

**Стариковская Елена Борисовна**



**«Филогеография митогеномов коренного населения Сибири»**

03.01.07 – молекулярная генетика

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора биологических наук

Новосибирск 2016

Работа выполнена в лаборатории молекулярной генетики человека  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт  
молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской  
академии наук, г. Новосибирск

Научный консультант: Сукерник Рем Израилевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Оппоненты: Кочетов Алексей Владимирович, доктор биологических наук, чл.-корр. РАН, заместитель директора, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск

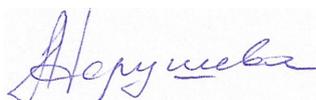
Жарков Дмитрий Олегович, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Лебедев Игорь Николаевич, доктор биологических наук, профессор РАН, заместитель директора, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, г. Москва

Защита состоится: 1 марта 2017 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д003.074.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Новосибирск, пр. академика Лаврентьева, 8/2; тел: (383)-373-02-49; e-mail: [ovant@mcb.nsc.ru](mailto:ovant@mcb.nsc.ru) С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Института [www.mcb.nsc.ru](http://www.mcb.nsc.ru) Автореферат разослан 30 ноября 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат биологических наук



Е. Б. Нерушева (Кокоза)

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность.** На протяжении большей части своей истории *Homo sapiens sapiens*, как вид, эволюционировал в составе малочисленных популяций родоплеменного типа. Такие антропологические изоляты являют собою яркий пример генетического балансирования между закреплением новых аллелей на популяционном уровне либо их исчезновением под действием генного дрейфа и/или отбора в результате процессов изоляции и эндогамии (Neel 1992). Накопление высоких частот аллелей, характерных для родоплеменного изолята, существенно отличает его от изолята этнического. Последний представляет собою относительно недавний осколок панмиксной популяции и характеризуется наличием большого числа редких вариантов.

В настоящее время, многие антропологические изоляты Сибири находятся на стадии ускоренной ассимиляции и распада; тем не менее, остатки их генофондов служат бесценным источником информации, критически важной для понимания процессов заселения Северной Евразии на протяжении многих тысячелетий. Анализ характера митохондриальной изменчивости коренного населения Сибири, связанного генетической непрерывностью и культурной преемственностью с древними охотничье-собираТЕЛЬскими племенами, имеет непреходящее значение в эволюционной истории человека современного вида (ЧСВ).

Полногеномное секвенирование, в сочетании с филогеографическим подходом, позволяющим визуализировать «распределение генных филогений по ареалу вида» (Avis 2004), открывает новые возможности для реконструкции генетической истории коренного населения Сибири в контексте глобальной изменчивости митохондриальной ДНК (Richards et al 2016).

**Цель и задачи исследования.** Основной целью исследования является молекулярно-генетическая реконструкция первоначального заселения Сибирского субконтинента, определение времени и маршрутов дискретных миграций в высоких широтах Евразии и проверка существующих эколого-археологических гипотез. Достижение цели базируется, в первую очередь, на

оригинальных данных.

В ходе исследования решались следующие основные задачи: (1) восполнить существующие пробелы в митохондриальном «ландшафте» коренного населения Сибири; (2) выполнить филогеографическую реконструкцию основных эволюционных событий по заселению Сибири в эпоху позднего плейстоцена и голоцена; (3) выяснить истоки миграций на территории древней Сибири/Берингии, включая ранние и поздние миграции в Новый Свет; (4) получить новые данные по митохондриальной изменчивости генофонда русских старожилов полярного Севера Сибири; (5) исследовать мутационный спектр митохондриальных генов для идентификации функционально-значимых замен и ревизовать роль митохондриального бекграунда у носителей слабopatогенных мутаций, ассоциированных с наследственной оптической нейропатией Лебера.

**Научная новизна и практическая ценность.** Уникальная информация по митогеномному разнообразию подлинных аборигенов Сибири (полные последовательности мтДНК), с привлечением мировых данных, в том числе, по ископаемым ДНК, повышает надежность филогенетических реконструкций по выявлению древних генетических связей. Филогеографический подход, являясь новым приближением к визуализации потока наследственности, обеспечивает получение относительно полной картины взаимодействия региональных популяций на уровне материнских мтДНК-линий (гаплогрупп).

Исследование мтДНК-изменчивости коренного населения Сибири и русских старожилов полярного Севера проходило поэтапно: экспедиционные сборы первичных генеалогических данных и образцов, картирование мтДНК гаплотипов, секвенирование выборочных митогеномов - что гарантировало выполнение современного статистического анализа с соответствующими временными оценками ключевых филогенетических событий. Эволюционная генеалогия митогеномов, с установленной этно-популяционной принадлежностью, позволяет выявить вероятное место происхождения мтДНК-линии, располагая данным митогеном внутри определённого регионального

кластера (Behar et al 2012a). Данный подход, с учетом последних сведений в области археологии и палеоклиматологии, позволил аппроксимировать истоки и время первоначального заселения Сибирского субконтинента и последующих дискретных миграций в высоких широтах Евразии.

Полученные данные необходимы для оценки эволюционного значения отдельных сайтов и регион-специфичных вариантов мтДНК, что напрямую связано с фундаментальными вопросами биологии, в том числе, по сохранению биоразнообразия, а также имеет прикладное значение для генетического консультирования и дифференциальной *молекулярной* диагностики ряда наследственных нейродегенеративных заболеваний.

### **Положения, выносимые на защиту.**

Особенностью мтДНК-генофонда коренного населения Сибири является сочетание мтДНК-линий, характерных для Европы и Ближнего Востока (W'N2, X, H'V, J'T, U'K) и, характерных для Центральной и Восточной Азии (A, N9'Y, B, R9'F, многочисленные M-производные), - взаимоклиальный характер распределения западно- и восточно-евразийских мтДНК вариантов, в общих чертах, отражает направленность векторов первоначальных миграций.

Полученные данные, в совокупности с археологическими и палеоклиматическими свидетельствами, дают основания полагать, что первоначальное заселение Алтае-Саянского региона носителями производных мтДНК-макрогрупп N/R, дивергировавших на территории Западной, Юго-Западной и Центральной Евразии, осуществлялось не позднее 38000 лет назад; производные макрогруппы M, заселявшие Сибирский субконтинент на несколько тысячелетий позже, первоначально дивергировали в благоприятных регионах Приамурья.

Южный пояс Сибири - в составе единого экологического пространства евразийских лесостепей, отличавшихся богатством пищевых ресурсов - играл ключевое значение в поэтапном заселении Сибири и являлся основным источником формирования последующих волн миграций, в том числе, в Японию, Америку и Западную Евразию.

**Апробация работы.** Материалы исследования были представлены на VI международной конференции «Древние ДНК и биомолекулы», Тель-Авив, 2002; на ежегодных съездах Американского общества генетики человека - Солт-Лейк-Сити, 2005; Новый Орлеан, 2006; Сан-Диего, 2007; Филадельфия, 2008; на XX международном конгрессе «Генетика – понимание живых систем», Берлин, 2008; на Европейских конференциях по генетике человека – Вена, 2009; 2010; Амстердам, 2011; на международных конференциях в Новосибирске - Хромосома-2009; Актуальные вопросы неврологии, 2011; Postgenome-2011.

**Вклад автора.** Экспедиционные сборы образцов, демографических данных и родословных в местах компактного проживания коренных народов, пробоподготовка, молекулярно-генетическое картирование гаплотипов мтДНК, полногеномное мтДНК секвенирование, подготовка статистических матриц для обработки данных, филогеографический анализ, интерпретация результатов, подготовка и написание статей.

**Структура диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов и обсуждения, заключения и выводов. Диссертация изложена на 219 страницах машинописного текста и содержит 20 рисунков, 4 таблицы, а также список цитируемой литературы, который включает в себя 458 публикаций. Приложения, дополнительно, изложены на 6 страницах машинописного текста.

**Публикации.** По результатам и проблематике настоящего исследования опубликовано 17 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных перечнем ВАК.

**Благодарности.** Я глубоко признательна профессору Рему Израилевичу Сукернику за неоценимую поддержку в научной работе и профессору Дугласу Уоллесу (Douglas C. Wallace) за предоставленную возможность неоднократных рабочих визитов в США в период 1992-2006 гг. (Center for Molecular Medicine, Emory University, Atlanta, GA; Center for Molecular and Mitochondrial Medicine and Genetics, University of California, Irvine, CA). Благодарю сотрудников

лаборатории, аспирантов и студентов за совместную плодотворную деятельность. Особую благодарность приношу коренным жителям Сибири - прямым участникам многолетнего исследования по истории первоначального заселения Северной Евразии, а также сотрудникам администраций, фельдшерских пунктов, музеев и всем другим, проявившим живой интерес и помощь, без которой невозможно было осуществить полноценную работу в отдалённых регионах.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Митохондриальный геном, ввиду малого размера, прямого наследования по материнской линии, в отсутствие рекомбинаций, и высокой скорости мутирования, является уникальным инструментом для внутривидовых эволюционных реконструкций. С тех пор, как впервые была прочитана (секвенирована) полная нуклеотидная последовательность (Anderson et al 1981) митохондриального генома человека современного вида (ЧСВ), наблюдается значительный прогресс в области фундаментальных исследований. Любая популяция ЧСВ, помимо специфичных мутаций, сохраняет и те, которые последовательно накапливались в митохондриальном геноме, с момента первоначальной дивергенции в Африке (Cann et al 1987) и далее, в процессе расселения по Земному шару и дифференциации дочерних популяций. Гипотеза о происхождении ЧСВ в Африке является общепринятой, однако, сценарии первоначального расселения ЧСВ по миру, в особенности, на просторах Северной Евразии и Америки интенсивно дебатированы. Так, одна из последних публикаций Nature выделяет весомый генетический вклад древних северо-евразийцев (Ancient North Eurasian) в формирование популяций, населяющих Европу, Северо-Восточную Евразию и Америку (Lazaridis et al 2016).

