

ГЕНОМИКА.
ТРАНСКРИПТОМИКА

УДК 575.174:599

МУТАЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС В БЕЛОККОДИРУЮЩИХ ГЕНАХ
МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА В КОНТЕКСТЕ
ЭВОЛЮЦИИ РОДА *Homo*

© 2013 г. Б. А. Малярчук*

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

Поступила в редакцию 11.01.2013 г.

Принята к печати 04.05.2013 г.

Митохондриальный геном человека характеризуется высоким уровнем изменчивости, неравномерно распределенной по нуклеотидным позициям. В работе сравнивали мутационный процесс в мтДНК человека, других представителей рода *Homo* (неандертальцев и человека алтайского) и других приматов. Показано, что более половины (56.5%) варьируемых позиций в белоккодирующих генах мтДНК *H. sapiens* характеризуются обратными мутациями, т.е. мутациями, возвращающими позиции мтДНК человека к состоянию, характерному для его более древних предков. В гиперварируемых позициях генов мтДНК современного человека доля специфичных для этого вида мутаций минимальна, а доля мутаций (выраженных как в нуклеотидных, так и аминокислотных заменах), которые приводят к утрате вариантов, специфичных для всего рода *Homo*, максимально высока. Чаще всего специфичные для современного человека варианты полиморфизма появляются в результате уникальных прямых мутаций, а исчезают, в основном, в результате множественных обратных мутаций, в том числе в «горячих» точках мутирования.

Ключевые слова: митохондриальная ДНК, филогения, человек, род *Homo*, спонтанный мутагенез, “горячие” точки мутирования.

MUTATION PROCESS IN THE PROTEIN-CODING GENES OF HUMAN MITOCHONDRIAL GENOME IN CONTEXT OF EVOLUTION OF THE GENUS *Homo*, by B. A. Malyarchuk* (Institute of Biological Problems of the North, Far-Eastern Division, Russian Academy of Sciences, Magadan, 685000 Russia; *e-mail: malyarchuk@ibpn.ru). The human mitochondrial genome, although it has a small size, is characterized by high level of variation, non-uniformly distributed in groups of nucleotide positions that differ in the degree of variability. Considering the mutation process in human mtDNA relative to the mitochondrial genomes of the genus *Homo* – neandertals, denisova hominin and other primate species, it appears that more than half (56.5%) variable positions in the human mtDNA protein-coding genes are characterized by back (reverse) mutations to the pre-*H. sapiens* state of mitochondrial genome. It has been found that hypervariable nucleotide positions show a minimal proportion of specific to *H. sapiens* mutations, and, conversely, a high proportion of mutations (both nucleotide and amino acid substitutions), leading to the loss of *Homo*-specific variants of polymorphisms. Most often, polymorphisms specific to *H. sapiens* arise in result of single forward mutations and disappear mainly due to multiple back mutations, including those in the mutational “hotspots”.

Keywords: mitochondrial DNA, phylogeny, human, genus *Homo*, spontaneous mutagenesis, mutational “hotspots”.

DOI: 10.7868/S0026898413060086

Изучение изменчивости митохондриальной ДНК (мтДНК) человека приобрело особую актуальность в последние десятилетия в связи с интенсивными исследованиями в области эволюции человека, генетической истории этнорасовых групп и молекулярной медицины. Митохондриальный геном выгодно отличается от ядерного по размеру молекулы (всего 16.5 т.п.н.), по материнскому ха-

рактеру наследования, по отсутствию рекомбинаций и высокому уровню изменчивости, на порядок превышающему этот уровень в ядерных генах [1]. Митохондриальный геном человека содержит гены, кодирующие две рРНК, 22 тРНК и 13 субъединиц белков дыхательной цепи. Наиболее консервативные участки мтДНК – гены тРНК и рРНК, а наиболее полиморфные – гипервариан-

* Эл. почта: malyarchuk@ibpn.ru

бельные сегменты 1 и 2 главной некодирующей области [2, 3].

