УДК 575.17

Полиморфизм мтДНК и его роль в адаптации к условиям среды и в предрасположенности к заболеваниям

Голубенко М.В. Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра, Россия

Цель: анализ роли популяционного полиморфизма митохондриальной ДНК человека в формировании наследственной адаптации к экстремальным условиям среды и предрасположенности к заболеваниям.

Материал и методы. Генотипирование митохондриальной ДНК (мтДНК) осуществляют с помощью различных методов, включая современные технологии высокопроизводительного секвенирования. Филогеографические исследования позволяют реконструировать родословное древо мтДНК человека, оценить распространенность характерных гаплотипов в различных популяциях. Исследования ассоциаций полиморфизма мтДНК с заболеваниями основаны на сравнении распространенности гаплотипов и отдельных вариантов мтДНК в группах пациентов с этнически соответствующими контрольными выборками.

Результаты. Исследования полиморфизма мтДНК в популяциях человека из различных географических регионов указывают на то, что некоторые гаплотипы и отдельные варианты мтДНК могут играть роль в адаптации популяции к условиям высокогорья. Исследования ассоциаций полиморфизма мтДНК с многофакторными заболеваниями выявили гаплогруппы и отдельные полиморфизмы мтДНК, влияющие на риск развития заболеваний и их осложнений в зависимости от популяции.

Заключение. Изучение полиморфизма митохондриального генома важно для целей популяционной, эволюционной и медицинской генетики. Кроме того, эти исследования имеют междисциплинарное значение, представляя интерес для специалистов, занимающихся историей этносов и культур.

Ключевые слова: митохондриальная ДНК, генетическая адаптация, наследственная предрасположенность.

Исследование поддержано грантом РФФИ №19-04-01322-А.

Для цитирования: Голубенко М.В. Полиморфизм мтДНК и его роль в адаптации к условиям среды и в предрасположенности к заболеваниям. Экологическая медицина 2019;2(1):16-22. DOI: 10.34662/EM.2019.2.1.16-22.

Для корреспонденции: Голубенко Мария Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ; e-mail: maria.golubenko@medgenetics.ru.

MtDNA polymorphism and its role in adaptation to environmental conditions and predisposition to diseases

Golubenko M.V Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russia

Objective: analysis of the role of population polymorphism of human mtDNA in the formation of hereditary adaptation to extreme environmental conditions and predisposition to diseases.

Materials and methods. Genotyping of mitochondrial DNA (mtDNA) is carried

Keywords: mitochondrial DNA; genetic adaptation; hereditary predispo-

out by using various methods, including modern high-performance sequencing technologies. Phylogeographic studies make it possible to reconstruct the family tree of human mtDNA and assess the prevalence of characteristic haplotypes in various populations. Studies of the associations of mtDNA polymorphism with diseases are based on a comparison of the prevalence of haplotypes and individual mtDNA variants in patient groups with ethnically relevant control samples.
Results. The results of studies of mtDNA polymorphism in human populations from different geographical regions indicate that some haplotypes and individual variants of mtDNA can play a role in adaptation of the population to high altitude conditions. Studies of the associations of mtDNA polymorphism with multifactorial diseases have revealed haplogroups and individual mtDNA polymorphisms that affect the risk of developing diseases and their complications depending on the population.
Cunclusion. The study of mitochondrial genome polymorphism is important for the purposes of population, evolutionary and medical genetics. In addition, these studies are of interest to specialists in the history of ethnic groups and cultures and have an interdisciplinary importance.
The study was supported by RFBR grant No. 19-04-01322-A.
For citation: Golubenko M.V. MtDNA polymorphism and its role in adaptation to environmental conditions and predisposition to diseases Ecological medicine. 2019;2(1):16-22. DOI: 10.34662/EM.2019.2.1.16-22.
***For correspondence*:** Golubenko Maria Vladimirovna, Cand. Sc. Biology, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk, Russia. E-mail: maria.golubenko@medgenetics.ru.

Митохондриальная ДНК (мтДНК) – небольшая, но важная часть нашего генома. В ней закодирована информация о 13 субъединицах комплексов дыхательной цепи митохондрий.

