

ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕКТРА НУКЛЕОТИДНЫХ ЗАМЕН  
МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК В ПОПУЛЯЦИЯХ ЧЕЛОВЕКА  
В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ© 2023 г. Б. А. Малярчук<sup>1</sup>, \*<sup>1</sup>Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения  
Российской академии наук, Магадан, 685000 Россия

\*e-mail: malyarchuk@ibpn.ru

Поступила в редакцию 29.05.2023 г.

После доработки 14.06.2023 г.

Принята к публикации 29.06.2023 г.

С помощью филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей целых митохондриальных геномов (мтДНК) реконструированы спектры генеративных нуклеотидных замен (по L-цепи мтДНК) в высокогорных популяциях Памира и Тибета в сравнении с региональными группами коренного населения Западной Азии, Северо-Восточной и Южной Сибири. Различий в распределении частот нуклеотидных замен в спектрах мтДНК в зависимости от высоты проживания популяций не обнаружено. Во всех спектрах мтДНК преобладают пиримидиновые транзиции, а из них – замены Т → С. Вторыми по частоте в большинстве региональных групп следуют замены А → G, в памирской и северо-восточноазиатской группах – замены G → A. Из трансверсий во всех исследованных группах населения преобладают замены С → A, кроме тибетской, где чаще замены A → C. Отсутствие различий в распределении мутаций мтДНК у населения высокогорных и не-горных районов свидетельствуют о том, что структура спектров нуклеотидных замен мтДНК в популяциях человека не зависит от интенсивности окислительного стресса в митохондриях.

**Ключевые слова:** митохондриальный геном, спектр нуклеотидных замен, генеративные мутации, популяции человека, гипоксия.

DOI: 10.31857/S0016675823110085, EDN: NLIAAK

Митохондриальный геном (мтДНК) человека кодирует основные белковые субъединицы системы окислительного фосфорилирования митохондрий и имеет, таким образом, важнейшее значение в обеспечении энергетических потребностей клеток. В митохондриях проходят интенсивные окислительные процессы, связанные с перекисным окислением липидов и белков, реакции карбонилирования и окисления ДНК активными формами кислорода (АФК). Последние включают в себя чрезвычайно реакционно-способные ионы кислорода, свободные радикалы и перекиси. Установлено, что продукция АФК существенно возрастает в условиях гипоксии [1]. Несмотря на меньшую доступность кислорода при гипоксии, митохондрии демонстрируют более высокую скорость генерирования супероксида своей электронно-транспортной системой [2–4].

Продукция АФК при гипоксии настолько высока, что для предотвращения развития связанных с гипоксией патологий требуется компенсаторная активация системы антиоксидантных ферментов [5]. Гипоксия вызывает также изменения в мор-

фологии митохондрий, которые способствуют повышению их устойчивости к метаболическому стрессу [6]. Между тем клеточный ответ на гипоксию направлен на снижение окислительного метаболизма в пользу анаэробного производства АТФ, и одновременно с этим клетки при гипоксии активизируют защитные механизмы для предотвращения окислительного стресса, повреждения митохондрий и клеток [3]. Таким образом, предполагается, что митохондрии играют важную роль в сигнализации (посредством продукции АФК) о состоянии гипоксии, что способствует формированию цепей обратной связи, необходимых для поддержания клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза [4].

Широко распространено мнение о том, что молекулы ДНК в митохондриях подвергаются воздействию активных форм кислорода, и поэтому в зависимости от интенсивности аэробного метаболизма можно ожидать изменений мутационных спектров мтДНК [7–9]. Если предположить, что основным источником повреждений ДНК в митохондриях является окислительный

стресс, то это должно приводить к одно- и двухцепочечным разрывам ДНК, к окислению или утрате азотистых оснований в составе нуклеотидов. Среди окисленных оснований наиболее частым в мтДНК предположительно является 8-оксигуанин [10]. Поэтому в условиях окислительного стресса ожидается избыток трансверсий  $C \rightarrow A$  и  $G \rightarrow T$  в тех случаях, когда гуанин в C:G парах окисляется до 8-оксигуанина, и трансверсий  $A \rightarrow C$  и  $T \rightarrow G$  в тех случаях, когда 8-окси-ГТФ используется в качестве нуклеотидного субстрата во время репликации [11, 12]. Однако исследования изменчивости мтДНК в популяциях человека показали, что в спектрах нуклеотидных замен наблюдаются, главным образом, транзиции, а доля трансверсий составляет всего несколько процентов от всех мутаций [13–17]. Из трансверсий, действительно, чаще всего наблюдаются замены  $C \rightarrow A$  (по L-цепи мтДНК), но их доля составляет всего около одного процента от всех мутаций мтДНК [17]. Поэтому, по всей видимости, мутации, индуцированные 8-оксигуанином, не являются главным источником мутагенеза мтДНК.