Археологические свидетельства сосуществования человека современного вида с неандертальцами - на Алтае и в Европе - датированы около 44000-38000 и 35000-30000 лет тому назад, соответственно. Примесь неандертальцев, выявляемая у современных людей из разных регионов, за исключением

Африки, составила 1-4% - на основании этого сделан вывод, что смешение с неандертальцами имело место вскоре после «африканского исхода» ЧСВ. Исследуется вопрос и о смешении с денисованами – неизвестным до недавнего времени видом гоминин, чьи останки были обнаружены в Денисовой пещере на Алтае (Reich et al 2010). Выдвинуто предположение, что наиболее архаичные аллели иммунной системы ЧСВ унаследованы от денисовцев и/или неандертальцев (Huerta-Sanchez et al 2014; Dannemann et al 2016).

Археологические данные о заселении Северной Евразии, к востоку от Уральских гор, охотниками на плейстоценовую фауну, около 45000-33000 лет назад, хорошо документированы (Kuzmin and Keates 2016). Открытие позднепалеолитического объекта, с протяжёнными участками неповреждённого культурного слоя, на нижней Яне (YRN сайт) - древнейшего (~27000 лет) из известных в заполярье (Питулько 2006) - показывает, что условия Арктики не препятствовали её освоению до наступления последнего ледникового максимума в геологической истории Земли, в период около 29000-18000 лет назад (Billups 2015). Согласно палеогеографическим данным, на пике оледенения Сибирский и Северо-Американский субконтиненты были соединены Берингийской сушей, а Японское море было морем внутриконтинентальным. Открытие памятников Селемжинской культуры - более десятка стоянок в Зейско-Буреинском междуречье (Деревянко и др 1998), древностью около 25000 лет - свидетельствует о фазе активной экспансии ЧСВ на юго-востоке Сибири накануне периода ледниковья. Очевидно, что потомки обитателей древней Берингии - юкагиры, коряки, чукчи, эскимосы, алеуты, а также индейцы Северной Америки - заслуживают особого внимания в вопросах первоначального заселения Нового Света: где и в какие времена формировались популяции предков америндов (палеоиндейцев), как долго оставались в изоляции в экологически благоприятных рефугиумах, по каким маршрутам продвигались. Аналогичные вопросы связаны и с происхождением удэгейцев, ульчей, негидальцев, нивхов и других коренных народов Приамурья/Приохотья.

Развитие земледелия в неолитический период стимулировало необычайно высокий популяционный рост (около 11-8 тысяч лет тому назад) в различных регионах Земного шара, что, в свою очередь, вызвало замещение значительной части палеолитического генофонда охотников-собирателей (Fu et al 2016; Llamas et al 2016). Так, мтДНК-линия X – этот «древний след великой Евразии» (Forster 2004) - практически исчезла на просторах Евразии и сегодня ее концентрация отмечена лишь на Ближнем Востоке (около 25% мтДНК-генофонда друзов).

Глобальный характер изменчивости характеризует региональное распределение мтДНК вариантов, ассоциированное с дифференциацией дочерних популяций на различных континентах (Wallace 2015). Основным аспектом нашего исследования было изучение характера митохондриальной изменчивости коренного населения Сибирского субконтинента - логичным продолжением исследований явилось выявление функционально-значимых (потенциально адаптивных), а также слабопатогенных вариантов мтДНК, связанных с наследственными нейродегенеративными (митохондриальными) болезнями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

*Табл. 1. Суммированные данные по численности, типу культуры и лингвистической принадлежности исследованных популяций*

- палеоазиатские семьи: енисейская (кеты), юкагиро-чуванская (юкагиры), нивхская (нивхи), чукотско-камчатская (чукчи, коряки, ительмены), эскимосско-алеутская (эскимосы)
- уральская семья – ветви: угро-финская (манси), самодийская (нганасаны), самоедская (тофалары - адаптировали тюркский язык)
- алтайская семья – ветви: северо-алтайская (тубалары), тюркская (тувинцы), северо-тунгусская (эвенки, эвены), южно-тунгусская (удэге, нигедальцы) маньчжурская (ульчи), монгольская (буряты)

<i>популяция</i>	<i>перепись 2002 г*</i>	<i>локализация</i>	<i>тип культуры</i>	<i>лингвистическая семья</i>
тубалары	~1500	Северный Алтай	охотники собиратели	северо-алтайская языковая ветвь** алтайская семья
манси	~11500	Урал	оседлые рыболовы охотники	угро-финский диалект уральская семья

кеты	~1600	бассейн Енисея	рыболовы охотники	палеоазиатский изолят енисейская семья
нганасаны	~800	Таймыр	охотники на дикого оленя	нганасанский язык самодийская ветвь уральская семья
тувинцы	>260000	Республика Тыва	пастухи кочевники	тюркоязычные алтайская семья
тофалары (карагасы)	~800	Восточные Саяны	охотники оленеводы	традиционно самоедский язык уральская семья, адаптировали тюркский язык алтайской семьи
буряты	~460000	Бурятия Забайкалье	кочевники	монголоязычные алтайская семья
эвенки	~38000	бассейн Енисея	охотники оленеводы	северо-тунгусская ветвь алтайская семья
юкагиры	~1500	бассейн Колымы Анадыря	охотники оленеводы рыболовы	палеоазиатский изолят юкагиро-чуванская семья
эвены (ламуты)	~20000	бассейн Яны Приохотье	охотники оленеводы	северо-тунгусская ветвь алтайская семья
ульчи	~3000	низовья Амура	рыболовы охотники	манчжуро-говорящие алтайская семья
удэгейцы (удэге)	~1700	Сихоте-Алинь	охотники	южно-тунгусская ветвь алтайская семья
негидальцы	~600	Приамурье	рыболовы морские охотники	диалект тунгусской группы алтайская семья
нивхи	>5000	дельта Амура Сахалин	рыболовы морские охотники	палеоазиатский изолят нивхская семья
коряки	>8000	Камчатка	рыболовы морские охотники оленеводы	палеоазиатский изолят чукотско-камчатская семья
ительмены	>3000	Камчатка	рыболовы морские охотники	палеоазиатский изолят чукотско-камчатская семья
чукчи	~16000	Чукотка	олeneводы	палеоазиатский изолят чукотско-камчатская семья
эскимосы	1750	Чукотка	морские охотники	юпик-говорящие эскимосско-алеутская семья

\*анализ переписи 1959, 1970, 1979, 1989 годов показал, что численность коренных народов определялась не столько показателями уровня рождаемости/смертности, сколько высоким уровнем ассимиляции - главным образом, с русскими и якутами (Богоявленский 2005)

\*\*согласно новой классификации (Баскаков 2006)



**Рис. 1. Приблизительная локализация популяций коренного населения Сибири, изученных в ходе данного исследования**

Геномная ДНК экстрагировалась из лейкоцитарного слоя (buffy coats) стандартными реактивами (QIAamp Blood Kit, QIAGEN). После ПЦР-амплификации (Gene Amp PCR System 9700, Perkin Elmer Applied Biosystems) десяти матриц, перекрывающих полную последовательность мтДНК (16569 пн), проводили тотальное ПДРФ/ОНП/ГВС картирование: ПДРФ (полиморфизм длин рестриционных фрагментов) анализ для каждой матрицы с 19-ю эндонуклеазами - *AccI*, *AluI*, *AvaII*, *BamHI*, *BstNI*, *BfaI*, *DdeI*, *HaeII*, *HaeIII*, *HhaI*, *HincII*, *HinfI*, *HpaI*, *MseI*, *MspI*, *MboI*, *NlaIII*, *RsaI*, *TaqI*; ОНП (одно-нуклеотидный полиморфизм) картирование - секвенирование ряда информативных участков кодирующего района мтДНК; ГВС (гипервариабельный сегмент) картирование - секвенирование двух сегментов

контрольного района мтДНК (ГВС1 - нуклеотидные пары 16013-16520 и ГВС2 - нуклеотидные пары 30-300). Полногеномное секвенирование митогеномов проводили с помощью флуоресцентного мечения ПЦР-матриц (Big Dye Terminator Chemistry, PE Applied Biosystems) и секвенирующих праймеров для легкой/тяжелой цепи мтДНК - с последующим разделением на секвенаторе (ABI Prism DNA Analyzer). Секвенограммы анализировали при помощи программного обеспечения (Sequencher 4.5, GeneCode Corporation). По совокупности мутаций, относительно стандартной последовательности (GenBank/AC000021), определяли принадлежность к мтДНК-линии (гаплогруппе), в соответствии с классификацией PhyloTree Build 16 (vanOven and Kayser 2009).

Филогенетические отношения исследовали с помощью NJ-алгоритма (Neighbour Joining) - на основании частот мтДНК-гаплотипов и соответствующих генетических Da дистанций (Takezaki and Nei 1996):

$$D_A = 1 - \frac{m}{i} \sqrt{x_i y_i}$$
; где m – число мтДНК-гаплогрупп в популяциях;  $X_i Y_i$  – частоты i-той гаплогруппы в популяциях X и Y, соответственно.

Для графического анализа использовали метод пространственной статистики PCA (Principal Component Analysis), основанный на вариабельности частот мтДНК-гаплогрупп (StatSoft, version 6.0).

Уровень молекулярной изменчивости (генетические расстояния) оценивали с помощью AMOVA-анализа, с учётом полиморфизма ГВС1 - посредством распределения дисперсии ( $F_{st}$ ) на внутри-/меж-популяционные составляющие (Wright 1950; Exoffier et al 1992).

Сетевые NW-филогении (Network), на основании полных последовательностей мтДНК (митогеномов), реконструировали при помощи программы mtPhyl (<http://eltsov.org>), запатентованной в нашей лаборатории. Время коалесценции оценивали с помощью  $\rho$ -статистики (Morral et al 1994; Forster et al 1996) и стандартного отклонения  $\sigma$  (Saillard et al 2000); значения  $\rho$  и  $\sigma$  переводили в абсолютное время, используя соответствующие скорости мутаций (Soares et al 2009).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Митохондриальный генофонд коренного населения Сибири характеризует комбинация широкого спектра (табл. 2) материнских мтДНК-линий (гаплогрупп): D, G, M7, M8'С'Z, M9 (производные супергруппы M); A, N2'W, N9'Y, X (производные супергруппы N); B, H'V, J'T, R9'F, U'K (производные супергруппы R).