По сравнению с ядерными генами, мтДНК обладает рядом отличительных особенностей: наследование по материнской линии, отсутствие рекомбинации в мейозе и высокая скорость мутаций (примерно в 10 раз выше, чем в ядерных генах). Как и в Y-хромосоме, новые мутации добавляются к уже существующим, образуя гаплотипы, неизменные в ряду поколений, каждый из которых можно описать последовательностью замен по отношению к предковой последовательности (MRCA – most recent common ancestor) или к референсной последовательности мтДНК (rCRS – revised Cambridge reference sequence). Митохондриальная ДНК является сегодня, пожалуй, наиболее изученной частью генома человека. Количество секвенированных индивидуальных последовательностей мтДНК исчисляется десятками тысяч, исследованы популяции человека во всех регионах земного шара. Создана подробная филогения гаплотипов мтДНК, в которой отражены «родственные связи» всех нуклеотидных замен, возникших в процессе микроэволюции. Крупные кластеры в этой филогении можно разделить на «африканские», «европейские» (западноевразийские) и «азиатские» (восточноевразийские), в соответствии с местом их происхождения и преимущественного распространения (рисунок 1).

На этом родословном древе встречаются и варианты, приводящие к заменам аминокислот, и мутации в генах транспортных и рибосомных РНК, а также обратные и повторные мутации. Так как мтДНК кодирует белки дыхательной цепи митохондрий, то есть задействована в жизненно важных функциях клетки, логично предположить, что возникающие мутации мтДНК могут быть подвержены отбору. Результаты многочисленных исследований ассоциаций полиморфизма мтДНК с подверженностью к различным заболеваниям указывают на функциональную значимость популяционного полиморфизма. Однако эти результаты зачастую противоречивы – возможно потому, что качественный и количественный состав популяционных генофондов мтДНК является «регион-специфичным». Эта географическая дифференциация может быть обусловлена, с одной стороны, особенностями миграционных процессов, а также «дрейфом генов» – случайным ненаправленным изменением генных частот в популяциях небольшой численности. С другой стороны, распространение отдельных гап-

логрупп и гаплотипов мтДНК в некоторых популяциях, проживающих в экстремальных условиях (например, в высокогорье или на Крайнем Севере), может быть результатом отбора локально адаптивных комбинаций полиморфизмов.