Начиная с первых исследований полиморфизма мтДНК человека, предполагалось, что из-за высокой степени изменчивости мтДНК велика вероятность гомоплазии мутаций, в результате которой многие идентичные мутации появлялись в процессе эволюции независимо и многократно в различных филогенетических линиях мтДНК [4–9]. Исследования последних лет, посвященные анализу изменчивости нуклеотидных последовательностей мтДНК на уровне полных геномов и положившие, тем самым, начало митохондриальной геномике человека, подтвердили эти прогнозы и показали высокий уровень гомоплазии не только в главной некодирующей области (контрольном регионе), но и в структурных генах мтДНК [2, 10–13]. Гипервариабельные позиции составляют всего 6% от общего числа полиморфных позиций в мтДНК, и в кодирующей области они “рассеяны” достаточно равномерно, находясь в различных белковых генах (*ND1*, *ATP6*, *CO3*, *ND3*, *ND4*, *ND5*, *CytB*) и в гене *rRNA^{Ser}* [3].

Одной из фундаментальных задач митохондриальной геномики является познание механизмов генерирования мутаций в мтДНК. Выявленная нестабильность контрольного региона мтДНК потребовала разработки специальных математических алгоритмов, позволяющих выявлять гипервариабельные позиции и учитывать гомоплазию в филогенетическом анализе [5–7, 14, 15]. Это позволяет оценить гетерогенность мутационных скоростей в отдельных нуклеотидных позициях контрольного региона мтДНК и выявить гипервариабельные позиции, однако вопрос о механизмах возникновения мутаций в митохондриальном геноме был только лишь поставлен [16, 17]. В этих и других исследованиях [7–9, 18] отмечалось, что мутационный процесс в некодирующей области мтДНК в большой степени зависит от нуклеотидного контекста. Исследования же мутационных процессов в кодирующей области мтДНК человека находятся в своей начальной стадии.

Одним из важнейших представляется вопрос о том, являются ли “горячие” точки мутирования, обнаруженные в митохондриальном геноме человека, гипервариабельными и у других видов приматов. Для выяснения этого вопроса Гальтер (Galtier) и соавт. [19] сравнили 560 кодирующих последовательностей мтДНК человека, опубликованных другими авторами [13], и приматов (шимпанзе, гориллы, орангутана и гиббона). Анализ гомоплазии мутаций подтвердил, что “горячие” точки имеются в мтДНК человека, так же как и у других видов млекопитающих. Оказалось, что сходные “горячие” точки мтДНК характерны для филогенетически близких видов. Таким образом, чем более родственны виды, тем

выше вероятность того, что у них будут общие “горячие” точки. При межвидовой дивергенции, составляющей около 10–12%, сходство вариантов полиморфизма уменьшается [19]. На уровне семейства практически все общие (одинаковые) признаки полиморфизма мтДНК вообще исчезают.

Сравнение мтДНК у разных видов приматов показало [19], что появление “горячих” точек в некоторых позициях мтДНК современного человека определяется множественными обратными, т.е. направленными к предковому состоянию, мутациями митохондриального генома. Например, в позиции 1709 у всех приматов, за исключением человека, находится аденин, а у человека эта позиция проявляет свойства “горячей” точки для мутаций $G \rightarrow A$, т.е. в этой позиции мтДНК человека происходят множественные обратные мутации. К сожалению, механизмы гипермутационного обеспечения обратных мутаций в “горячих” точках, пока не изучены [17]. Однако в некоторых случаях, как, например, в случае обратной мутации $T \rightarrow C$ в позиции 16189 к состоянию, характерному для остальных представителей рода *Homo* (неандертальцев и человека алтайского), предполагается, что причину гипермутационного обеспечения в полипиримидиновом тракте, в котором расположена эта позиция, можно объяснить, привлекая модель дислокации цепей мтДНК при репликации [7].

В настоящей работе продолжено исследование мутационных спектров белоккодирующих генов мтДНК человека путем сравнения нуклеотидных последовательностей митохондриальных геномов представителей рода *Homo*, а также других видов приматов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Митохондриальный генофонд популяций человека представлен группами гаплогрупп мтДНК (гаплогруппами), которые имеют монофилетическое происхождение [20, 21]. В настоящее время секвенировано более 16000 полноразмерных молекул мтДНК (см., например, базу данных Phylotree (<http://www.phylotree.org/>) [22]). Филогенетический анализ целых митохондриальных геномов позволил выявить позиции мтДНК, характеризующиеся различной степенью гомоплазии [2, 10–12].