Особый интерес представляют гаплогруппы A, B, C, D и X, в связи с вопросами о происхождении, так называемых, «канонических» американских мтДНК-линий A2, B2, C1, D1, D2a, X2a, а также, обнаруженных позже, мтДНК-линий C4c, D4b1a2a1, D4h3a и X2g. Часть из них относится к пан-американским (A2, B2, C1, D1, D4h3a) - распространенным в Северной и Южной Америке (de Saint Pierre et al 2012a).

Итак, согласно оригинальным данным: (1) гаплогруппа A с довольно редкими частотами (1-8%) распространена в Сибири, за исключением высокой концентрации (70-90%) производных A2a-A2b (родственных американским A2a-A2z) на северо-восточной оконечности сибирского субконтинента; (2) гаплогруппа B, с исчезающими частотами, «траверсирует» вдоль южного пояса Сибири, достигая 12% (линия B5b2) у негидальцев нижнего Амура; один из многочисленных вариантов мтДНК-линии B4b1, широко распространенной в Юго-Восточной Азии, был обнаружен у тубалар северного Алтая; (3) высокоспецифичная для континентальной Сибири гаплогруппа C была выявлена в подавляющем большинстве популяций - за исключением нивхов Сахалина и эскимосов Чукотки - и достигает максимальных частот (60-80%) у тофалар, юкагиров и эвенков; (4) обширный D-кластер (насчитывающий не менее 23 корневых ветвлений) в Сибири представлен 16 мтДНК-линиями, которые, суммарно, достигают наиболее высоких частот у эвенов (43%), эскимосов (30%) и тубалар (27%); (5) гаплогруппа X не была обнаружена ни в одной из исследованных нами популяций - за исключением тубалар (1%) северного Алтая. Таким образом, анализ изменчивости на уровне картирования мтДНК гаплотипов выявляет явные ассоциации с американскими индейцами.

Табл. 2. Частоты мтДНК-гаплогрупп в популяциях коренных жителей Сибири

линии*	**																		
	тугары (144)	манси (98)	кеты (38)	нганасаны (39)	тувинцы (95)	тогары (46)	эвенки (53)	юкагиры (82)	эвеня (87)	ульчи (160)	удеге (46)	негидальцы (33)	нивхи (56)	ительмены (47)	коряки (147)	чукчи (182)	сиренки (37)	чаплино (50)	наукан (39)
A2a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.7	33.7	43.3	72.0	33.3
A2b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13.9	27.0	18.0	41.0
A-16362	6.9	3.1	2.6	-	1.1	-	7.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A8	-	-	5.3	-	1.1	-	-	-	-	-	-	-	-	6.5	2.7	-	-	-	-
N2a	-	-	2.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W	-	-	-	-	2.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N9a	4.2	-	-	-	3.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N9b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.3	30.4	-	-	-	-	-	-	-	-
Y1	-	-	-	-	-	-	-	-	5.8	42.9	8.7	21.2	66.1	4.4	8.8	-	-	-	-
X2e	0.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B4a	-	-	-	-	5.1	4.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B4b1	6.3	-	-	-	1.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B5b	-	-	-	-	2.1	-	-	-	-	0.6	-	12.1	-	-	-	-	-	-	-
F1	1.4	1.0	23.7	-	4.1	8.7	1.9	-	5.8	3.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F2	2.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
R9b	0.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HV	0.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H	2.8	14.3	10.5	-	4.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V	-	1.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
J	-	12.3	-	-	2.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T	-	7.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
U2e	1.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
U4a	0.7	5.1	21.1	12.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
U4b	14.7	8.1	2.6	-	1.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
U4d	-	3.1	5.3	7.7	-	-	-	-	-	0.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
U5a	6.3	4.1	5.3	-	2.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
U7a	-	5.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K	-	3.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C1a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C4a	2.1	6.1	13.2	10.3	19.7	39.1	43.4	12.2	15.9	1.9	2.2	3.0	-	0.7	-	-	-	-	-

линии*	**																		
	тугары	манси	ксты	нтаганы	тувинцы	тофгары	эвенки	юкагры	эвены	ульчи	удеге	негидальцы	нивхи	ителъмены	коряки	чукчи	Сиреники	Чаплино	Наукан
	(144)	(98)	(38)	(39)	(95)	(46)	(53)	(82)	(87)	(160)	(46)	(33)	(56)	(47)	(147)	(182)	(37)	(50)	(39)
C4b	13.9	10.2	2.6	20.5	15.6	10.9	20.7	41.6	12.5	3.1	15.2	6.1	-	-	21.8	6.9	-	-	-
C5	4.2	1.0	-	20.5	7.2	10.9	17.0	12.2	3.5	6.8	-	6.1	-	13.0	13.6	11.9	-	-	-
C7	-	-	-	-	-	-	-	-	1.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Z1	1.4	-	2.6	2.6	1.1	10.9	-	2.4	2.3	0.6	-	-	-	6.5	5.4	-	-	-	-
M8a	-	-	-	-	-	15.2	-	-	-	3.7	15.2	-	-	-	-	-	-	-	-
D4a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.6	-	6.1	-	-	-	-	-	-	-
D4b1	7.0	-	-	-	2.1	-	1.9	3.6	-	-	-	-	-	-	1.4	5.0	-	-	25.7
D4b2	-	-	-	-	4.1	-	-	-	-	0.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D3	-	1.0	-	17.9	1.1	-	-	1.2	2.3	1.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D4c	-	-	-	-	1.1	-	-	-	1.2	1.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D4e4	-	-	-	-	-	-	1.9	-	3.5	1.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D4e5	-	-	-	-	-	-	-	-	1.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D2a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.0	29.7	10.0	-
D4g	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D4h2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D4i	-	-	-	-	-	-	-	4.9	3.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D4j	7.0	1.0	2.6	5.1	3.2	-	1.9	-	19.4	1.9	-	6.1	-	-	-	-	-	-	-
D4l	1.4	3.1	-	-	-	-	1.9	2.4	4.5	-	-	3.0	-	-	-	-	-	-	-
D4m	2.1	-	-	-	1.1	-	-	2.4	2.3	0.6	-	-	23.2	-	-	-	-	-	-
D4o	4.2	-	-	2.6	-	-	-	-	1.2	8.1	-	9.1	5.4	-	-	-	-	-	-
D4*	-	2.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D5a	2.1	1.0	-	-	1.1	-	1.9	1.2	3.5	0.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D5c	2.8	-	-	-	-	-	-	1.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
G1	-	-	-	-	-	-	-	14.7	10.3	7.5	-	27.3	5.4	69.6	42.9	26.6	-	-	-
G2	2.1	6.1	-	-	6.3	-	-	-	-	1.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
G3	-	-	-	-	4.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M7	-	1.0	-	-	3.2	-	-	-	-	2.5	19.5	-	-	-	-	-	-	-	-
M9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.6	8.7	-	-	-	-	-	-	-	-

\* номенклатура соответствует Phylotree Build 16 (Van Oven and Keiser 2009)

\*\* эскимосы (субпопуляции)

Филогенетическая NJ-кластеризация (рис. 2) на основе частот гаплотипов, как и ожидалось, не согласуется с лингвистической классификацией (табл. 1). Например, кеты (енисейская палеосемья) кластеризованы с манси (угро-финская ветвь уральской языковой семьи), а юкагиры (юкагиро-чуванская палеосемья) - с эвенками (северо-тунгусская ветвь алтайской языковой семьи). Наиболее существенный вывод по исследованию Да дистанций: последние обитатели древней Берингии - эскимосы, чукчи и алеуты - филогенетически обособлены от остальных аборигенов Сибири и, если судить по характеру ветвлений NJ-древа, процесс дифференциации связан с ранними этапами их популяционной истории. Следует также выделить обособление аборигенов восточной Сибири (ульчи/негидальцы Приамурья, нивхи Сахалина, коряки/ительмены Камчатки) в кластере коренных жителей континентальной Сибири.

