитохром *bc<sub>1</sub>*, цитохром *c*-оксидазного, АТФ-синтазного), составляют примерно 70 % митохондриального генома. Высокая консервативность этих генов обусловлена существенным преобладанием синонимичных замен в различных генах мтДНК (Ks) над несинонимичными (Ka), приводящими к заменам аминокислот.

В ранних исследованиях показано, что митохондриальные гены могут быть подвержены действию положительного отбора, ведущего к превалированию числа несинонимичных замен над синонимичными, в связи с адаптацией популяций человека к различным условиям природной среды (Mishmar et al., 2003). Так, отклонение от нейтральной модели изменчивости мтДНК было зарегистрировано в различных региональных группах населения Евразии и Америки. Анализ распределения значений Ka/Ks показал, что в арктической зоне отрицательный отбор ослаблен в митохондриальном гене *ATP6*, в умеренной зоне (Европа) – в гене *CYB*, а в тропической зоне – в генах *CO1* и *ND3* (Mishmar et al., 2003; Ingman, Gyllensten, 2007).

Преобладание повышенных значений Ka/Ks в гене *ATP6* у населения арктической зоны (в сибирских и североамериканских популяциях) в сравнении с другими

регионами объяснялось адаптацией популяций к условиям Крайнего Севера (Mishmar et al., 2003). Ген *ATP6* кодирует субъединицу 6 митохондриальной АТФ-синтазы, участвующей в сопряжении процессов продукции АТФ и тепла для поддержания температуры тела, и поэтому предполагается, что варианты полиморфизма, уменьшающие эффективность сопряжения, могут быть выгодны в условиях холодного стресса, поскольку они способствуют увеличению производства тепла и скорости метаболизма в целом (Mishmar et al., 2003).

Позже было выявлено, что повышенные значения Ka/Ks в гене *ATP6* превалируют у восточных азиатов (Elson et al., 2004; Sun et al., 2007). В другом исследовании митохондриальных геномов населения Северной Азии (Ingman, Gyllensten, 2007) также были обнаружены более высокие значения Ka/Ks в гене *ATP6*. Накопление несинонимичных мутаций в этом гене рассматривалось авторами как медленный в эволюционном плане процесс постепенного ослабления отрицательного отбора на протяжении последних нескольких десятков тысяч лет. В пользу такого сценария свидетельствуют и данные о том, что некоторые древние несинонимичные замены маркируют собой гаплогруппы мтДНК, получившие широкое распространение на севере Азии (Ruiz-Pesini et al., 2004). Например, это замена G8584A, маркирующая макрогаплогруппу M8 и ее преимущественно североазиатскую гаплогруппу C; замена C8794T, определяющая гаплогруппу A; замена A8701G, маркирующая макрогаплогруппу N в целом. Предполагается, что такого рода замены мтДНК связаны с изменениями в энергетическом обмене и тем самым способствуют адаптации к северным условиям, будучи потенциальными кандидатами для адаптивного отбора (Ruiz-Pesini et al., 2004).

Другой сценарий, как отмечалось выше, заключается в том, что мутационные изменения в гене *ATP6* произошли в результате ослабления отрицательного отбора, а повышению частоты этих вариантов полиморфизма в северных популяциях поспособствовал дрейф генов, эффекты которого лучше проявляются в популяциях малой эффективной численности (Ingman, Gyllensten, 2007).

Результаты Ka/Ks-анализа митохондриальных генов в раковых тканях продемонстрировали существенное ослабление отрицательного отбора в различных генах мтДНК в условиях аэробного гликолиза, который активно протекает в раковых клетках (Stafford, Chen-Quin, 2010; Liu et al., 2012; Skonieczna et al., 2018). При сопоставлении Ka/Ks-спектров в здоровых и раковых тканях оказалось, что при различных типах рака в митохондриальных генах пораженных клеток наблюдается статистически значимое ослабление отрицательного отбора во всех генах, кроме *ATP6* и *ATP8*, а также *ND3* и *CO2* (Liu et al., 2012). В от-

ношении генов, кодирующих субъединицы АТФ-синтазы, это означает, что для митохондрий здоровых клеток характерно, по всей видимости, настолько существенное ослабление отрицательного отбора, что оно практически не отличается от такового в условиях канцерогенеза. Однако причины такого поведения митохондриальных генов *АТР6* и *АТР8* в норме до конца не понятны.