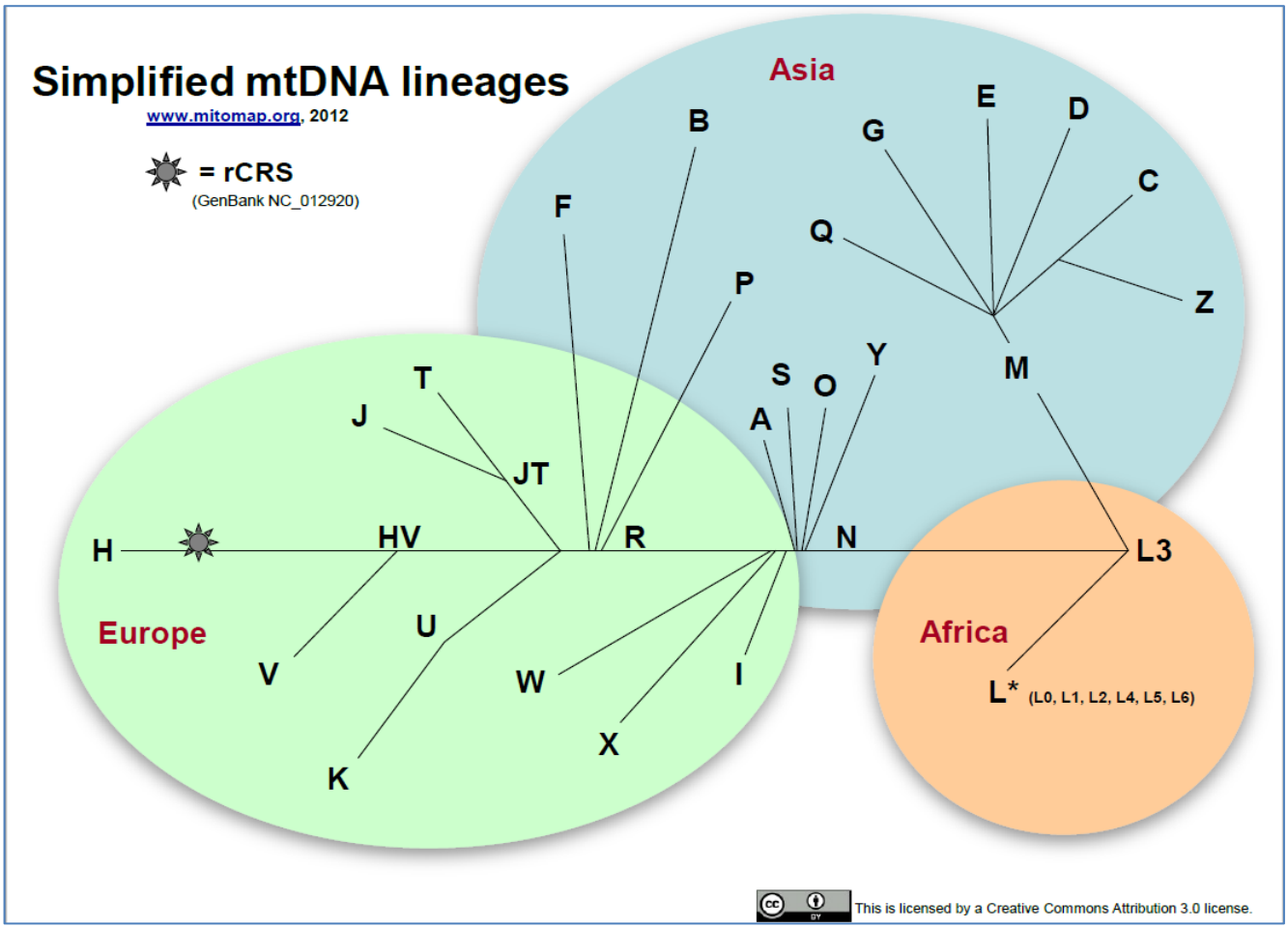

Рисунок 1. Схема родословного древа митохондриальной ДНК человека (с сайта www.mitomap.or).

Адаптивная и функциональная роль полиморфизма мтДНК

МтДНК кодирует жизненно важные белки, участвующие в синтезе АТФ, а также рибосомные и транспортные РНК, необходимые для их трансляции. И хотя полиморфизм мтДНК на протяжении многих лет являлся одним из основных ДНК-инструментов популяционной и эволюционной генетики человека, нейтральность этого полиморфизма не бесспорна, и вопрос о влиянии отбора на картину полиморфизма мтДНК в популяциях человека ставится уже давно. В некоторых случаях действительно удалось выявить это влияние. Например, анализ отношения синонимичных и несинонимичных замен в европейских гаплогруппах мтДНК выявил следы действия отбора в нескольких линиях [5]. Как было показано, для климатической адаптации особое значение имеют замены в генах цитохрома B и АТФ-синтазы. В результате сравнения синонимичных и несинонимичных замен в филогении мтДНК человека было показано, что гаплогруппа J мтДНК находится под действием отбора и что влияние отбора в митохондриальных линиях следует учитывать при оценке возраста коалесценции гаплогрупп [20].

Известно, что гаплогруппы H и J мтДНК различаются по эффективности окислительного фосфорилирования и продукции активных форм кислорода: H характеризуется более высокими значениями этих показателей, а J – более низкими. Это было продемонстрировано с помощью цибридов – клеточных линий, которые имеют одинако-

вый ядерный геном, но отличаются по генотипу мтДНК. При сопоставлении гаплогруппы H и африканской супергаплогруппы L были выявлены различия в продукции АТФ и АФК, а также в уровне экспрессии некоторых ядерных генов [12]. Клеточные линии с гаплогруппой T были более устойчивы к окислительному стрессу [16], а цибридные линии с гаплогруппой J обладали большей скоростью роста и более высокой выживаемостью при сублетальных дозах ультрафиолетового облучения [13]. У больных астенозооспермией с гаплогруппой T при изучении активности окислительного фосфорилирования было выявлено снижение эффективности работы первого комплекса на 23%, а четвертого комплекса – на 29%, по сравнению с гаплогруппой H [21].