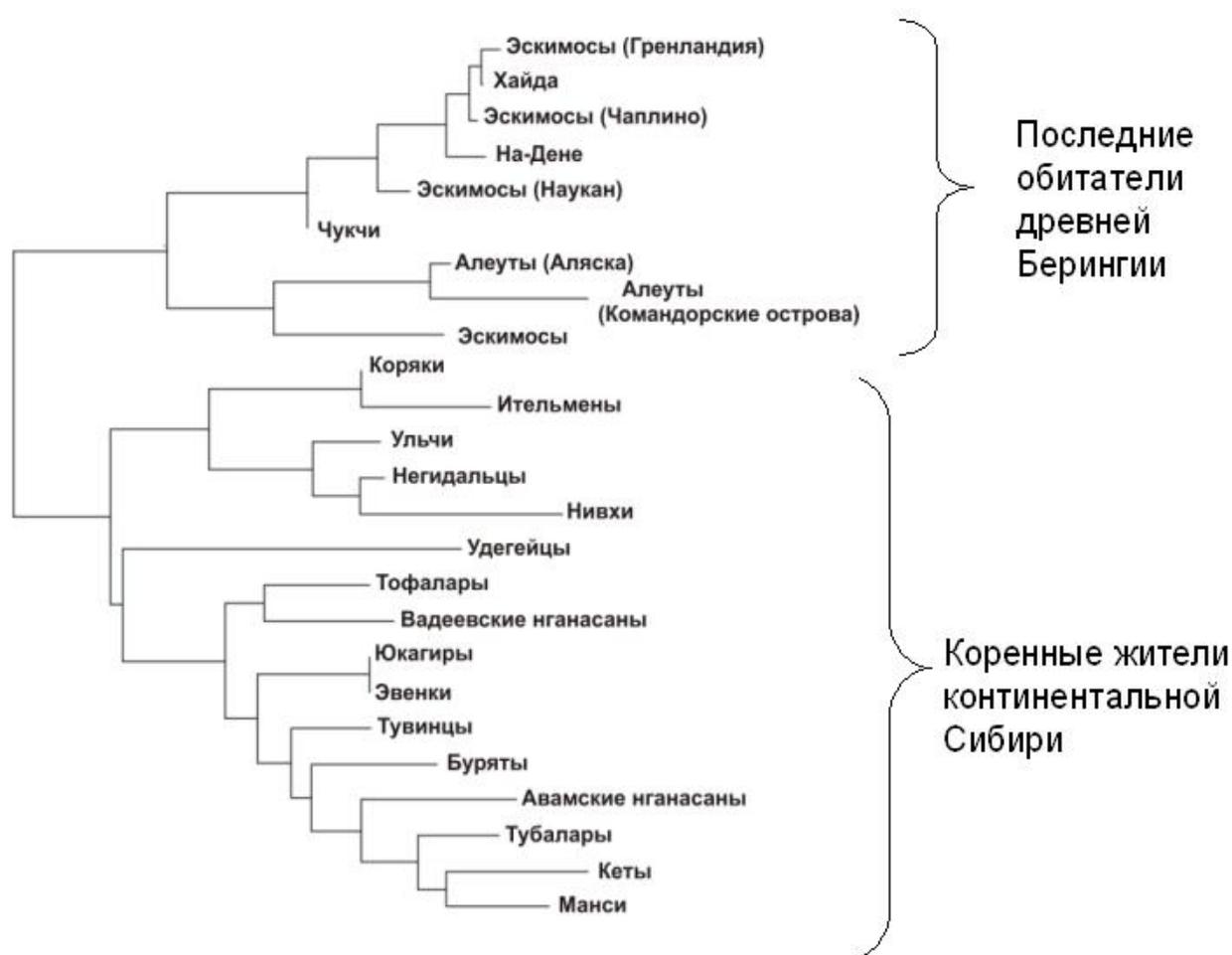
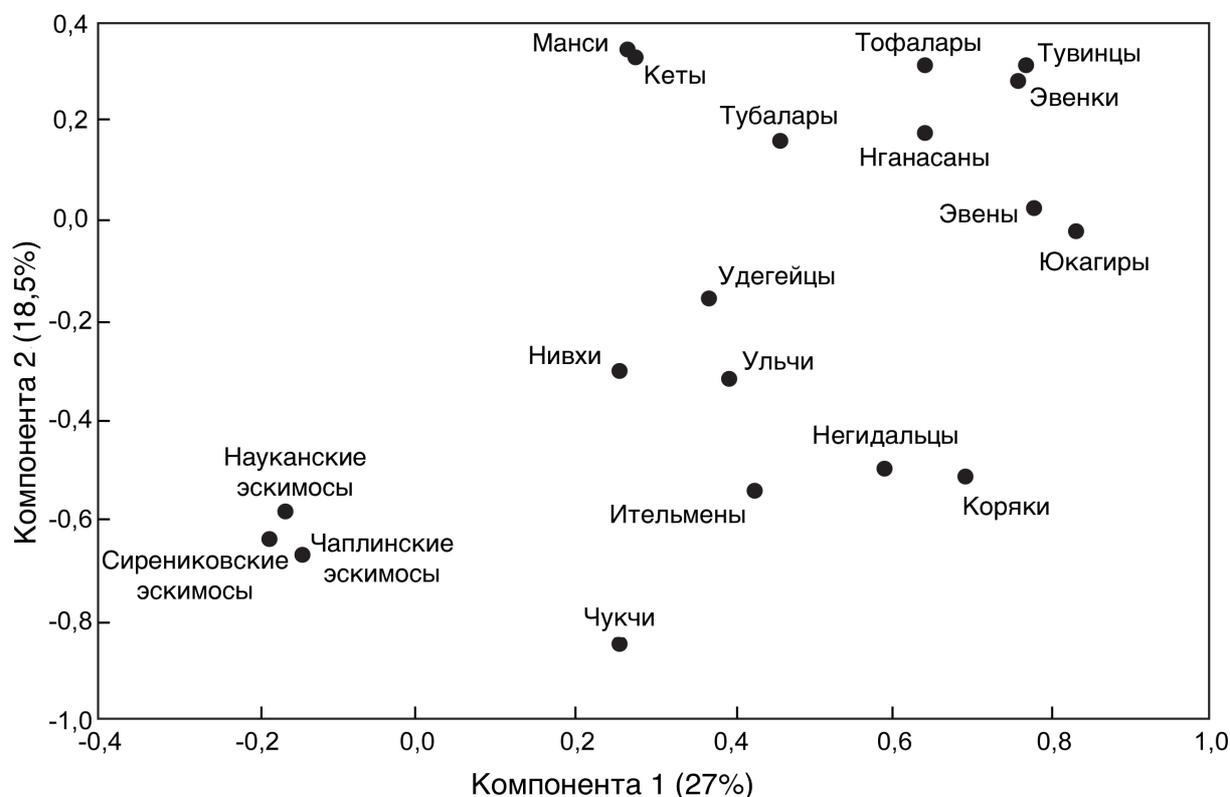


Рис. 2. NJ-филогения (Neighbour Joining) - метод ближайших соседей

РСА-графика (рис. 3). В соответствии с ожиданиями, арктические изоляты сибирских эскимосов оказались генетически наиболее удалены от иных популяций континентальной Сибири. Чукчи заняли промежуточное положение, что, вероятно, связано с относительно недавней северной миграцией носителей мтДНК-линии G1 из Охотско-Камчатского региона. Эвены кластеризованы с юкагирами, представляя собою исторически обозримый сплав (Jochelson 1910) палео-сибиряков с северными тунгусами. В общем, РСА-анализ согласуется с гипотезой об относительной изоляции восточных популяций на протяжении длительного периода, достаточного для формирования мтДНК-пула, отличного от центральной/западной Сибири - кластеризация ульчей, негидальцев, нивхов, ительменов и коряков отражает генетический обмен между древними жителями нижнего Приамурья, Сахалина и Камчатки. Удегейцы заняли промежуточное положение между популяциями Дальнего Востока и остальной части континентальной Сибири.



**Рис. 3. Анализ главных компонент (РСА, Principal Component Analysis) на основе частот гаплогрупп: молекулярно-генетические взаимоотношения между коренными популяциями Сибирского субконтинента, сложившиеся до настоящего времени**

Молекулярная изменчивость на основе вариабельности контрольного района мтДНК: наиболее существенные  $F_{st}$  дистанции, относительно иных сибирских популяций, были получены для трёх эскимосских субэтносов (Сиреники, Чаплино, Наукан) – при их взаимном сравнении, значения дисперсии оказались значительно снижены. Так, науканские эскимосы, относительно чаплинских и сирениковских, показывают  $F_{st}$  равные 0,175 и 0,139, соответственно; в свою очередь, чаплинцы наиболее близки сирениковцам ( $F_{st}/0,098$ ). Максимальные молекулярно-генетические дистанции ( $F_{st}/0,653$ ) отмечены между ительменами Камчатки и чаплинскими эскимосами – что указывает на существенные различия в их генетической истории, несмотря на относительную территориальную близость. Минимальные дистанции сближают тувинцев и эвенов ( $F_{st}/0,017$ ).

Исследование характера изменчивости мтДНК коренного населения Сибири на уровне ПДРФ/ОНП/ГВС гаплотипов, с высоким уровнем разрешения, позволило обнаружить наиболее информативные варианты мтДНК для дальнейшего полногеномного секвенирования и объёмного филогенетического сетевого NW-анализа (Network). Традиционно, мы применяем филогеографический подход для анализа эволюционной генеалогии митогеномов (в том числе, доступных в литературе) с установленной территориальной, этнической и языковой принадлежностью.

Филогеография митогеномов с определённой этно-популяционной принадлежностью позволяет аппроксимировать вероятное место происхождения «сибирских» мтДНК-линий. Эволюция отдельно взятой материнской мтДНК-линии не может, в полной мере, отражать историю той или иной популяции, поскольку любая из них формируется по типу «многослойного пирога» (Nei et al 1975) - на основе линий, различающихся по своей древности, и возраст линии, как правило, древнее возраста популяции. В то же время, независимые симуляции по филогении целого ряда мтДНК-линий (гаплогрупп) повышают надёжность филогеографического анализа, в целом.

Ниже дано краткое обсуждение результатов филогенетического сетевого NW-анализа (которые не войдут в «Заключительную главу») для полных секвенированных последовательностей мтДНК - в первую очередь, оригинальных, а также доступных в литературе (в том числе, ископаемых). Оценки времени коалесценции (Time to the Mostly Recent Common Ancestor, TMRCA) до ближайшего общего предка приведены в двух средних значениях - для кодирующего района и синонимичных замен мтДНК - в соответствии со скоростью мутаций, предложенной Soares et al (2009).

Итак, мтДНК-линия D5 – единственная из многочисленных производных макрогруппы M (в общей сложности, более пятидесяти корневых ветвлений), которая не имеет характерных для макро-M рестрикционных маркеров +10394/DdeI +10397/AluI: секвенирование митогенома манси (AY570524) показало наличие уникальной мутации 10397 (наряду с характерными для макро-M мутациями 10398-10400), которая элиминирует вышеуказанные диагностические ПДРФ-маркеры. Все сибирские варианты - в отличие от индийских – дополнительно маркированы мутацией 16266, возникшей, согласно филогенетическим оценкам, около 13/14 тысяч лет назад.

При сравнении оригинальных данных (D5a2-гаплотипы) с результатами секвенирования гипервариабельных сегментов мтДНК ископаемых якутских образцов (Ricaud et al 2006), древностью около 400 лет, было обнаружено явное сходство с юкагирскими D5a2-гаплотипами. Такое совпадение не исключало вероятности потока генов с последующим эффектом основателя, поскольку частота встречаемости производных мтДНК-линии D5a2 у ныне живущих якутов достигает 15% (Pakendorf et al 2006), а формирование якутского генофонда связано с тюркоязычными скотоводами, которые ассимилировали более древнее население юкагиров и эвенов/эвенков (Keyser et al 2015). Интересно, что по результатам филогенетического анализа, якутский EU007860 (Ingman and Gyllensten 2007) и эвенский EU482373 (Sukernik et al 2012) митогеномы оказались дочерними производными общего предкового

гаплотипа-основателя D5a2a2 (8479) - ныне живущие носители которого, были обнаружены нами у двух юкагиров (EU482309 и EU482327).