Для анализа спектра мутаций мтДНК мы использовали опубликованные результаты распределения вариабельных позиций в нуклеотидных последовательностях митохондриального генома у более, чем 2000 человек [12] (см. табл. S3 указанной работы). В таблице указаны нуклеотидные позиции, в которых, согласно результатам филогенетического анализа, произошло от 1 до 209 мутаций на позицию. Для анализа взяты данные о частоте мутаций в белоккодирующих генах мтДНК (примерно в 2800 нуклеотидных позициях). Дан-

Таблица 1. Пример ряда филогенетического сходства XXXYU мтДНК приматов в классе переменных нуклеотидных позиций, представленном 3–9 мутациями на позицию

Нуклеотидная позиция	<i>m</i>	<i>H. s</i>	<i>H. n</i>	<i>H. a</i>	<i>P. t</i>	Другие
14905	4	G	G	G	A	A
15115	5	T	T	T	C	C
15217	5	G	G	G	A	A
15262	3	T	T	T	C	C
15326	4	G	G	G	A	A
15412	4	T	T	T	C	C
15431	5	G	G	G	A	A
15511	3	T	T	T	C	C
15530	3	T	T	T	C	C
15670	7	T	T	T	C	C
15721	3	T	T	T	C	C
Класс	3–9	X	X	X	Y	Y

Примечание. *m* – Число параллельных мутаций на сайт; *H. s* – современный человек (*Homo sapiens*); *H. n* – неандерталец (*H. neandertalensis*); *H. a* – человек алтайский (*H. sp. Altai*); *P. t* – шимпанзе обыкновенный (*Pan troglodytes*); другие – другие виды приматов (горилла, орангутан, гамадрил). Для *H. sapiens* показан предковый статус нуклеотидных позиций согласно референтной последовательности мтДНК [24].

ные были сгруппированы в следующие классы переменных позиций: класс 1 – с одной мутацией на позицию, класс 2 – с двумя параллельными мутациями на позицию, классы 3–9 – от трех до девяти параллельных мутаций на позицию, класс ≥ 10 (“горячие” точки) – более 9.

Мутационные спектры мтДНК человека сравнивали с нуклеотидными последовательностями митохондриальных геномов различных представителей приматов. Набор нуклеотидных последовательностей включает мтДНК современных людей (*Homo sapiens*), относящих-

ся к различным гаплогруппам (последовательности находятся в базе данных GenBank под номерами DQ304924, DQ341081, DQ341079, EF153807, EU092665, EU092703, EU092832, EU200764, FJ951564, HM771161, JQ702617); семи неандертальцев (*H. neandertalensis*, AM948965, NC_011137, FM865407-FM865411); человека алтайского (или денисовца, *H. sp. Altai*, NC_013993); шимпанзе (*Pan troglodytes*, X93335); гориллы (*Gorilla gorilla*, NC_001645); орангутана (*Pongo pygmaeus*, NC_001646) и представителя мартышковых обезьян – гамадрила (*Papio hamadryas*, NC_001992). На основе этих данных реконструировали консенсусную предковую последовательность мтДНК человека, относительно которой определяли направление мутаций. Эта последовательность, в основном, совпадает с референтной последовательностью реконструированной мтДНК современного человека (RSRS; [23]), отличаясь от нее по транзциям в двух позициях – 9755 и 16187 (rRSRS; [24]). Нуклеотидные последовательности мтДНК приматов выравнивали при помощи программы ClustalW (пакет филогенетических программ MEGA5.05 [25]). Последовательности генов мтДНК транслировали в белковую последовательность с помощью программ пакета MEGA5.05, а индексы патогенности (PI) аминокислотных замен определяли с помощью табличных данных [26].

Распределение полиморфных позиций мтДНК человека анализировали в следующих рядах филогенетического сходства приматов (табл. 1 и 2): в рядах, включающих варианты полиморфизма, специфичные для современного человека только (ряд ХУУУУ); для современных людей и неандертальцев (ряд ХХУУУ); для всех изученных представителей рода *Homo* (современных людей, неандертальцев и человека алтайского) (ряд ХХХУУ); для представителей рода *Homo* и шимпанзе (ряд ХХХХУ); для всех исследованных приматов (человека, шимпанзе, гориллы, орангутана, гамадрила) (ряд ХХХХХ). Буквами Х и У обозначены нуклеотиды,

Таблица 2. Распределение переменных позиций в белоккодирующих генах мтДНК человека, характеризующихся мутациями в направлении от Х к У относительно предкового статуса этих нуклеотидных позиций в предковой последовательности мтДНК человека