В высокогорье снижено содержание кислорода в воздухе, и организм испытывает кислородное голодание (на высоте более 1800 м над уровнем моря). В этих условиях адаптационное преимущество могут иметь линии мтДНК, обеспечивающие наиболее эффективную работу электронтранспортной цепи митохондрий. В частности, у шерпов в высокогорных популяциях Тибета выявлено преобладание гаплогрупп C4a3b1 and A4e3a [11]. В другом исследовании выявлен «рисковый» эффект гаплогруппы B и «протективный» эффект гаплогруппы D4 у китайцев в отношении развития отека легких, индуцированного гипоксией [14]. Сравнение высокогорных и равнинных популяций Дагестана выявило дифференциацию по нескольким вариантам ядерных генов, обеспечивающих, по-видимому, адаптацию к высотной гипоксии, однако мтДНК в этой работе не была исследована [19].

Ассоциации полиморфизма мтДНК с долгожительством и многофакторными заболеваниями

Широко известна гипотеза «свободнорадикального старения» Хармана [8], согласно которой старение организма в значительной степени определяется возрастающей дисфункцией митохондрий (и соответственно повышением продукции свободных радикалов). Дисфункция митохондрий, в свою очередь, может быть обусловлена повреждениями мтДНК, накапливающимися в течение жизни. Если же полиморфизм мтДНК также влияет на сопряженность/разобщение окислительного фосфорилирования, то это может повлиять на индивидуальные «стартовые условия» для процессов старения и возможность долгожительства.

Результаты проведенных исследований указывают на возможную роль полиморфизма мтДНК в формировании предрасположенности к долгожительству, однако выявляемые ассоциации в большинстве случаев являются популяционноспецифичными. Например, гаплогруппа J была ассоциирована с повышенными шансами дожить до столетнего возраста в Северной Италии и в Финляндии [7, 17]. В Японии аналогичные ассоциации показаны для нескольких ветвей гаплогруппы D [18], а во Франции – для гаплогруппы U-K [10]. Таким образом, хотя в каждой популяции есть свои линии мтДНК, ассоциированные с долгожительством, можно предположить, что между ними есть общие черты: например, повторяющиеся варианты в определенных генах или в сайтах регуляции экспрессии/репликации мтДНК. Для исследования этого вопроса необходимо изучение новых популяций. В этом отношении особый интерес представляют различные регионы Кавказа, которые характеризуются как значительным числом долгожителей, так и разнообразным этническим составом, т.е. на одной территории со схожими климатогеографическими условиями сосуществуют несколько изолированных друг от друга генофондов.

Полиморфизм мтДНК может быть ассоциирован и с заболеваниями центральной нервной системы – в частности, с болезнью Альцгеймера. Как и для долгожительства, в разных популяциях ассоциация была выявлена для разных гаплогрупп мтДНК. Например, в итальянской популяции фактором риска болезни Альцгеймера являлась гаплогруппа H5 [22], а в польской – гаплогруппа HV [15]. При анализе ассоциаций полиморфизма мтДНК и болезни Паркинсона было продемонстрировано, что митохондриальные гаплогруппы K и J обладали протективным эффектом, снижая риск развития заболевания почти на 50% [23].

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из ведущих причин смертности в современном мире. Исследования ассоциаций полимофризма мтДНК с различными болезнями и фенотипами сердечно-сосудистой системы указывают на роль вариантов мтДНК в формировании риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их оосложнений. В частности, нами было показано, что гаплогруппа H1 ассоциирова-

на с ранней смертью от сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Такой же неблагоприятный эффект для гаплогруппы H1 был выявлен и в отношении риска развития повторных сердечно-сосудистых катастроф (инфарктов миокарда, ишемических инсультов, прогрессирования сердечной недостаточности) в течение года после первого инфаркта миокарда. Фактором риска для раннего инфаркта миокарда (до 55 лет) являлись гаплогруппа U2e и замена T16189C [2]. Анализ полиморфизма мтДНК при артериальной гипертензии показал, что гаплогруппа T увеличивала риск развития гипертрофии левого желудочка сердца, а протективный эффект в отношении гипертрофии сердца имела гаплогруппа H [1]. Гаплогруппа J была более распространена у пожилых людей без клинически выраженного атеросклероза сонных артерий и других сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с пациентами, у которых степень стеноза каротидных артерий составляла более 50% [3].