Таким образом, результаты исследований характера эволюции белок-кодирующих генов мтДНК в популяциях человека свидетельствуют о достаточно высокой консервативности митохондриальных генов, однако наличие межпопуляционных различий указывает на возможное проявление действия положительного отбора в некоторых генах мтДНК в связи с адаптацией популяций к различным климатическим условиям. В ряде работ этот вопрос рассматривался на примере популяций Восточной Азии, включая коренное население Сибири, однако размеры исследованных выборок были недостаточно репрезентативными (менее 100 полных митогеномов) (Mishmar et al., 2003; Elson et al., 2004; Kivisild et al., 2006; Ingman, Gyllensten, 2007; Sun et al., 2007).

В настоящей работе представлены более полные сведения о влиянии отбора на митохондриальные геномы популяций человека, основанные на результатах Ка/Кs-анализа генов мтДНК у коренного населения Сибири ( $N = 803$ ) в сравнении с населением Западной Азии и Закавказья ( $N = 753$ ) и Восточной Европы ( $N = 707$ ).

## Материалы и методы

Проанализированы опубликованные в GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) данные об изменчивости целых митохондриальных геномов у коренного населения северной части Сибири, представленного коряками ( $N = 154$ ) и эвенками ( $N = 219$ ), и южной части Сибири и прилегающих территорий Северо-Восточного Китая, представленного монголоязычными бурятами, баргутами и хамниганами ( $N = 430$ ). Для сравнения использованы данные о полиморфизме целых митогеномов в популяциях Западной Азии (персы, кашкайцы, ливанцы) и Закавказья (армяне и азербайджанцы) (суммарно  $N = 753$ ), а также у населения Восточной Европы (русские, украинцы, поволжские татары и эстонцы,  $N = 707$ ).

Анализировали распределение значений Ка/Кs (соотношения числа несинонимичных замен на несинонимичный сайт (Ка) к числу синонимичных замен на синонимичный сайт (Кs)) в кодируемых L-цепью мтДНК генах *ND1*, *ND2*, *CO1*, *CO2*, *АТР8*, *АТР6*, *CO3*, *ND3*, *ND4L*, *ND4*, *ND5* и *СУВ*. Для Ка/Кs-анализа использовали программы пакета DnaSP v. 5 (Librado, Rozas, 2009). Действие отрицательного отбора предполагается при Ка/Кs < 1 и положительного отбора – при Ка/Кs > 1. Для анализа действия отбора на белок-кодирующие гены мтДНК использовали также пакет программ HyPhy (<http://www.hyphy.org>) (Kosakovsky Pond et al., 2005). Для выявления кодонов, находящихся под действием отрицательного и положительного отбора, применяли метод Fast Unconstrained Bayesian AppRoximation (FUBAR), позволяющий быстро анализировать большие наборы молекулярных данных с помощью иерархического байесовского метода и метода Монте-Карло для марковских цепей (MCMC) (Murrel et al., 2013).

## Результаты и обсуждение

Результаты анализа распределения значений Ка/Кs в белок-кодирующих генах митохондриального генома в популяциях коренного населения Сибири показали, что во всех, кроме одного, случаях значения этого параметра ниже единицы, что свидетельствует о влиянии отрицательного отбора на гены мтДНК (табл. 1). Наиболее высокие значения Ка/Кs зарегистрированы в гене *АТР6*. Причем у коряков – палеоазиатского народа, сформировавшегося на Северо-Востоке Азии в суровых климатических условиях, значение Ка/Кs превышает единицу, что указывает на действие положительного отбора на этот митохондриальный ген.

В табл. 2 приводятся значения Ка/Кs в трех региональных группах населения. В сибирской группе популяций наиболее высокие значения обнаружены в генах *АТР6*, *АТР8*, *ND2* и *СУВ*, в популяциях Западной Азии и Закавказья – в генах *АТР6*, *АТР8*, *ND1*, *ND2* и *СУВ*, в популяциях Восточной Европы – в генах *АТР6*, *АТР8*, *ND1*, *ND3* и *СУВ*. Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют о примерно одинаковом наборе митохондриальных генов, демонстрирующих наиболее высокие значения Ка/Кs в различных регионах Евразии. Максимальные значения этого параметра выявлены в генах, кодирующих субъединицы АТФ-синтазы, что согласуется с результатами предыдущих исследований (Mishmar et al., 2003; Ingman, Gyllensten, 2007; Sun et al., 2007) и указывает на ослабление отрицательного отбора в генах *АТР6* и *АТР8*, особенно в сибирских популяциях.