<i>H. s</i>	<i>H. n</i>	<i>H. a</i>	<i>P. t</i>	Другие приматы	Количество переменных позиций, в которых произошли мутации							
					<i>m</i> = 1	<i>m</i> _{AA} = 1	<i>m</i> = 2	<i>m</i> _{AA} = 2	<i>m</i> = 3–9	<i>m</i> _{AA} = 3–9	<i>m</i> ≥ 10	<i>m</i> _{AA} ≥ 10
X	Y	Y	Y	Y	26	8	17	2	41	9	9	4
X	X	Y	Y	Y	36	3	22	3	62	14	8	3
X	X	X	Y	Y	231	31	108	13	165	32	10	3
X	X	X	X	Y	472	125	194	54	179	75	3	2
X	X	X	X	X	889	374	202	70	127	49	3	2

Примечание. Сокращения таксонов – см. в подписи к табл. 1. *m* – количество нуклеотидных замен (1, 2, 3–9 и более 9 мутаций на сайт); *m*_{AA} – количество аминокислотных замен на сайт.

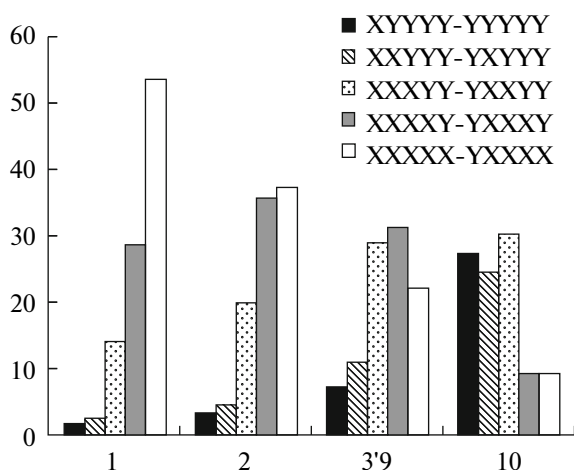


Рис. 1. Распределение вариабельных позиций (в %, по вертикальной оси) в рядах филогенетического сходства исследованных видов приматов (*Homo sapiens*, *H. neanderthalensis*, *H. sp. Altai*, *Pan troglodytes*, другие приматы) в четырех классах позиций, характеризующихся 1, 2, 3–9 и более 9 мутациями на позицию мтДНК человека (по горизонтальной оси).

при этом первая позиция в ряду означает нуклеотидный статус в предковой последовательности мтДНК современного человека (rRSRS), вторая позиция – у неандертальцев, третья – у человека алтайского, четвертая – у шимпанзе, пятая – консенсусный нуклеотид для других приматов (горилла, орангутан, гамадрил) (табл. 2). Поскольку анализировали мутационный спектр мтДНК человека, то все замены регистрируются в первой позиции рядов филогенетического сходства. Мутации учитывали в направлении $X \rightarrow Y$. Например, в результате транзиции $C \rightarrow T$ ряд $CTTTT$ преобразуется в $TTTTT$, транзиции $T \rightarrow C$ ряд $TCCCC$ преобразуется в $CCCCC$, транзиции $G \rightarrow A$ ряд $GAAAA$ – в $AAAAA$, транзиции $A \rightarrow G$ ряд $AGGGG$ – в $GGGGG$. Все такие преобразования, включая и те, которые обусловлены трансверсиями, суммировали и учитывали как преобразование $XYYYY$ в $YYYYY$. Аналогичным образом анализировали ряды следующих уровней; например, преобразование ряда $CSTTT$ в $TSTTT$ и т.д.

Данный подход позволяет также оценить частоту прямых и обратных мутаций мтДНК человека. Так, в случае прямых мутаций ряд $XXXXX$ превращается в $YXXXX$, а в случае обратных мутаций, например, ряд $XYYYY$ переходит в $YYYYY$, ряд $XXYYY$ – в $YXYYY$ и т.д. При этом ряды $XXXXX$ и $YYYYY$ рассматриваются как идентичные, поскольку включают определенные нуклеотиды, имеющиеся у всех сравниваемых видов.

Изменения в структуре рядов филогенетического сходства трактовали следующим образом: $XYYYY \rightarrow YYYYY$ – обратная мутация, потеря специфичного для современного человека вариан-

та; $XYYYY \rightarrow YXYYY$ – обратная мутация, потеря варианта, характерного для мтДНК современного человека и неандертальцев; $XXXYY \rightarrow YXXYY$ – обратная мутация, потеря специфичного для рода человека варианта; $XXXXY \rightarrow YXXXXY$ – обратная мутация, потеря варианта, характерного для человека и шимпанзе; и $XXXXX \rightarrow YXXXX$ – прямая мутация, появление специфичного для современного человека варианта. Таким образом, обратные мутации – это мутации, возвращающие позиции мтДНК современного человека к состоянию более древних видов.