Для более детального исследования вопроса о влиянии окислительного стресса на геном митохондрий в настоящей работе сопоставлены спектры нуклеотидных замен мтДНК в группах населения, проживающих на различной высоте – примерно до 1 км и в высокогорье, где максимально проявляется гипоксия тканей из-за недостатка кислорода. Генетические исследования популяций человека показали, что существует целый ряд ядерных генов, вовлеченных в высокогорную адаптацию и отвечающих за самые разные физиологические функции (регуляцию транспорта кислорода, гликолиз, кровообращение и др.) [5]. Однако результаты исследований генетических вариантов мтДНК в связи с высокогорной гипоксией довольно противоречивы [18–21], а спектры нуклеотидных замен митохондриальных геномов человека в условиях высокогорья ранее не изучались.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы представленные в генетической базе данных GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) нуклеотидные последовательности целых митохондриальных геномов у населения Тибета и Памира, проживающего на высоте более 4 км над уровнем моря. Популяция Памира ( $N = 202$ ) представлена таджиками [20], а Тибета ( $N = 268$ ) – тибетцами [19], которые предположительно отделились от китайцев-ханьцев около 5 тыс. лет тому назад [22].

Спектры нуклеотидных замен мтДНК реконструировали относительно L-цепей предковых последовательностей, выявленных с помощью филогенетического анализа данных об изменчи-

вости митохондриальных геномов. Исследуемые нуклеотидные замены относятся к генеративным мутациям, порядок появления которых можно проследить в филогенетическом дереве мтДНК человека в направлении от предков к потомкам и реконструировать, тем самым, спектры нуклеотидных замен для анализируемых наборов митохондриальных геномов. Для филогенетического анализа использовали метод максимальной экономии, реализованный в пакете компьютерных программ mtPhyl v4.015 (<https://sites.google.com/site/mtphyl/home>). Построения филогенетических деревьев митохондриальных геномов проводили отдельно для каждой группы населения. Статистическую значимость различий между частотами нуклеотидных замен в популяциях оценивали с помощью точного теста Фишера.

В анализе распределения нуклеотидных замен в филогенетических деревьях учитывали все замены, без разделения их на приватные замены, находящиеся в концевых ветвях дерева, и замены, определяющие гаплогруппы мтДНК и находящиеся в стволах филогенетического дерева. Проведенный ранее анализ митохондриальных геномов показал отсутствие различий в распределении приватных и гаплогруппо-специфичных замен в различных региональных группах населения [17].

Для сравнительного анализа использованы реконструированные ранее спектры нуклеотидных замен целых митохондриальных геномов населения Евразии, проживающего на высоте примерно до 1 км: северо-восточной части Сибири (эскимосы, алеуты, чукчи, коряки и юкагиры;  $N = 336$ ); южной части Сибири и прилегающих территорий Северо-Восточного Китая (буряты, баргуты и хамнигане;  $N = 430$ ); Западной Азии (персы, кашкайцы и ливанцы;  $N = 340$ ) [17]. Для определения высоты проживания использовали калькулятор высоты карты (<https://www.calcmaps.com/ru/map-elevation/>).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа спектров нуклеотидных замен митохондриальных геномов населения высокогорных районов Памира и Тибета в сравнении с другими регионами Евразии показали примерно одинаковую распространенность транзиций в различных популяциях (табл. 1). Во всех спектрах мтДНК преобладают пиримидиновые транзиции, и из них – замены  $T \rightarrow C$ , составляющие среди всех нуклеотидных замен примерно 33%. Вторыми по распространенности в большинстве региональных групп следуют замены  $A \rightarrow G$ , а в памирской и северо-восточноазиатской группах – замены  $G \rightarrow A$ . Тем не менее, межгрупповые различия по частоте транзиций в спектрах мтДНК статистически не значимы ( $P > 0.1$ , точный тест Фишера). При сопоставлении популяций в двух категориях (высо-