Для оценки давления отбора на отдельные сайты с учетом их расположения в филогенетическом дереве гаплотипов мтДНК применяли иерархический байесовский анализ, реализованный в программе FUBAR пакета HyPhy (<http://www.hyphy.org>). Этот метод обладает более высокой эффективностью выявления кодонов, находящихся под действием положительного и отрицательного отборов, например, в сравнении с методами Fixed Effects Likelihood (FEL) и Mixed Effects Model of Evolution (MEME) пакета HyPhy, также широко используемыми для исследования селективных процессов (Murrel et al., 2012, 2013).

Проведенное нами исследование показало, что в популяциях Сибири под действием отрицательного отбора находится 11.4 % (411) кодонов, примерно равномерно распределенных по генам мтДНК. Это согласуется с существующими представлениями о том, что консервативность митохондриальных генов обусловлена их большим значением в функционировании системы окислительного фосфорилирования митохондрий. Действие положительного отбора зарегистрировано только в четырех кодонах генов *ND5* и *СУВ* (табл. 3).

При анализе данных только для популяций северо-восточной части Сибири (коряков и эвенков) выявляется еще один кодон, имеющий пограничное значение апостериорной вероятности, равное 0.9, в гене *ND4* (см. табл. 3). В данном случае нуклеотидная замена, приводящая к аминокислотной замене N390S в гене *ND4*, определяет собой филогенетический кластер C5a2, интересный тем, что он распространен преимущественно среди коряков.

Все остальные замены обнаружены в кластерах мтДНК, имеющих более южное распространение, – они ассо-

**Таблица 1.** Значения Ka/Ks для генов мтДНК у коренного населения Сибири

Ген мтДНК	Коряки (N = 154)	Эвены (N = 219)	Монголоязычные народы (N = 430)
ND1	0.011	0.075	0.109
ND2	0.217	0.188	0.21
CO1	0.008	0.032	0.032
CO2	0.049	0.004	0.042
ATP8	0.018	0.72	0.617
ATP6	1.33	0.71	0.934
CO3	0.00003	0.00003	0.032
ND3	0.548	0.04	0.16
ND4L	0.00001	0.16	0.13
ND4	0.225	0.28	0.12
ND5	0.184	0.075	0.068
CYB	0.4	0.28	0.146

**Таблица 2.** Значения Ka/Ks для генов мтДНК в региональных группах населения

Ген мтДНК	Сибирь (N = 803)	Западная Азия и Закавказье (N = 753)	Восточная Европа (N = 707)
ND1	0.075	0.31	0.33
ND2	0.203	0.263	0.2
CO1	0.028	0.05	0.025
CO2	0.031	0.042	0.053
ATP8	0.56	0.28	0.71
ATP6	0.932	0.397	0.34
CO3	0.022	0.11	0.19
ND3	0.174	0.31	0.38
ND4L	0.115	0.072	0.045
ND4	0.18	0.025	0.028
ND5	0.092	0.022	0.037
CYB	0.209	0.31	0.47

**Таблица 3.** Нуклеотидные позиции, находящиеся под действием положительного отбора, в генах мтДНК в региональных группах населения (метод FUBAR)