Единственный из 641 индийских (Chandrasekar et al 2009) митогеномов явился сестринским (коалесцирующим к единому общему предку) для практически исчезнувшей (реликтовой) мтДНК-линии D4e4a, ассоциированной с юкагирами нижней Индигирки (FJ858880), Колымы (EU482386) и Чокурдаха (FJ858881).

Единственный из 672 японских митогеномов (Tanaka et al 2004) оказался предковым для эвенского FJ858882 варианта (мтДНК-линия D4e5), обнаруженного нами в п. Нелькан Охотского района.

Реликтовый мтДНК вариант N2a\*/EU787451 был выявлен нами у кетов п. Суламай и долгие годы оставался единственным представителем мтДНК-линии N2a, как таковой. Уточнение родословной, с привлечением этнографических данных (Кривоногов 1998; 2001), показало, что реликтовая мтДНК-линия N2a\*/EU787451 ассоциирована с последними представителями племени енисейцев (юги), которые переселились из п. Ворогово в Суламай в конце прошлого века.

Тубаларский мтДНК-генофонд включает 3% производных H8. Филогеография позволила раскрыть две основных ветви мтДНК-линии H8b1: западно-сибирскую H8b1b (тубалары/шорцы) и восточно-сибирскую H8b1a (эвенки/буряты). До настоящего времени, был опубликован единственный филогенетически близкородственный сибирской мтДНК-линии H8b1 митогеном (JQ324881), обнаруженный среди басков, который (Behar et al 2012a) отличается от единого общего предка H8b (114-12490) наличием высокополиморфного сайта 16311.

Секвенирование редкого тубаларского варианта U5a (FJ147317) и последующий анализ, с привлечением мировой базы данных, указывает на принадлежность его сублинии U5a1d2b (4924C-10858-14110-15217-16304), которая также была обнаружена у татар (Malyrchuk et al 2010a; 2010b) Волго-Уральского региона. С другой стороны, анализ ископаемых ДНК бассейна

Тарим (северо-запад Китая) указывает на присутствие, так называемой, западно-евразийской мтДНК-линии U5 (наряду с иными западно-евразийскими линиями - H, U2e, U7 и K), по меньшей мере, около 4000 лет тому назад в северо-западной провинции Китая (Li et al 2015).

Секвенирование редкого мтДНК варианта манси U7a2\*/AJ858878 и последующий филогеографический анализ позволили выявить уникальный реликтовый мотив (4452-4820-5480-10124-12398-14098-14669-15804) манси, который кластеризован в мтДНК-линию U7a2 (4502) - наряду с редким курдским вариантом KC911509 (Derenko et al 2013).

### **ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНАЯ ГЛАВА**

Смена климатических ландшафтов (~11/10 тысяч лет назад) в эпоху раннего голоцена служила главной предпосылкой (Chlachula 2011) для многовекового выживания таёжных охотников-собирателей и морских охотников-рыболовов, сохранившихся в виде малочисленных родоплеменных изолятов – приуральских манси, тубалар и тофалар Алтае-Саянского нагорья, нганасан и энцев Таймырского полуострова, енисейских кетов, удэгейцев Сихотэ-Алиня, ульчей и негидальцев Нижнего Амура, нивхов Сахалина, коряков и ительменов Камчатки, чукчей, разбросанных на огромной территории от нижней Колымы до Берингова моря, и берингоморских эскимосов и алеутов. Ввиду генетической преемственности с древними охотниками-собирателями, коренные изоляты являют собою источник информации, критически важный для оценки археологически документированных этапов заселения Сибирского субконтинента и прилежащих территорий (Герасимов 1958; Деревянко и др 1994; Pitulko et al 2004; Kuzmin and Keates 2016).

Первые исследователи Сибири обнаружили две основных страты в этнокультурной общности Сибирского субконтинента – древнюю и относительно более молодую: древняя была представлена множеством малочисленных охотничье-собирательских племён, которые оказались крайне неустойчивы к смене культур (в отличие от более многочисленных

полукочевых-кочевых племён восточно- и центрально-азиатского происхождения). В результате, многие родоплеменные изоляты Сибири исчезли (в первую очередь, из-за опустошительных эпидемий оспы) или были вытеснены с их исконных территорий тунгусо-язычными эвенками/эвенами и, затем, тюрко-язычными якутами. Буряты, «новые сибиряки» монгольского происхождения, пришли позднее тунгусо/тюрко-язычных племен (Jochelson 1910; Lopatin 1940; Долгих 1960). Таким образом, с течением времени, сибирские мтДНК-линии, ассоциированные с наиболее древними родоплеменными изолятами охотников-собираателей, были поглощены или вытеснены превосходящими по численности тунгусо-, тюрко- и, наконец, монголо-язычными племенами.

Важное значение для всестороннего анализа мтДНК-изменчивости коренного населения Сибири имели репрезентативные выборки, накопленные в результате многолетних экспедиционных сборов. Наши усилия были направлены на выявление наиболее древних и автохтонных (регион-специфичных) мтДНК-линий - посредством филогеографического анализа секвенированных последовательностей мтДНК (митогеномов) из коллекции лаборатории. В результате проведенного исследования, более 3000 мтДНК картировано с высоким уровнем разрешения, около 10% из них подвергнуто полногеномному секвенированию - соответствующие последовательности митогеномов представлены в международный GenBank.

### **Наследственная оптическая нейропатия Лебера**

Частью проекта по исследованию характера изменчивости мтДНК в Сибири было клинико-генеалогическое и молекулярное обследование семей с наследственной митохондриальной патологией – нейропатия (атрофия) зрительных нервов Лебера (Leber Hereditary Optic Neuropathy, LHON). Анализ митохондриальных геномов пробандов и их родственников по материнской линии позволил обнаружить: (1) наиболее частые (G3460A/ND1, G11778A/ND4, T14484C/ND6) и редкие (T10663C/ND4L) патогенные мутации мтДНК, известные в литературе (в первую очередь, для европейских популяций), а

также (2) новые мутации, с предполагаемым патогенным эффектом (G3635A/ND1, C4640A/ND2, A14619G/ND6).

Наиболее частая из известных, патогенная мутация G11778A/ND4 (выявленная, в основном, у этнических русских), находится в предпочтительной ассоциации с древними смысловыми заменами T4216C и C15452A, которые маркируют западно-евразийский кластер мтДНК-линий R2'J'T - что согласуется с мировыми данными (в первую очередь, по европейским популяциям). Особый интерес представляет собою патогенная мутация G3460A/ND1, обнаруженная в семьях коренных жителей Сибири (алтайцы, тувинцы и буряты), которая ассоциирована с восточно-евразийскими гаплогруппами D4p, C5d и D5a.

### **Генетическая история русских старожилов полярного Севера**

Исследование митохондриального ландшафта Сибири создало предпосылки для получения новых данных по генетической истории русских старожилов, сформировавшихся в результате процессов метисации (на основе браков русских служилых/промысловых людей с коренными жителями) и последующей изоляции в течении последних четырех столетий. Анализ мтДНК генофонда индигирщиков, колымчан и анадырщиков указывает на преимущественное смешение с юкагирами: (1) мтДНК-линия C4b, специфичная для юкагиров, выявлена у индигирщиков, колымчан и марковцев (анадырщиков) с частотами 25%, 36% и 23% - что позволяет, соответственно, оценить генный вклад юкагинок в Русском Устье (61%), Походске (87%) и Марково (56%); (2) частота встречаемости мтДНК-линии A2, ведущей свое начало от морских зверобоев древней Берингии и отсутствующей у юкагиров, падает в поселениях русских старожилов, в зависимости от их удаления от исконно чукотских территорий - соответственно, генный вклад чукчей составил 36% в Марково, 18% в Походске и 0% в Русском Устье; (3) мтДНК-линии D4b, D4e, D4i, D4m, D5a, G1, наиболее широко представленные у эвенов, также оставили свой заметный след в субпопуляциях русских старожилов; (4) «индигирская» H2a\*/GU903055, вероятно, являет собою мтДНК-линию

женщин русского Поморья, поскольку представлена у  $\frac{1}{4}$  русскоустыинцев с «местнорусскими» фамилиями и унаследована от единой предковой мтДНК; (5) обнаружение единичных вариантов мтДНК - B5b2, F1b, G2a, M7c, U4a1, Y1a, Z1a - указывает на ряд случайных событий при формировании генофонда русских старожилов полярного Севера Сибири.

### **Митохондриальная ДНК и заселение Сибири**

Филогеография мтДНК-гаплогруппы С - высокоспецифичной для Сибирского субконтинента - показывает, что вероятным местом её рождения является, так называемая, «Срединная Азия» (по определению, известного на рубеже XIX-XX вв. историка и археолога, М.И. Ростовцева), включающая территорию Алтае-Саянского нагорья и Монголии. Смысловая замена 14318/ND6/N119S в корневом мотиве гаплогруппы С, который формировался (~31/32 тысячи лет назад) накануне последнего ледникового максимума (период около 29-18 тысяч лет тому назад), приводит к аминокислотной замене со средним индексом консервативности (CI/40%) - что, не исключено, связано с процессами адаптации. Более того, две замены (11969/ND4/A404T и 15204/сytb/I153N) в корневом мотиве мтДНК-линии С4, имеющие одинаково высокие индексы консервативности аминокислот (CI/84%), также свидетельствуют об их функциональной роли – коалесцентное время формирования корневого мотива С4 (~22/24 тысячи лет назад) соотносится с пиком последнего ледникового в палеоклиматической истории Земли.