**Таблица 1.** Спектры нуклеотидных замен мтДНК (по L-цепи) в различных популяциях человека

| Регион                                    | C → T      | T → C      | G → A      | A → G      | tv       | Всего нуклеотидных замен |
|-------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|----------|--------------------------|
| Тибет ( <i>N</i> = 268)                   | 18.2 (196) | 33.0 (356) | 21.2 (229) | 24.1 (260) | 3.5 (38) | 1079                     |
| Памир ( <i>N</i> = 202)                   | 19.9 (178) | 34.5 (308) | 23.0 (206) | 19.1 (171) | 3.5 (31) | 894                      |
| Западная Азия ( <i>N</i> = 340)           | 20.3 (388) | 33.8 (647) | 20.4 (391) | 21.5 (412) | 4.1 (78) | 1916                     |
| Южная Сибирь ( <i>N</i> = 430)            | 20.2 (252) | 32.3 (404) | 21.1 (264) | 22.3 (278) | 4.1 (51) | 1249                     |
| Северо-Восточная Сибирь ( <i>N</i> = 336) | 19.0 (60)  | 33.5 (106) | 24.4 (77)  | 19.6 (62)  | 3.5 (11) | 316                      |

Примечание. *N* — размер выборки; tv — трансверсии. Частоты нуклеотидных замен приводятся в процентах, в скобках указано количество нуклеотидных замен.

**Таблица 2.** Распределение трансверсий в мутационных спектрах мтДНК (по L-цепи) в различных популяциях человека

| Трансверсии | Памир    | Тибет     | Южная Сибирь | Западная Азия | Северо-Восточная Сибирь | Все регионы |
|-------------|----------|-----------|--------------|---------------|-------------------------|-------------|
| C → A       | 29.0 (9) | 18.4 (7)  | 35.3 (18)    | 32.0 (25)     | 27.2 (3)                | 29.6 (62)   |
| A → C       | 12.9 (4) | 29.0 (11) | 7.8 (4)      | 12.8 (10)     | 18.2 (2)                | 14.8 (31)   |
| A → T       | 19.3 (6) | 18.4 (7)  | 15.7 (8)     | 16.7 (13)     | 18.2 (2)                | 17.2 (36)   |
| T → A       | 9.7 (3)  | 13.2 (5)  | 13.7 (7)     | 9.0 (7)       | 9.1 (1)                 | 11.0 (23)   |
| G → C       | 12.9 (4) | 13.2 (5)  | 11.8 (6)     | 7.7 (6)       | 18.2 (2)                | 11.0 (23)   |
| C → G       | 6.5 (2)  | 2.6 (1)   | 3.9 (2)      | 3.8 (3)       | 0                       | 3.8 (8)     |
| T → G       | 6.5 (2)  | 2.6 (1)   | 5.9 (3)      | 7.7 (6)       | 9.1 (1)                 | 6.2 (13)    |
| G → T       | 3.2 (1)  | 2.6 (1)   | 5.9 (3)      | 10.3 (8)      | 0                       | 6.2 (13)    |

Примечание. Обозначения как в табл. 1.

когорные и не-горные) статистически значимые различия между ними также отсутствуют.

Соотношение транзиций к трансверсиям в памирской и тибетской группах составляет 27.4 и 27.8 соответственно. В других региональных группах величина этого показателя варьирует от 23.5 в южносибирском спектре мтДНК до 27.7 в северо-восточноазиатском. Из трансверсий во всех исследованных группах населения Евразии преобладают замены C → A, кроме тибетской, где чаще замены A → C (табл. 2). Трансверсии C → A составляют около 30% из всех трансверсий (или 1.1% из всех нуклеотидных замен). За ними следуют замены A → T и A → C (17.2 и 14.8% соответственно для всех трансверсий). Распределения трансверсий в различных региональных группах не различаются. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что спектры нуклеотидных замен мтДНК (реконструированные по L-цепи) у населения разных географиче-

ских зон Евразии, включая высокогорные районы, практически не различаются.