Ген, кодон, замена	Нуклеотидная позиция, замена	$\alpha$	$\beta$	AB ( $\alpha < \beta$ )	БФ ( $\alpha < \beta$ )	Гаплогруппы мтДНК, ассоциированные с заменой
Популяции Сибири						
ND5, T8A	12358, A > G	2.234	14.049	0.915	31.42	N9a, D4j1a
ND5, I257V	13105, A > G	2.375	16.015	0.92	33.31	D4g2a1
ND5, A475T	13759, G > A	2.155	12.928	0.917	32.21	F1a'c'f, H11
CYB, F18L	14798, T > C	2.429	33.074	0.969	89.47	K, J1c
ND4, N390S	11928, A > G	3.058	22.089	0.9	15.04	C5a2
Популяции Западной Азии и Закавказья						
ND2, A331T	5460, G > A	1.379	28.771	0.991	467.9	H1e, J1b1, K1a12, W
CO3, F251L	9957, T > C	1.037	7.623	0.907	42.49	N1b1a3
ND4, L89P	11025, T > C	0.97	16.616	0.959	102.8	K1a2, N1b1, N1a3
ND5, F478L	13768, T > C	1.746	11.402	0.907	42.21	U3b
CYB, T7I	14766, C > T	1.034	7.652	0.93	57.4	HV
Популяции Восточной Европы						
ATP6, I121V	8887, A > G	1.198	7.492	0.902	33.35	W1e, R1
ND4, L89P	11025, T > C	1.139	21.786	0.968	111.1	K1a2, N1a3
ND5, I257V	13105, A > G	2.34	13.831	0.902	33.64	R1a1, U4d2
ND5, T534M	13934, C > T	2.172	15.421	0.923	43.35	J1c3, U3a
CYB, L258P	15519, T > C	1.137	21.875	0.969	112.0	H34

Примечание.  $\alpha$  – скорость синонимичных замен;  $\beta$  – скорость несинонимичных замен; AB – апостериорная вероятность; БФ – байесовский фактор. AB для кодонов, находящихся под действием положительного отбора, составила > 0.9.

цируются либо с крупными гаплогруппами мтДНК, распространенными в Восточной и Южной Азии (например, N9a и F1a'c'f) или Западной Евразии (например, H11, K, J1c), либо с относительно небольшими восточноазиатскими гаплогруппами мтДНК, обнаруженными также у бурят, баргутов и хамниган (D4j1a, D4g2a1) (см. табл. 3).

Таким образом, как ни странно, несмотря на ожидаемое действие положительного отбора на отдельные сайты мтДНК в связи с адаптацией коренного населения Северо-Востока Сибири к холодному климату, влияние положительного отбора обнаружено только в более южных сибирских популяциях. К аналогичному выводу

приводят результаты анализа белок-кодирующих генов мтДНК в популяциях Сибири, полученные с помощью других методов – FEL и MEME (результаты не показаны).

Для сравнения проанализированы также наборы данных для популяций Западной Азии/Закавказья и Восточной Европы (см. табл. 3). В первом случае обнаружено, что под действием отрицательного отбора находится 19.5 % (700) кодонов, во втором – 16.4 % (589) кодонов. Под влиянием положительного отбора в обеих региональных группах населения выявлено по пять кодонов (см. табл. 3). Все замены ассоциируются с широко распространенными в Западной Евразии гаплогруппами мтДНК, в связи с чем трудно предположить (по крайней мере, в отсутствие специального анализа), что фиксация этих замен в стволах гаплогрупп произошла в связи с адаптацией популяций к условиям природной среды. Следует отметить, что в двух случаях выявляются свидетельства действия положительного отбора на один и тот же кодон в разных географических регионах: нуклеотидная замена в позиции 11025, определяющая гаплогруппы K1a2 и N1a3 в популяциях Западной Азии/Закавказья и Восточной Европы, и нуклеотидная замена в позиции 13105, определяющая гаплогруппу D4g2a1 у населения Сибири и гаплогруппы R1a1 и U4d2 – у населения Восточной Европы (см. табл. 3).

## Заключение

Исследование влияния отбора на митохондриальные гены в различных региональных группах Евразии с помощью стандартного Ka/Ks-анализа показало, что для всех генов мтДНК характерны низкие значения этого параметра ( $Ka/Ks < 1$ ), свидетельствующие о действии отрицательного отбора. Наиболее высокие значения Ka/Ks в различных региональных выборках обнаружены практически в одном и том же наборе генов, кодирующих субъединицы АТФ-синтазы (*ATP6*, *ATP8*), НАДН-дегидрогеназного комплекса (*ND1*, *ND2*, *ND3*) и цитохром *bc<sub>1</sub>*-комплекса (*CYB*). Самое высокое значение Ka/Ks, указывающее на ослабление отрицательного отбора, обнаружено в гене *ATP6* в группе сибирских популяций, причем у коряков формально наблюдается действие положительного отбора на этот ген ( $Ka/Ks = 1.33$ ).