При сравнимо высокой степени разнообразия вариантов мтДНК-линий С4а и С4b в Сибири, их филогеографическая история различна: (1) палеолитическая дифференциация С4а (~26/21 тысяч лет назад) во времена последнего ледникового, вероятно, связана с районами Алтае-Саянского нагорья и/или прилежащими территориями - экспансия производных С4а в Сибири началась в постледниковый период; (2) в эти же времена (постледниковье) в Северной Америке осуществлялась экспансия производных линии С4с, которая не оставила следов на территории Сибири и не была вовлечена в освоение Южной Америки; (3) эволюция сибирского (юкагирского) автохтона С4b,

широко распространенного в настоящее время среди коренного населения Сибири - яркое свидетельство резкспансии в наиболее благоприятный климатический период, около 8000 лет тому назад; иными словами, мтДНК-линия C4b (ныне живущие носители гаплотипа-основателя которой были выявлены нами у двух нижнеколымских юкагиров) маркирует неолитическую реколонизацию Сибирского субконтинента.

Филогеографический анализ позволил нам фиксировать не менее 14 гаплотипов-основателей различных C-линий, выявленных у ныне живущих обитателей Сибири. Половина данных гаплотипов-основателей сохранена в юкагирском генофонде (C4a1c, C4b, C4b\*, C4b3a, C4b7, C5a2, C5d1), что указывает на высокую степень дивергенции мтДНК-гаплогруппы C в прежде многочисленных племенах юкагиров (ассоциированных с древними охотниками-собирателями Северной Евразии), заселявших обширную территорию от Енисея до Анадыря и, затем, вобравших в себя мтДНК разнообразие мигрантов из южных районов.

Формирование специфичной для Сибири мтДНК-линии Z1 (~20/22 тысяч лет назад) связано с Алтае-Саянским регионом. Производные неолитической линии Z1a1, которые сегодня, с редкими частотами, обнаруживаются в генофондах юкагиров, нганасан и кетов, достигли европейской части Северной Евразии не ранее 2000 лет назад.

Более древние генетические связи аборигенов Сибири с населением северо-западных окраин Северной Евразии прослеживаются, благодаря выявленной ассоциации (Der Sarkissian et al 2014) ископаемых ДНК, древностью около 7500 лет (стоянка Южный Олений Остров, Карелия), с исчезнувшей ныне мтДНК-линией C1f. Возможно, новые данные палеогенетики позволят более полно восстановить эволюционную генеалогию евразийских реликтов Z1 и C1.

Множество D-линий, ассоциированных с сибирскими популяциями (не менее 16, включая редкие D4f, D4s), корнями связано с Японией и/или восточным Китаем. Автохтонный (сибирский) реликт D4\*/JN375993,

обнаруженный у кондинских манси, очевидно, являет собою один из вариантов, распространившихся с восточных окраин Сибирского субконтинента, где разнообразие гаплогруппы D максимально представлено. Предположение о постледниковой экспансии, на северо-запад, из прибрежных районов Дальнего Востока согласуется с археологическими данными о формировании позднепалеолитических культур в районах Приамурья (Derevianko and Volkov 1997; Kuzmin 2008).

Дифференциация мтДНК-линии D4j соотносится с районами Забайкалья; коалесцентное время формирования корневого варианта D4j (~16/17 тысяч лет назад) совпадает с археологическими свидетельствами расцвета множества древних Сибирских культур - от Приамурья до Алтая - в благоприятный период постледниковья (Деревянко и др 1994; Derevianko and Shankov 2004). Филогеография мтДНК-линии D4j ярко демонстрирует стирание границ - на уровне общих мтДНК-линий - между популяциями, которые сосуществовали в едином экологическом пространстве южного пояса Сибири, а также высвечивает родство с тибетскими/индийскими и японскими производными - соответственно, на юго-западных и восточных окраинах ареала «забайкальской» мтДНК-линии D4j.

В популяционной структуре изолятов арктической/субарктической зоны сконцентрированы относительно молодые производные линий D4b1 (юкагири-нганасанская D3, нео-эскимосская D4b1a2a1-11383-14122C-16093) и D4e1 (палео-эскимосская D2a) - поскольку ледниковый максимум оказал критическое влияние на генетическое разнообразие коренного населения высоких широт. Наглядным примером является реликтовая мтДНК-линия D4b1a2\*/EU482305 (3397-6842-7581-12957-13759-13815-15326!-16320), ассоциированная с единственным юкагиром из обширной выборки, представляющей различные территориально-племенные группы юкагиров, сохранившиеся до настоящего времени - аллаиховскую, верхне-колымскую, средне-колымскую, нижне-колымскую и чуванскую.

Предковый узел (5417) мтДНК-кластера N9a'N9b'Y возник, вероятно, в Западной/Центральной Евразии около 39/36 тысяч лет назад. Перенасыщенные мутациями корневые (предковые) мотивы мтДНК-линий N9a (150-5231-12358-12372-16257A-16261), N9b (5147-10607-11016-13183-14893-16189) и Y (8392-10398-14178-14693-16126-16223!-16231) и соответствующие молекулярные датировки, свидетельствуют об относительной изоляции в период ледниковья и последующей экспансии, когда у производных N9a'N9b'Y линий появились явные преимущества - в связи с улучшением климата - для быстрого продвижения вдоль евразийских лесостепей, отличавшихся богатством флоры и фауны (Finlayson and Carrion 2007). Тубаларская N9a\*/FJ147307, удэгейская N9b\*/FJ493503 и ульчская N9b\*/HM776709 реликтовые ветви дифференцируют от палеолитических корневых узлов N9a, N9b (филогенетический возраст 19/17, 16/19 тысяч лет, соответственно) - в отличие от многочисленных производных неолитических корневых узлов, таких как Y1a (филогенетический возраст ~6/2 тысяч лет) и Y2 (филогенетический возраст ~9/8 тысяч лет), характерных для Охотско-Амурского региона, а также Японии и Юго-Восточной Азии. Эволюционная генеалогия митогеномов N9a'N9b'Y оставляет открытыми множество вопросов, тем не менее, существует предположение, что концентрация, специфичных для древних дзёмон N9b производных (наряду с M7a производными), в современной популяции удэгейцев ассоциирована со следами первых мигрантов в Японию (Ding et al 2011).

Разнообразие вариантов гаплогруппы U (+12308/HinfI), одной из древнейших западно-евразийских мтДНК-гаплогрупп, максимально сконцентрировано у кетов (34%), манси (29%), тубалар (23%) и нганасан/энцев (21%) - в центральной и западной Сибири - и представлено производными мтДНК-линий U2e, U4a, U4b, U4d, U5a, U7a, K'U8b.

Согласно филогеографическому анализу, мтДНК-линия U2e1 (340), дивергировавшая около 18/20 тысяч лет назад, помимо тубаларской реликтовой ветви U2e1\*/FJ147311 (524iAC-2626-5814-13419T-14587-16214-16258), ассоциирована с ископаемыми ДНК, древностью 8000 лет (стоянка Мотала,

Швеция), скандинавских охотников-собирателей (Lazaridis et al 2014), что, в общем, согласуется с активно разрабатываемой в последнее время гипотезой о «степных предках Европы» (Steppe hypothesis) - то есть, массовой миграции потомков древних охотников-собирателей евразийских степей в «сердце Европы» (Haak et al 2015).

Наиболее древние (палеолитические) сибирские ветвления мтДНК-линии U4 ассоциированы с уралоязычными манси: U4b\*/FJ147322 коалесцирует к предковому узлу U4b (возраст ~18/20 тысяч лет); U4a\*/FJ493507 - к предковому узлу U4a (возраст ~12/14 тысяч лет). В свою очередь, нганасано/тубаларская линия U4a1\*/FJ493506/FJ147312 коалесцирует к неолитическим узлу U4a1 - наряду с ископаемой ДНК, древностью около 3000 лет (Lazaridis et al 2014), Ямной культуры, которая была распространена (Keyser et al 2009) от южного Приуралья до Приднестровья в период среднего-позднего неолита (~3600-2300 лет назад).

Коалесцентный возраст гаплогруппы не может в полной мере отражать временные рамки тех или иных демографических событий в истории малочисленных популяций, адаптированных к высоким широтам и особо чувствительных к воздействию генного дрейфа и/или отбора. Тем не менее, эволюционная генеалогия наиболее древних сибирских мтДНК-линий в составе гаплогрупп N9a'N9b'Y, U2 и U4 указывает на их дифференциацию от палеолитических предковых узлов, филогенетический возраст которых соотносится с периодом окончания последнего ледникового максимума в геологической истории Земли.

Мы полагаем, что мтДНК-линия U2 - ассоциированная с ископаемыми (Krause et al 2010b; Seguin-Orlando et al 2014; Fu et al 2016) образцами *K14/K12*, древностью около 40000/33000 лет, стоянка Костенки, бассейн Дона - была вовлечена в первоначальные миграции вдоль евразийских степей, наряду с иными западно-евразийскими мтДНК. Так, анализ ископаемых ДНК, древностью около 4000 лет (Li et al 2015), указывает на присутствие западно-евразийских линий H, U2e, U5, U7, K (наряду с восточно-евразийскими

линиями C4, C5, D, G2a, M5) в северо-западной провинции Китая, на рубеже раннего/среднего неолита. Более того, ассоциация ископаемой ДНК *MA1*, древностью около 24000 лет, стоянка Мальта, Иркутская область, с мтДНК-линией U\* (Raghavan et al 2014b) подтверждает факт присутствия западно-евразийских мтДНК у древних охотников-собирателей центральной Сибири. Стоянка Мальта была детально описана в 30-е годы прошлого столетия группой известного археолога М.М. Герасимова - новые данные археологии и палеогенетики поддерживают гипотезу Герасимова о близком родстве Костенковской и Мальтийской культур.

Снижение общего числа западно-евразийских мтДНК-линий восточнее Енисея, очевидно, связано с эффектами последовательного замещения ранних западно-евразийцев более многочисленными племенами восточных евразийцев – что, в общих чертах, отражено в характере распределения N/R и M производных мтДНК-гаплогрупп у коренного населения Сибири.