Одним из основных последствий влияния окислительно-восстановительных реакций, активно протекающих в митохондриях, на мутационный спектр мтДНК предположительно являются трансверсии C → A (или G → T, если вести учет по H-цепи). Этот тип замен ожидается, когда гуанин в C:G парах окисляется до 8-оксигуанина [10]. Как показала настоящая работа, замены C → A действительно являются очень распространенными среди трансверсий, однако их частота составляет всего лишь примерно 1% от всех выявленных нуклеотидных замен. Кроме этого, различия по частоте замен C → A между высокогорными и не-горными популяциями статистически не значимы.

Наиболее частым типом нуклеотидных замен в L-спектрах мтДНК населения различных географических зон являются транзиции T → C ([17] и

настоящая работа). Ранее отмечалось, что преобладание транзиций  $T \rightarrow C$  в мутационных спектрах мтДНК характерно для млекопитающих, и частота этой транзиции положительно коррелирует с продолжительностью жизни [9]. Показано также, что частота замен  $T \rightarrow C$  на L-цепи зависит от времени нахождения H-цепи мтДНК в одноцепочечном состоянии во время репликации митохондриального генома [9]. Таким образом, происхождение замен  $T \rightarrow C$ , регистрируемых на L-цепи, по всей видимости, связано, в основном, с заменами  $A \rightarrow G$ , произошедшими на H-цепи. Одним из основных механизмов мутагенеза в этом случае считается гидролитическое дезаминирование аденина в одноцепочечных участках H-цепи [7, 9, 23]. Спонтанное превращение аденина в гипоксантин является потенциально мутагенным повреждением ДНК, приводящим к транзициям  $A \rightarrow G$  [24]. Кроме этого, к заменам  $A \rightarrow G$  могут привести и другие реакции: повреждение аденина гидроксильными радикалами [25], появление под воздействием АФК этенопроизводных аденина и других азотистых оснований [26]. Между тем, транзиции  $T \rightarrow C$  могут генерироваться в результате воздействия гидроксильных радикалов на тиминовые основания с образованием тиминового гликоля, однако мутагенный эффект последнего считается низким [27].

Результаты исследований спектров нуклеотидных замен мтДНК человека показали, что важнейшим источником мутаций в митохондриальном геноме является дислокационный мутагенез, приводящий к появлению неспаренных оснований на участках смещения праймерной или матричной цепи в процессе репликации мтДНК [13, 28, 29]. Этот механизм объясняет происхождение примерно 20% варибельных позиций в генах мтДНК [29]. Анализ гиперварибельных участков главной некодирующей области мтДНК показал, что максимальное число дислокационных мутаций в H-цепи (43%) приходится на замены  $A \rightarrow G$ , в то время как на L-цепи происходят, в основном, замены  $T \rightarrow C$  (79%) [28]. Таким образом, смещение цепей во время репликации мтДНК также может приводить к появлению существенного числа транзиций  $T \rightarrow C$ , регистрируемых в L-спектрах мтДНК.

Отсутствие различий между спектрами нуклеотидных замен мтДНК в высокогорных и негорных популяциях человека является важным результатом настоящей работы. Учитывая факты, свидетельствующие о том, что продукция АФК в митохондриях существенно возрастает в условиях гипоксии [1], ожидалось, что спектры нуклеотидных замен мтДНК в норме и при гипоксии будут различаться — особенно по частоте транзиций  $T \rightarrow C$

(по L-цепи), которые предположительно более всего чувствительны к уровню окислительного стресса в митохондриях [9]. Однако сходство в распределении частот транзиций  $T \rightarrow C$  и остальных нуклеотидных замен в различных региональных группах и на различной высоте проживания популяций человека свидетельствует о том, что митохондриальные геномы достаточно хорошо защищены от воздействия АФК. Этот вывод распространяется только на генеративные мутации митохондриального генома, поскольку в настоящей работе проводился филогенетический анализ нуклеотидных замен, наследуемых по материнской линии из поколения в поколение в широком временном интервале, вполне достаточном для визуализации генетических эффектов, связанных с адаптацией к различным условиям проживания популяций. Исследование спектров соматических мутаций мтДНК из различных биологических тканей и на протяжении жизни одного индивидуума, очевидно, может привести к несколько другим выводам и к большему разнообразию траекторий мутационных процессов [8, 9].