В табл. 1 все рассмотренное выше показано на примере ряда $XXXYY$ для класса вариабельных позиций “3–9”. Так, в позиции 14905 у современных людей обнаружено четыре параллельные мутации $G \rightarrow A$. Это обратная мутация: она возвращает нуклеотидную позицию 14905 в более древнее состояние, поскольку нуклеотид A в этой позиции характерен для шимпанзе и других приматов, но не для представителей современного человека, у которых в этой позиции находится нуклеотид G .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных об изменчивости последовательностей мтДНК человека и других видов приматов показал, что более половины (56.5%) вариабельных нуклеотидных позиций в белоккодирующих генах человека характеризуются не прямыми, а обратными мутациями (табл. 2). Как видно, в зависимости от уровня гомоплазии меняется и картина распределения частот мутаций мтДНК человека относительно предкового статуса в ряду приматов (рис. 1). Так, показано, что частота специфичных только для современного человека обратных мутаций, возвращающих позиции мтДНК к состоянию, характерному для более древних его предшественников (преобразование $XYYYY \rightarrow YYYYY$), существенно увеличивается в группе мутаций “горячих” точек, т.е. в наиболее вариабельных позициях, содержащих ≥ 10 параллельных мутаций. Аналогично этому увеличивается частота обратных мутаций, возвращающих нуклеотидные позиции мтДНК человека к более древнему уровню, до возникновения рода *Homo* (в рядах $XXYYY$ и $XXXYY$). Более сложна динамика в случае мутаций, возвращающих позиции мтДНК человека к состоянию, наблюдаемому у других приматов на уровне до возникновения группы *Homo/Pan* (ряд $XXXXY$). Частота обратных мутаций уменьшается по мере увеличения степени вариабельности нуклеотидных позиций.

Сходная, но более отчетливо выраженная тенденция снижения частоты мутаций по мере увели-

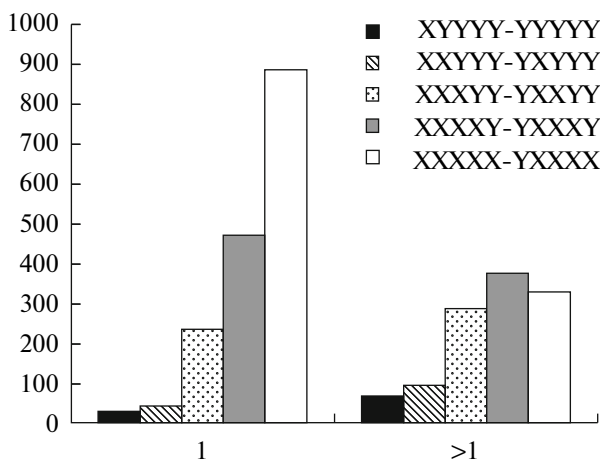


Рис. 2. Распределение абсолютного числа переменных позиций (по вертикальной оси) в рядах филогенетического сходства в двух классах позиций, характеризующихся одной и более одной мутацией на позицию (по горизонтальной оси).

чения степени гомоплазии характерна для прямых мутаций, приводящих к появлению замен, специфичных только для современного человека. Таким образом, чаще всего специфичные для него замены появляются в результате единичных (уникальных) прямых мутаций, а исчезают, в основном, в результате множественных обратных мутаций, в том числе в “горячих” точках, хотя эти потоки мутаций неравноценны. Так, на 889 прямых уникальных мутаций приходится 171 обратная мутация в девяти “горячих” точках (табл. 2). Интересно также, насколько различаются спектры мутаций в классах

вариабельных позиций (рис. 2). Как видно, в группе $m = 1$ преобладают прямые мутации (преобразование XXXXX \rightarrow YXXXX), а в группе $m > 1$ частота такого рода мутаций достоверно ниже ($p = 0$; точный тест Фишера).

На рис. 3 показано распределение сайтов, отличающихся по степени вариабельности, в рядах филогенетического сходства. Как видно, у современного человека частота уникальных прямых мутаций максимальна в группе наиболее консервативных в филогенетическом отношении позиций. При этом частота мутаций в “горячих” точках снижается по мере увеличения филогенетической консервативности, а наиболее высокая частота мутаций в “горячих” точках (около 10%) характерна для филогенетического ряда XYYYY, в результате чего восстанавливается консервативность этого ряда.