Между тем результаты анализа, направленного на поиск кодонов мтДНК, находящихся под действием отбора, показали многократное преобладание влияния отрицательного отбора над положительным отбором во всех анализируемых группах населения. В сибирских популяциях кодоны, находящиеся под действием положительного отбора и ассоциированные с гаплогруппами мтДНК, зарегистрированы только в популяциях южной части Сибири и прилегающей территории Северо-Восточного Китая (у бурят, баргутов, хамниган). В региональных группах Евразии такого рода кодоны выявляются в различных генах мтДНК (*ND2*, *ND4*, *ND5*, *CO3*, *CYB*), однако в гене *ATP6* обнаружена лишь одна такая позиция (кодон 121) и не в сибирской группе популяций, а в восточноевропейской. По всей видимости, необходимы дальнейшие исследования направленности и силы действия отбора в эволюции мтДНК в различных региональных группах населения Евразии.

## Список литературы / References

- Деренко М.В., Мальярчук Б.А. Молекулярная филогенетика населения Северной Евразии по данным об изменчивости митохондриальной ДНК. Магадан: СВНЦ ДВО РАН, 2010.  
[Derenko M.V., Malyarchuk B.A. Molecular Phylogeography of Populations of Northern Eurasia Based on Mitochondrial DNA Variability Data. Magadan: SVNC DVO RAN, 2010. (in Russian)]
- Литвинов А.Н., Мальярчук Б.А., Деренко М.В. Характер молекулярной эволюции митохондриальных генов русского населения Восточной Европы. *Вестн. СВНЦ ДВО РАН*. 2020;2:107-113. DOI 10.34078/1814-0998-2020-2-107-113.  
[Litvinov A.N., Malyarchuk B.A., Derenko M.V. The nature of the molecular evolution of the mitochondrial genomes of the Russian population of East Europe. *Vestnik Severo-Vostochnogo Nauchnogo Centra DVO RAN = The Bulletin of the North-East Scientific Center*. 2020;2:107-113. DOI 10.34078/1814-0998-2020-2-107-113. (in Russian)]
- Brown W.M., George M.Jr., Wilson A.C. Rapid evolution of animal mitochondrial DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1979;76(4):1967-1971. DOI 10.1073/pnas.76.4.1967.
- Derenko M., Denisova G., Malyarchuk B., Hovhannisyants A., Khachatryan Z., Hrechdakian P., Litvinov A., Yepiskoposyan L. Insights into matrilineal genetic structure, differentiation and ancestry of Armenians based on complete mitogenome data. *Mol. Genet. Genom.* 2019;294(6):1547-1559. DOI 10.1007/s00438-019-01596-2.
- Elson J.L., Turnbull D.M., Howell N. Comparative genomics and the evolution of human mitochondrial DNA: assessing the effects of selection. *Am. J. Hum. Genet.* 2004;74(4):229-238. DOI 10.1086/381505.
- Eltsov N.P., Volodko N.V., Starikovskaya E.B., Mazunin I.O., Sukernik R.I. The role of natural selection in the evolution of mitochondrial haplogroups in Northeastern Eurasia. *Rus. J. Genet.* 2010; 46(9):1105-1107. DOI 10.1134/S1022795410090243.
- García Ó., Alonso S., Huber N., Bodner M., Parson W. Forensically relevant phylogeographic evaluation of mitogenome variation in the Basque Country. *Forensic Sci. Int. Genet.* 2020;46(5):102260. DOI 10.1016/j.fsigen.2020.102260.
- Giles R.E., Blanc H., Cann H.M., Wallace D.C. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1980;77(11):6715-6719. DOI 10.1073/pnas.77.11.6715.
- Ingman M., Gyllenstein U. Rate variation between mitochondrial domains and adaptive evolution in humans. *Hum. Mol. Genet.* 2007; 16(19):2281-2287. DOI 10.1093/hmg/ddm180.
- 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., Oefner P.J. The role of selection in the evolution of human mitochondrial genomes. *Genetics*. 2006;172(1):373-387. DOI 10.1534/genetics.105.043901.
- Kosakovskiy Pond S.L., Frost S.D.W., Muse S.V. HyPhy: hypothesis testing using phylogenies. *Bioinformatics*. 2005;21(5):676-679. DOI 10.1093/bioinformatics/bti079.
- Librado P., Rozas J. DnaSP v5: a software for comprehensive analysis of DNA polymorphism data. *Bioinformatics*. 2009;25(11):1451-1452. DOI 10.1093/bioinformatics/btp187.
- Liu J., Wang L.-D., Sun Y.-B., Li E.-M., Xu L.-Y., Zhang Y.-P., Yao Y.-G., Kong Q.-P. Deciphering the signature of selective constraints on cancerous mitochondrial genome. *Mol. Biol. Evol.* 2012; 29(4):1255-1261. DOI 10.1093/molbev/msr290.
- Malyarchuk B.A. Adaptive evolution signals in mitochondrial genes of Europeans. *Biochemistry (Moscow)*. 2011;76(6):702-706. DOI 10.1134/S0006297911060113.
- 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., Oelkers A., Wallace D.C. Natural selection shaped regional mtDNA variation in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003;100(1):171-176. DOI 10.1073/pnas.0136972100.