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

Авторы заявляют, что все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Burtscher J., Mallet R.T., Pialoux V. et al.* Adaptive responses to hypoxia and/or hyperoxia in humans // *Antioxid. Redox Signal.* 2022. V. 37. P. 887–912. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0280>
2. *Chandel N.S., McClintock D.S., Feliciano C.E. et al.* Reactive oxygen species generated at mitochondrial complex III stabilize hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  during hypoxia: a mechanism of O<sub>2</sub> sensing // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 25130–25138. <https://doi.org/10.1074/jbc.M001914200>
3. *Paddenberg R., Ishaq B., Goldenberg A. et al.* Essential role of complex II of the respiratory chain in hypoxia-induced ROS generation in the pulmonary vasculature // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2003. V. 284. P. L710–L719. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00149.2002>

4. Guzy R.D., Schumacker P.T. Oxygen sensing by mitochondria at complex III: The paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia // *Exp. Physiol.* 2006. V. 91. P. 807–819.  
<https://doi.org/10.1113/expphysiol.2006.033506>
5. Mallet R.T., Bartscher J., Pialoux V. et al. Molecular mechanisms of high-altitude acclimatization // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24.  
<https://doi.org/10.3390/ijms24021698>
6. Liu X., Hajnóczky G. Altered fusion dynamics underlie unique morphological changes in mitochondria during hypoxia-reoxygenation stress // *Cell Death Differ.* 2011. V. 18. P. 1561–1572.  
<https://doi.org/10.1038/cdd.2011.13>
7. Alexeyev M.F. Is there more to aging than mitochondrial DNA and reactive oxygen species? // *FEBS J.* 2009. V. 276. P. 5768–5787.  
<https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07269.x>
8. Zsurka G., Peeva V., Kotlyar A., Kunz W.S. Is there still any role for oxidative stress in mitochondrial DNA-dependent aging? // *Genes (Basel)*. 2018. V. 9. P. 175.  
<https://doi.org/10.3390/genes9040175>
9. Mikhailova A.G., Mikhailova A.A., Ushakova K. et al. A mitochondria-specific mutational signature of aging: increased rate of A > G substitutions on the heavy strand // *Nucl. Ac. Res.* 2022. V. 50. P. 10264–10277.  
<https://doi.org/10.1093/nar/gkac779>
10. Richter C., Park J.-W., Ames B.N. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1988. V. 85. P. 6465–6467.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.85.17.6465>
11. Cheng K.C., Cahill D.S., Kasai H. et al. 8-Hydroxyguanine, an abundant form of oxidative DNA damage, causes G > T and A > C substitutions // *J. Biol. Chem.* 1992. V. 267. P. 166–172.
12. Kang D., Hamasaki N. Maintenance of mitochondrial DNA integrity: Repair and degradation // *Curr. Genet.* 2002. V. 41. P. 311–322.  
<https://doi.org/10.1007/s00294-002-0312-0>
13. Malyarchuk B.A., Rogozin I.B., Berikov V.B., Derenko M.V. Analysis of phylogenetically reconstructed mutational spectra in human mitochondrial DNA control region // *Hum. Genet.* 2002. V. 111. P. 46–53.  
<https://doi.org/10.1007/s00439-002-0740-4>
14. Малыарчук Б.А. Анализ распределения нуклеотидных замен в генах митохондриальной ДНК человека // *Генетика*. 2005. Т. 41. № 1. С. 93–99.
15. Kivisild T., Shen P., Wall D.P. et al. The role of selection in the evolution of human mitochondrial genomes // *Genetics*. 2006. V. 172. P. 373–387.  
<https://doi.org/10.1534/genetics.105.043901>
16. Pereira L., Freitas F., Fernandes V. et al. The diversity present in 5140 human mitochondrial genomes // *Am. J. Hum. Genet.* 2009. V. 84. P. 628–640.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.04.013>
17. Малыарчук Б.А. Сравнительный анализ мутационных спектров митохондриальных геномов в популяциях человека // *Мол. биология*. 2023. Т. 57. № 5. С. 792–796.  
<https://doi.org/10.31857/S0026898423050117>
18. Kang L., Zheng H.X., Chen F. et al. mtDNA lineage expansions in Sherpa population suggest adaptive evolution in Tibetan highlands // *Mol. Biol. Evol.* 2013. V. 30. P. 2579–2587.  
<https://doi.org/10.1093/molbev/mst147>
19. Kang L., Zheng H.X., Zhang M. et al. MtDNA analysis reveals enriched pathogenic mutations in Tibetan highlanders // *Sci. Rep.* 2016. V. 6.  
<https://doi.org/10.1038/srep31083>
20. Peng M.S., Xu W., Song J.J. et al. Mitochondrial genomes uncover the maternal history of the Pamir populations // *Eur. J. Hum. Genet.* 2018. V. 26. P. 124–136.  
<https://doi.org/10.1038/s41431-017-0028-8>
21. Basnet R., Rai N., Tamang R. et al. The matrilineal ancestry of Nepali populations // *Hum. Genet.* 2023. V. 142. P. 167–180.  
<https://doi.org/10.1007/s00439-022-02488-z>
22. Jeong C., Alkorta-Aranburu G., Basnyat B. et al. Admixture facilitates genetic adaptations to high altitude in Tibet // *Nat. Commun.* 2014. V. 5.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms4281>
23. Корниенко И.В., Малырчук Б.А. Анализ механизмов возникновения мутаций в митохондриальной ДНК человека // *Мол. биология*. 2005. Т. 39. № 5. С. 869–877.
24. Hill-Perkins M., Jones M.D., Karran P. Site-specific mutagenesis *in vivo* by single methylated or deaminated purine bases // *Mut. Res.* 1986. V. 162. P. 153–163.  
[https://doi.org/10.1016/0027-5107\(86\)90081-3](https://doi.org/10.1016/0027-5107(86)90081-3)
25. Ide H., Yamaoka T., Kimura Y. Replication of DNA templates containing the alpha-anomer of deoxyadenosine, a major adenine lesion produced by hydroxyl radicals // *Biochemistry*. 1984. V. 33. P. 7127–7133.  
<https://doi.org/10.1021/bi00189a016>
26. Pandya G.A., Moriya M. 1,N6-ethenodeoxyadenosine, a DNA adduct highly mutagenic in mammalian cells // *Biochemistry*. 1996. V. 35. P. 11487–11492.  
<https://doi.org/10.1021/bi960170h>
27. Basu A.K., Loechler E.L., Leadon S.A., Essigmann J.M. Genetic effects of thymine glycol: site-specific mutagenesis and molecular modeling studies // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1989. V. 86. P. 7677–7681.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.86.20.7677>
28. Malyarchuk B.A., Rogozin I.B. Mutagenesis by transient misalignment in human mitochondrial DNA control region // *Ann. Hum. Genet.* 2004. V. 68. P. 324–339.  
<https://doi.org/10.1046/j.1529-8817.2004.00099.x>
29. Малыарчук Б.А. Роль контекста в возникновении мутаций в генах митохондриальной ДНК человека // *Генетика*. 2005. Т. 41. № 3. С. 385–390.