Распределение позиций, в которых произошли аминокислотные замены (m_{AA}), во всех случаях, кроме $m \geq 10$, достоверно коррелирует с общим распределением вариабельных нуклеотидных позиций ($R \geq 0.9, p < 0.04$, тест Спирмана). Частота несинонимичных замен, приводящих к заменам аминокислот, наиболее высока в классе “горячих” точек ($m \geq 10$), составляя 42.4%, в других группах она варьирует в диапазоне от 26.2 до 32.7% (табл. 2). При этом, различия по частоте аминокислотных замен между классами вариабельных позиций статистически недостоверны ($p > 0.2$, точный тест Фишера). Таким образом, в случае митохондриального генома человека, по-видимому, нельзя утверждать, что интенсивность отрицательного отбора против несинонимичных замен в гипервариабельном кон-

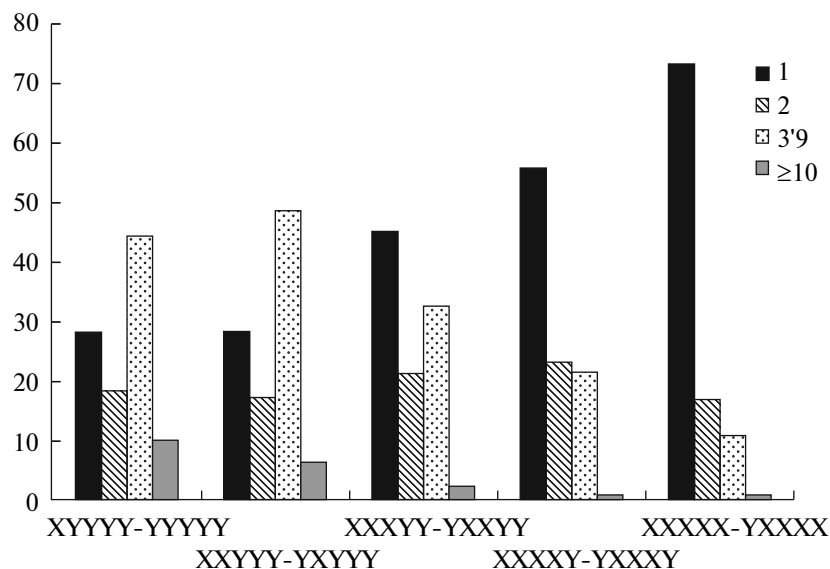


Рис. 3. Распределение переменных позиций (в %, по вертикальной оси), в которых произошли 1, 2, 3–9 и более 9 мутаций, в рядах филогенетического сходства исследованных видов приматов (по горизонтальной оси). (Обозначения – как на рис. 1.)

тексте выше, чем в обычном, как это было установлено в случае CpG-содержащих последовательностей ядерных генов [27]. Между тем, в классе $m \geq 10$ частота аминокислотных замен, возникших в результате уникальных нуклеотидных замен, минимальна, если сравнивать с классом низковариабельных позиций, где ($m = 1$): 14.3 против 53.7% соответственно. И, наоборот, в классе “горячих” точек намного чаще происходят аминокислотные замены, возникшие в результате утраты специфичных для человека (на уровне рода *Homo*) вариантов нуклеотидного полиморфизма: 71.4 против 7.8% соответственно.

Множественные аминокислотные замены в классе $m \geq 10$ характеризуются низким значением индекса патогенности (среднее значение PI = 0.36) (табл. 3). Из рассмотренных множественных аминокислотных замен лишь две (позиции 10398 и 13708) входят в списки патологических мутаций (OMIM *516002.0002 и 516005.0001 соответственно), хотя они и имеют довольно низкие значения PI (табл. 3). Эти данные могут свидетельствовать об относительной безвредности такого рода изменений аминокислотных последовательностей митохондриальных белков и вполне согласуются с результатами предыдущих исследований. Так, факт появления множественных аминокислотных замен в различных ветвях филогенетических деревьев предполагает, что такие варианты должны иметь низкие индексы патогенности, поскольку они, многократно подвергаясь действию отрицательного отбора, тем не менее, сохраня-

лись в популяциях. Тестирование этой гипотезы [26] показало, что у такого рода многократно “выживавших” мутаций действительно наблюдаются самые низкие значения индекса патогенности. Следовательно, появление множественных аминокислотных замен можно объяснить как влиянием нуклеотидного контекста, способствующего появлению соответствующих несинонимичных замен, так и относительной “безвредностью” таких изменений митохондриальных белков.