#### **Родство мтДНК-гаплогрупп Сибири и Америки**

Особый интерес представляют собою митохондриальные гаплогруппы A, B, C, D, X - в связи с вопросами о происхождении широко известных американских мтДНК-линий A2, B2, C1, D1, D2a, X2a и, выявленных несколько позднее, мтДНК-линий C4c, D4b1a2a1, D4h3a, X2g.

В настоящее время активно разрабатываются две основных модели первоначального заселения Нового Света: транс-Берингийская («Pacific Rim model») и транс-Атлантическая («Atlantic ice shelf model»). В соответствии с палеоклиматическими свидетельствами, обе модели должны подразумевать использование водных средств первыми мигрантами в Новый Свет, так как последние данные палеоклиматологии указывают на очень быстрое таяние ледников в определённый период после окончания последнего ледникового максимума в геологической истории Земли, когда за короткий промежуток времени – в период 14600-14300 лет тому назад - было отмечено поднятие уровня мирового океана не менее, чем на 20 метров в районе Северной Пацифики (Deschamps et al 2012).

Итак, гаплогруппа А, в общем, с редкими частотами распространенная в Северной Евразии, сконцентрирована, в виде производных мтДНК-линии А2, на северо-восточной оконечности Сибирского субконтинента. Филогеографический анализ показал, что многочисленные тибето-китайские (А6, А13-А15, А17-19, А21-22) и японские (А1, А15, А20) мтДНК-линии - производные единого предкового узла А-16362, коалесцентный возраст которого составил около 28/22 тысяч лет - являются филогенетическими сёстрами транс-берингийской А2 (коалесцентный возраст ~14/15 тысяч лет). Филогенетический возраст мтДНК-линии А2 указывает на её дифференциацию в постледниковый период - местом формирования, очевидно, была территория древней Берингии, которая сегодня укрыта водами северной Пацифики.

Гаплогруппа В, вероятным местом рождения (~50 тысяч лет назад) которой является северо-восточный Китай (Fu et al 2013c), широко распространена в пределах Восточной и Юго-Восточной Азии, а также Северной и Южной Америки. У тубалар северного Алтая был обнаружен один из многочисленных вариантов древней (возраст ~26/35 тысяч лет) евразийской мтДНК-линии В4b1 (16136) – которая является сестринской для более молодой (~16 тысяч лет) пан-американской мтДНК-линии В2 (3447-4977-6473-9950-11177). Согласно филогеографическому анализу, все многочисленные В4b1-гаплотипы Старого Света, распространившиеся от Алтая до Филиппин – маркированные характерной диагностической мутацией 16136 (Starikovskaya et al 2003) - являются близкими филогенетическими родственниками пан-американской линии В2, которая, очевидно, дивергировала на затопленной ныне территории северо-западного побережья северной Пацифики, в период постледниковья, не позднее 16 тысяч лет тому назад.

Обнаружение среди ульчей Хабаровского края (п. Булава) ныне живущих носителей реликтовой мтДНК-линии С1а – которая явилась сестринской для пан-американских линий С1в'с'd - указывает на древние генетические связи америндов с коренными жителями восточной Сибири.

Обнаружение среди верхне-колымских юкагиров (п. Походск, п. Черский) ныне живущих носителей гаплотипа-основателя мтДНК-линии С4b - сестринской для северо-американской С4с - указывает на древние связи америндов с коренными жителями центральной Сибири.

Пан-американская мтДНК-линия D1 не оставила следов в Старом Свете, однако, имеет не менее двадцати филогенетически родственных (сестринских) линий, распространённых в Сибири, Японии, Индии, Китае - коалесцирующих (наряду с D1) к единому предковому филогенетическому узлу D4 (3010-8414-14668), возрастом около 28/35 тысяч лет.

Гаплогруппа D4h, выявленная у коренных жителей нижнего Амура, ассоциирована не только с америндами восточного побережья Пацифики (пан-американская линия D4h3a), но также с ископаемыми ДНК поздне-палеолитических дзёмон о-ва Хоккайдо (Adachi et al 2009; Ding et al 2011) – что может служить указанием на истоки миграции в Новый Свет.

Гаплогруппа D4b, достигшая западных окраин Сибири, на последних этапах своей эволюции (транс-берингийская линия D4b1a2a1) ассоциирована с нео-эскимосами Наукана, Канады и Гренландии - ближайшими филогенетическими родственниками тубалар северного Алтая. Относительно более молодая гаплогруппа D4e (~20/21 тысяч лет), отмеченная лишь на востоке Сибири, на последних этапах своей эволюции (транс-берингийская линия D2a) ассоциирована с алеутами, тлингитами и палео-эскимосами (включая сибирские субпопуляции Сиреники/Чаплино и исчезнувшую культуру саккак Гренландии).

В общем, американские производные гаплогрупп А-D (А, В, С, D) являются прямыми потомками последних обитателей древней Берингии, однако, их генетическая история и пути миграций в район северной Пацифики различны - предки основателей американских А-D линий корнями связаны с различными регионами Сибирского субконтинента и/или прилегающими территориями.

Детальное исследование митохондриального ландшафта коренного населения Сибири и последующий филогеографический анализ позволили нам выявить относительно молодой (дивергировавший ~1500 лет назад) тубаларский вариант X2e2a1/FJ147306 - предковый для единичных мтДНК телеутов и алтай-кижи.

Таким образом, вопрос о происхождении северо-американских X2a'g мтДНК-линий остаётся открытым и не исключает транс-Атлантический путь миграций в Новый Свет - наряду с фундаментально подтверждённым, транс-Берингийским путём миграций целого ряда производных А, В, С и D линий.

### **Перспективы исследований**

Дальнейшие исследования характера генетической изменчивости и реконструкции первоначального расселения человека современного вида (ЧСВ) по миру связаны, в первую очередь, с развитием NGS-методов (New Generation Sequencing) глубокого/параллельного секвенирования (в том числе, ископаемых ДНК) и соответствующих методов многомерной статистики.

В перспективе, более глубокое освещение генетической предыстории коренного населения Сибирского субконтинента, мы связываем с получением новых результатов полногеномного секвенирования мтДНК/ядДНК. Так, данные обширного международного исследования, с нашим участием, с применением NGS-секвенирования (Illumina Ltd) девяти ископаемых геномов ЧСВ и последующего многомерного анализа ископаемых и современных геномов ЧСВ (n=2345), в корне изменили представление о первоначальном заселении северной Евразии и показали (Lazaridis et al 2014), что большинство современных европейцев происходит, по меньшей мере, от трёх высокодифференцированных предковых популяций: (1) древних северо-евразийцев - родственных сибирским палеолитическим охотникам-собирателями; (2) западно-европейских палеолитических охотников-собирателей; (3) и, наконец, ранних европейских фермеров.

Для получения наиболее полной картины, неотложной задачей является анализ характера геномной изменчивости быстро исчезающих родоплеменных

антропологических изолятов. Новые результаты, с нашим участием, были получены в рамках международного проекта “Simons Genome Diversity Project (SGDP)” (Mallick et al 2016): на основании максимально глубокого уровня покрытия (43-кратного) методами NGS-секвенирования 300 геномов из 142 популяций (в том числе, 8 сибирских), проведена ревизия геномной изменчивости ЧСВ - с привлечением данных по ископаемым ДНК гоминин (неандертальцев и денисован) и ископаемым ДНК ЧСВ (наиболее древние из них, *Усть-Ишим* и *Костенки-14*, археологический возраст ~45000 и ~40000 лет, соответственно).

Была ревизована интеграция ДНК неандертальцев и/или денисован в геном ЧСВ по каждому из 300, подвергнутых глубокому секвенированию образцов (Mallick et al 2016): (1) количество неандертальской примеси варьирует по миру от 0 до 3% - с максимальными значениями вариации у восточных евразийцев; (2) количество денисованской примеси варьирует от 0 до 0,5% - с максимальными значениями вариации в Юго-Восточной Азии (популяции Океании насыщены до 5%).

Экстра примесь неандертальцев в ископаемом образце *Костенки-14* (стоянка Костенки, юго-восток России), возможно, является результатом более интенсивного смешения с неандертальцами; с другой стороны, не исключено влияние очищающего отбора против неандертальских аллелей - у отбора было гораздо больше времени для воздействия на ДНК ныне живущих неафриканцев, чем на ДНК древнего представителя культуры Костенки.

В данном контексте, Сибирский субконтинент представляет собою отдельный интерес для исследований, поскольку на юго-западе Сибири существовало наложение ареалов человека современного вида, а также древних гоминин - неандертальцев и денисован (которые, вероятно, дифференцировали в Юго-Восточной Азии, и район Алтая являлся северо-западной границей их ареала). Таким образом, первоначальное заселение Сибири человеком современного вида было сопряжено с контактами и, возможно, дополнительным смешением (относительно того смешения, что имело место

вскоре после «африканского исхода» ЧСВ) с древними гомининами, в период времени около 30000-45000 лет тому назад.

## **ВЫВОДЫ**

1. Особенностью мтДНК-генофонда коренного населения Сибири является сочетание мтДНК-линий, характерных для Европы и Ближнего Востока (W'N2, X, H'V, J'T, U'K) и, характерных для Центральной и Восточной Азии (A, N9'Y, B, R9'F, многочисленные M-производные), - взаимоклиальный характер распределения западно- и восточно-евразийских мтДНК гаплотипов, в общих чертах, отражает направленность векторов первоначальных миграций.

2. Полученные филогенетические данные, в совокупности с археологическими и палеоклиматическими свидетельствами, дают основания предполагать, что первоначальное заселение Алтае-Саянского региона носителями производных N/R макрогрупп, дивергировавших на территории Западной (включая юг России), Юго-Западной (включая Ближний Восток) и Центральной Евразии, осуществлялось не позднее 38000 лет назад; производные макрогруппы M, заселявшие Сибирский субконтинент на несколько тысячелетий позже, первоначально дивергировали в благоприятных регионах Приамурья.

3. Южный пояс Сибири - в составе единого экологического пространства евразийских лесо-степей, отличавшихся богатством пищевых ресурсов – играл существенное значение в поэтапном заселении Сибири и являлся основным источником формирования последующих волн миграций, в том числе, в Японию, Америку и Западную Евразию.