## Characterization of the Spectrum of Mitochondrial DNA Nucleotide Substitutions in Human Populations in High Altitude Environments

B. A. Malyarchuk<sup>a, \*</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Biological Problems of the North, Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, 685000 Russia*

<sup>\*</sup>*e-mail: malyarchuk@ibpn.ru*

Using phylogenetic analysis of the nucleotide sequences of whole mitochondrial genomes (mtDNA), the spectra of germinal nucleotide substitutions (on the L-chain of mtDNA) were reconstructed in highland populations of the Pamirs and Tibet in comparison with regional indigenous groups of West Asia, Northeast Siberia, and South Siberia. No differences were found in the distribution of nucleotide substitution frequencies in the mtDNA spectra depending on the population distribution by altitude. Pyrimidine transitions dominate in all mtDNA spectra, and T → C substitutions are the most frequent among them. Next in frequency in most regional groups are A → G substitutions, but in the Pamir and northeast Asian groups G → A substitutions are prevalent. Of the transversions in all populations studied C → A replacements were found to be predominant, except for the Tibetan one, where A → C substitutions are more frequent. The lack of differences in the distribution of mtDNA mutations in high-altitude and non-highland populations indicates that the structure of mtDNA spectra in human populations is independent of the oxidative stress intensity in mitochondria.

**Keywords:** mitochondrial genome, spectrum of nucleotide substitutions, germinal mutations, human populations, hypoxia.