Наши результаты согласуются с результатами Галтьера и соавт. [19], указавших на то, что в “горячих” точках мтДНК человека происходят, в основном, множественные обратные мутации. Так, нами обнаружено, что более половины (56.5%) вариабельных позиций в белоккодирующих генах мтДНК человека характеризуются не прямыми, а обратными мутациями. Однако, хотя частота обратных мутаций и достоверно выше в классе “горячих” точек $m \geq 10$ ($p = 0.00002$; точный тест Фишера), спектры распределения прямых и обратных мутаций в целом сходны – в них, очевидно, преобладают уникальные мутации, происходящие как в прямом, так и в обратном направлении (рис. 4). Наши данные позволяют также предположить, что мутационные процессы в «горячих» точках мтДНК современного человека отражают филогению таксона, поскольку в них преобладают мутации, приводящие к утрате вариантов мтДНК, специфичных для рода *Homo*. Чаще всего специфичные для современного человека замены появляются в результате уникальных прямых му-

Таблица 3. Аминокислотные замены и индексы патогенности (PI) замен в “горячих” точках мтДНК человека и нуклеотидный статус у приматов

Нуклеотидная позиция	m	Аминокислотная замена	PI	<i>H. s</i>	<i>H. n</i>	<i>H. a</i>	<i>P. t</i>	Другие
5460	36	Ala → Thr	0.505	G	A	G	A	A
13105	24	Ile → Val	0.350	G	G	G	A	G
13708	24	Ala → Thr	0.409	G	G	G	A	A
10398	18	Thr → Ala	0.170	G	G	G	A	A
12358	18	Thr → Ala	0.265	A	A	A	A	A
14180	13	Tyr → Cys	0.614	T	T	T	T	T
13928	12	Ser → Thr	0.321	G	G	A	A	A
15314	12	Ala → Thr	0.501	G	G	G	A	A
15884	12	Ala → Thr	0.204	G	G	G	A	A
9966	11	Val → Ile	0.255	G	G	A	G	G
13135	11	Ala → Thr	0.452	G	G	G	G	A
3316	10	Ala → Thr	0.463	G	G	A	A	A
14053	10	Thr → Ala	0.409	A	G	G	G	G
14766	10	Thr → Ile	0.165	T	T	T	T	C

Примечание. m – Количество параллельных мутаций; PI – индекс патогенности (значения приводятся согласно [26]), сокращения таксонов – см. в подписи к табл. 1. Для современного человека показан предковый статус нуклеотидных позиций согласно референтной последовательности мтДНК [24]. Все анализируемые мутации мтДНК человека – транзиции, за исключением трансверсии G → C в позиции 13928.

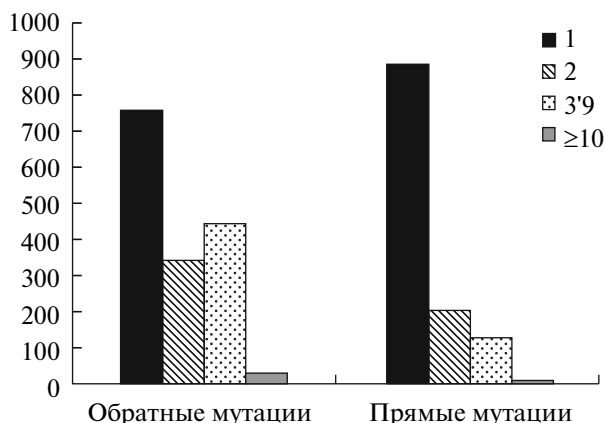


Рис. 4. Распределение абсолютного числа переменных позиций (по вертикальной оси), в которых произошли 1, 2, 3–9 и более 9 мутаций на позицию, при прямом и обратном мутировании (по горизонтальной оси).