- Murrell B., Moola S., Mabona A., Weighill T., Sheward D., Kosakovsky Pond S.L., Scheffler K. FUBAR: a fast, unconstrained bayesian approximation for inferring selection. *Mol. Biol. Evol.* 2013;30(5): 1196-1205. DOI 10.1093/molbev/mst030.
- Murrell B., Wertheim J.O., Moola S., Weighill T., Scheffler K., Kosakovsky Pond S.L. Detecting individual sites subject to episodic diversifying selection. *PLoS Genet.* 2012;8(7):e1002764. DOI 10.1371/journal.pgen.1002764.
- Olivieri A., Sidore C., Achilli A., Angius A., Posth C., Furtwängler A., Brandini S., Capodiferro M.R., Gandini F., Zoledziewska M., Pitzalis M., Maschio A., Busonero F., Lai L., Skeates R., Gradoli M.G., Beckett J., Marongiu M., Mazzarello V., Marongiu P., Rubino S., Rito T., Macaulay V., Semino O., Pala M., Abecasis G.R., Schlessinger D., Conde-Sousa E., Soares P., Richards M.B., Cucca F., Torrioni A. Mitogenome diversity in Sardinians: a genetic window onto an Island's past. *Mol. Biol. Evol.* 2017;34(5):1230-1239. DOI 10.1093/molbev/msx082.
- Ruiz-Pesini E., Mishmar D., Brandon M., Procaccio V., Wallace D.C. Effects of purifying and adaptive selection on regional variation in human mtDNA. *Science.* 2004;303(5655):223-226. DOI 10.1126/science.1088434.
- Skonieczna K., Malyarchuk B., Jawień A., Marszałek A., Banaszkiwicz Z., Jarmocik P., Grzybowski T. Mitogenomic differences between the normal and tumor cells of colorectal cancer patients. *Hum. Mutat.* 2018;39(5):691-701. DOI 10.1002/humu.23402.
- Stafford P., Chen-Quin E. The pattern of natural selection in somatic cancer mutations of human mtDNA. *J. Hum. Genet.* 2010;55(9): 605-612. DOI 10.1038/jhg.2010.76.
- Sun C., Kong Q.-P., Zhang Y.-P. The role of climate in human mitochondrial DNA evolution: a reappraisal. *Genomics.* 2007;89(3): 338-342. DOI 10.1016/j.ygeno.2006.11.005.
- Wallace D.C. 1994 William Allan Award Address. Mitochondrial DNA variation in human evolution, degenerative disease, and aging. *Am. J. Hum. Genet.* 1995;57(2):201-223. PMID 1801540.

---

**ORCID ID**

B.A. Malyarchuk [orcid.org/0000-0002-0304-0652](https://orcid.org/0000-0002-0304-0652)

M.V. Derenko [orcid.org/0000-0002-1849-784X](https://orcid.org/0000-0002-1849-784X)

**Благодарности.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-24-00264 (<https://rscf.ru/project/22-24-00264/>).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 09.07.2022. После доработки 14.07.2022. Принята к публикации 14.07.2022.