4. В результате детального исследования характера изменчивости мтДНК коренного населения Сибири, включая филогеографический анализ полных секвенированных последовательностей мтДНК (митогеномов), подтверждена выдвинутая нами ранее гипотеза, согласно которой, палеолитические предки американских индейцев пережили времена последнего ледникового максимума

(в период около 29000-18000 лет тому назад) в двух основных рефугиумах южного пояса Сибири - Алтае-Саянском и Приамурском.

5. Фундаментально подтверждена выдвинутая нами ранее гипотеза о ключевой роли древней Берингии в истории формирования мтДНК-генофонда американских индейцев в период после окончания последнего ледникового максимума в геологической истории Земли.

6. Результаты исследования показывают, что значительная часть мтДНК-генофонда палеолитических охотников-собирателей (древних северо-евразийцев) была замещена более молодыми и многочисленными производными неолитических мтДНК-линий, дивергировавших на фоне значительного улучшения климата в эпоху голоцена.

### ***Публикации по теме диссертации***

1. Mallick S., Li H., Lipson M., Mathieson I., Gymrek M., Racimo F., Zhao M., Chennagiri N., Nordenfelt S., Tandon A., Skoglund P., Lazaridis J., Sankararaman S., Fu Q., Rohland N., Renaud G., Erlich Y., Willems T., Gallo C., Spence J.P., Song Y.S., Poletti G., Balloux F., van Driem G., de Knijff P., Gallego Romero I., Jha A.R., Behar D.M., Bravi C.M., Capelli C., Hervig T., Moreno-Estrada A., Posukh O.L., Balanovska E., Balanovsky O., Karachanak-Yankova S., Sahakyan H., Toncheva D., Yepiskoposyan L., Tyler-Smith C., Xue Y., Abdullah M.S., Ruiz-Linares A., Beall C.M., Di Rienzo A., Jeong C., Starikovskaya E.B., Metspalu E., Parik J., VILLEMS R., Henn B.M., Hodoglugil U., Mahley R., Sajantila A., Stamatoyannopoulos G., Wee J.T.S., Khusainova R., Khusnutdinova E., Litvinov S., Ayodo G., Comas D., Hammer M., Kivisild T., Klitz W., Winkler C., Labuda D., Bamshad B., Jorde L.B., Tishkoff S.A., Scott Watkins W., Metspalu M., Dryomov S., Sukernik R., Singh L., Thangaraj K., Pääbo S., Kelso J., Patterson N., Reich D. The Simons Genome Diversity Project: 300 genomes from 142 diverse populations // Nature. – 2016. - DOI: 10.1038/nature18964.
2. Dryomov S., Nazhmidenova A., Shalaurova S., Morosov I.V., Tabarev A.V.,

- Starikovskaya E.B., Sukernik R.I. Mitochondrial genome diversity at the Bering Strait area highlights prehistoric human migrations from Siberia to northern North America // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2015. – V. 23 (10). – P. 1399-1404.
3. Lazaridis I., Patterson N., Mittnik A., Renaud G, Mallick S., Kirsanow K, Sudmant P.H., Schraiber J.G., Castellano S., Lipson M., Berger B., Economou C., Bollongino R., Fu Q., Bos K.I., Nordenfelt S., Li H., de Filippo C., Prüfer K., Sawyer S., Posth C., Haak W., Hallgren F., Fornander E., Rohland N., Delsate D., Francken M., Guinet J.M., Wahl J., Ayodo G., Babiker H.A., Bailliet G., Balanovska E., Balanovsky O., Barrantes R., Bedoya G., Ben-Ami H., Bene J., Berrada F., Bravi C.M., Brisighelli F., Busby G.B., Cali F., Churnosov M., Cole D.E., Corach D., Damba L., van Driem G., Dryomov S., Dugoujon J.M., Fedorova S.A., Gallego Romero I., Gubina M., Hammer M., Henn B.M., Hervig T., Hodoglugil U., Jha A.R., Karachanak-Yankova S., Khusainova R., Khusnutdinova E., Kittles R., Kivisild T., Klitz W., Kučinskas V., Kushniarevich A., Laredj L., Litvinov S., Loukidis T., Mahley R.W., Melegh B., Metspalu E., Molina J., Mountain J., Näkkäljärvi K., Nesheva D., Nyambo T., Osipova L., Parik J., Platonov F., Posukh O., Romano V., Rothhammer F., Rudan I, Ruizbakiev R., Sahakyan H., Sajantila A, Salas A., Starikovskaya E.B., Tarekegn A., Toncheva D., Turdikulova S., Uktveryte I., Utevska O., Vasquez R., Villena M., Voevoda M., Winkler C.A., Yepiskoposyan L., Zalloua P., Zemunik T., Cooper A., Capelli C., Thomas M.G., Ruiz-Linares A., Tishkoff S.A., Singh L., Thangaraj K., VILLEMS R., Comas D., Sukernik R., Metspalu M., Meyer M., Eichler E.E., Burger J., Slatkin M., Pääbo S., Kelso J., Reich D., Krause J. Ancient human genomes suggest three ancestral populations for present-day Europeans. // *Nature.* — 2014. — V. 513. — P. 409-413.
4. Sukernik R.I., Volodko N.V., Mazunin I.O., Eltsov N.P., Dryomov S.V., Starikovskaya E.B. Mitochondrial Genome Diversity in the Tubalar, Even and Ulchi: Contribution to Prehistory of Native Siberians and Their Affinities to Arctic Native Americans // *Am. J. Phys. Anthropol.* – 2012. – V. 148. – P. 123-138.

5. Мазунин И.О., Володько Н.В., Стариковская Е.Б., Сукерник Р.И. Митохондриальный геном и митохондриальные заболевания человека // Молекулярная биология. – 2010. - Т. 44. - № 5. - С. 755-772.
6. Сукерник Р.И., Володько Н.В., Мазунин И.О., Ельцов Н.П., Стариковская Е.Б. Генетическая история русских старожилов полярного севера Восточной Сибири по результатам анализа изменчивости мтДНК // Генетика. – 2010. - Т.46. - №11. - С. 1571-1579.
7. Ельцов Н.П., Володько Н.В., Стариковская Е.Б., Мазунин И.О., Сукерник Р.И. Роль естественного отбора в эволюции митохондриальных гаплогрупп Северо-Восточной Евразии // Генетика. – 2010. - Т. 46. - №9. - С. 1247-1249.
8. Володько Н.В., Ельцов Н.П., Стариковская Е.Б., Сукерник Р.И. Анализ разнообразия митохондриальной ДНК юкагиров в эволюционном контексте // Генетика. – 2009. - Т. 45. - № 7. - С. 992-996.
9. Volodko N.V., Starikovskaya E.B., Mazunin I.O., Eltsov N.P., Naidenko P.V., Wallace D.C., and Sukernik R.I. Mitochondrial Genome Diversity in Arctic Siberians, with Particular Reference to the Evolutionary History of Beringia and Pleistocenic Peopling of the Americas // Am. J. Hum. Genet. – 2008. – V. 82. – P. 1084-1100.
10. Володько Н.В., Львова М.А., Стариковская Е.Б., Дербенёва О.А., Бычков И.Ю., Михайловская И.Е., Погожева И.В., Федотов Ф.Ф., Соян Г.В., Прокачио В., Уоллес Д.С., Сукерник Р.И. Спектр патогенных мутаций мтДНК в семьях больных наследственной нейропатией зрительного нерва Лебера в Сибири // Генетика. – 2006. - Т. 42. – С. 78-87.
11. Starikovskaya E.B., Sukernik R.I., Derbeneva O.A., Volodko N.V., Ruiz-Pesini E., Torroni A., Brown M., Lott M., Hosseini S., Huoponen K., Wallace D.C. Mitochondrial DNA diversity in indigenous populations of the southern extent of Siberia, and the origins of Native American haplogroups // Ann. Hum. Genet. – 2005. – V. 69. – P. 67-89. – doi: 10.1046/j.1529-8817.2003.00127.x.
12. Schurr T.G., Sukernik R.I., Starikovskaya Y.B., Wallace D.C. MtDNA variation in Central Siberians identifies West Eurasian and East Asian components of their

- gene pool // *Am. J. Phys. Antropol.* – 2003. – V. 1. – P. 186-187.
13. Дербенева О.А., Стариковская Е.Б., Володько Н.В., Уоллес Д.С., Сукерник Р.И. Изменчивость митохондриальных ДНК у кетов и нганасан в связи с первоначальным заселением Северной Евразии // *Генетика.* – 2002. – Т. 38. – С. 1554-1560.
  14. Сукерник Р.И., Дербенева О.А., Стариковская Е.Б., Володько Н.В., Михайловская И.Е., Бычков И.Ю., Лотт М.Т., Браун М.Д., Уоллес Д.С. Митохондриальный геном и митохондриальные болезни человека // *Генетика.* – 2002. – Т. 38. – С. 161-170.
  15. Derbeneva O.A., Starikovskaya Y.B., Wallace D.C., Sukernik R.I. Traces of early Eurasians in the Mansi of Northwest Siberia revealed by mtDNA analysis // *Am. J. Hum. Genet.* – 2002. – V. 70. – С. 1009-1014.
  16. Brown M.D., Starikovskaya Y.B., Derbeneva O.A., Hosseini S.H., Allen J.C., Mikhailovskaya I.E., Sukernik R.I., Wallace D.C. The role of mtDNA background in disease expression: a new primary LHON mutation associated with western Eurasian haplogroupe // *Hum. Genet.* – 2002. – V. 110. – P. 130-138.
  17. Wallace D.C., Brown M.D., Schurr T.G., Chen E., Chen Y.-S., Starikovskaya Y.B. and Sukernik R.I. Global mitochondrial DNA variation and the origin of Native Americans // *The Origin of Humankind* / ed. by M. Aloisi, B. Battaglia, E. Carafoli, and G.A. Danieli. - IOS Pressinc, 2000. - P. 9–11.