таций, а исчезают, в основном, в результате множественных обратных мутаций, в том числе в “горячих” точках мтДНК человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G., et al. 1981. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*. **290**, 457–465.
- Finnila S., Lehtonen M.S., Majamaa K. 2001. Phylogenetic network for European mtDNA. *Am. J. Hum. Genet.* **68**, 1475–1484.
- Meyer S., von Haeseler A. 2003. Identifying site-specific substitution rates. *Mol. Biol. Evol.* **20**, 182–189.
- Wilson A.C., Cann R.L., Carr S.M., et al. 1985. Mitochondrial DNA and two perspectives on evolutionary genetics. *Biol. J. Linnean Soc.* **26**, 375–400.
- Wakeley J. 1993. Substitution rate variation among sites in hypervariable region 1 of human mitochondrial DNA. *J. Mol. Evol.* **37**, 613–623.
- Bandelt H.-J., Quintana-Murci L., Salas A., Macaulay V. 2002. The fingerprint of phantom mutations in mtDNA data. *Am. J. Hum. Genet.* **71**, 1150–1160.
- 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.
- Malyarchuk B.A., Rogozin I.B. 2004. Mutagenesis by transient misalignment in human mitochondrial DNA control region. *Ann. Hum. Genet.* **68**, 324–339.
- Малярчук Б.А. 2002. Роль контекста в возникновении мутаций в гипервариабельном сегменте 1 митохондриальной ДНК человека. *Молекуляр. биология*. **36**, 418–423.
- Малярчук Б.А. 2005. Анализ распределения нуклеотидных замен в генах митохондриальной ДНК человека. *Генетика*. **41**, 93–99.
- Kivisild T., Shen P., Wall D.P., et al. 2006. The role of selection in the evolution of human mitochondrial genomes. *Genetics*. **172**, 373–387.
- Soares P., Ermini L., Thomson N., et al. 2009. Correcting for purifying selection: an improved human mitochondrial molecular clock. *Am. J. Hum. Genet.* **84**, 740–759.
- Herrnstadt C., Elson J.L., Fahy E., et al. 2002. Reduced-median-network analysis of complete mitochondrial DNA coding-region sequences for the major African, Asian and European haplogroups. *Am. J. Hum. Genet.* **70**, 1152–1171.
- Hasegawa M., Di Rienzo A., Kocher T., Wilson A. 1993. Toward a more accurate time scale for the human mitochondrial DNA tree. *J. Mol. Evol.* **37**, 347–354.
- Bandelt H.-J., Forster P., Sykes B.C., Richards M.B. 1995. Mitochondrial portraits of human populations using median networks. *Genetics*. **141**, 743–753.
- Howell N., Kubacka I., Mackey D.A. 1996. How rapidly does the human mitochondrial genome evolve? *Am. J. Hum. Genet.* **59**, 501–509.
- Howell N., Smejkal C.B. 2000. Persistent heteroplasmy of a mutation in the human mtDNA control region: hypermutation as an apparent consequence of simple-repeat expansion/contraction. *Am. J. Hum. Genet.* **66**, 1589–1598.
- Longley M.J., Nguyen D., Kunkel T.A., Copeland W.C. 2001. The fidelity of human DNA polymerase γ with and without exonucleolytic proofreading and the p55 accessory subunit. *J. Biol. Chem.* **276**, 38555–38562.
- Galtier N., Enard D., Radondy Y., et al. 2006. Mutation hot spots in mammalian mitochondrial DNA. *Genome Res.* **16**, 215–222.
- Johnson M.J., Wallace D.C., Ferris S.D., et al. 1983. Radiation of human mitochondrial DNA types analyzed by restriction endonuclease cleavage patterns. *J. Mol. Evol.* **19**, 255–271.
- 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.
- van Oven M., Kayser M. 2009. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Hum. Mutat.* **30**, 386–394.
- Behar D.M., van Oven M., Rosset S., Metspalu M., Loogväli E.L., Silva N.M., Kivisild T., Torroni A., Villems R. 2012. A “Copernican” reassessment of the human mitochondrial DNA tree from its root. *Am. J. Hum. Genet.* **90**, 675–684.
- Malyarchuk B.A. 2013. Improving the reconstructed sapiens reference sequence of mitochondrial DNA. *Forensic Sci. Int. Genet.* **7**, e74–e75.
- Tamura K., Peterson D., Peterson N., Stecher G., Nei M., Kumar S. 2011. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol. Biol. Evol.* **28**, 2731–2739.
- Pereira L., Soares P., Radivojac P., et al. 2011. Comparing phylogeny and the predicted pathogenicity of protein variations reveals equal purifying selection across the global human mtDNA diversity. *Am. J. Hum. Genet.* **88**, 433–439.
- Schmidt S., Gerasimova A., Kondrashov F.A., et al. 2008. Hypermutable non-synonymous sites are under stronger negative selection. *PLoS Genet.* **4**, e1000281.