Выявлены также ассоциации полиморфизмиа мтДНК с изменчивостью количественных признаков: например, гаплогруппа H и вариант 16519C были связаны с индексом массы тела у больных с острым коронарным синдромом, а у пациентов с наличием сахарного диабета 2 типа гаплогруппа H была ассоциирована с более высокими значениями глюкозы в крови натощак; выявлена ассоциация гаплогруппы U с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий, найдена ассоциация гаплогруппы H с уровнем холестерина и со значениями глюкозы в крови индивидов при поступлении в стационар [6].

Таким образом, можно сказать, что эффект полиморфизма мтДНК на уровне фенотипа сердечно-сосудистой системы проявляется чаще не в предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям в целом, а в модуляции риска развития осложнений и коморбидных фенотипов в пределах сердечно-сосудистого континуума.

Роль полиморфизма мтДНК в проявлении наследственных митохондриальных заболеваний

Пожалуй, наиболее известный пример влияния генетического фона на фенотипическую экспрессию мутаций мтДНК – тот факт, что в популяциях европейского происхождения мутации офтальмопатии Лебера (LHON) чаще проявляются на фоне гаплогруппы J. Например, у населения Германии частота этой гаплогруппы составляет около 7%, но среди больных LHON – 60% [9]. Такой эффект гаплогруппы J связывают с большим числом аминокислотных замен в генах субъединиц НАДН-дегидрогеназы (первого комплекса дыхательной цепи). Значение фонового генотипа для мутаций LHON было показано и на монголоидной популяции: у китайцев эти мутации проявляются чаще на фоне гаплогруппы M7b и реже – на фоне гаплогруппы F [24].

Другая «частая», неоднократно возникающая мутация мтДНК у человека, приводящая к митохондриальным заболеваниям, – замена A3243G в одном из двух генов транспортной РНК лейцина, связанная обычно с синдромом MELAS – Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные приступы). В исследовании, проведенном в финской популяции (всего обследовано 245 201 человек), 11 индивидов с симптомами митохондриальных заболеваний имели эту мутацию, и у половины из них мтДНК принадлежала к гаплогруппе U, которая определяется полиморфизмом A12308G в другом гене тРНК лейцина. В целом же в финской популяции гаплогруппа U встречается с гораздо меньшей частотой – около 25%. Во Франции у больных с мутацией A3243G был обнаружен статистически значимый «протективный» эффект гаплогруппы J: она реже регистрировалась в выборке больных по сравнению с популяцией [20]. Интересно, что гаплогруппа U2e, которая у французов встречается с очень низкой частотой (не более 1%, согласно различным публикациям), в группе пациентов с A3243G была представлена у 5 человек с различными гаплотипами HVSI (3,65%; различия с популяцией статистически не значимы).

Приведенные данные указывают на то, что при наследственных заболеваниях «генетический фон» локуса, в котором произошла мутация, может влиять на ее фенотипическое проявление.

Заключение

Изучение митохондриального генома в популяциях человека играет важную роль в развитии популяционной, эволюционной и медицинской генетики. Кроме того, эти исследования имеют междисциплинарное значение, так как их результаты дополняют и уточняют картину истории этносов, кото-

рая является предметом изучения гуманитарных наук. Структура генофонда населения многонационального Дагестана является уникальной, и его изучение актуально как для филогеографических исследований, так и для поиска возможных адаптивных вариантов и описания закономерностей микроэволюции мтДНК.

Исследование поддержано грантом РФФИ №19-04-01322-А.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена на личные средства членов авторского коллектива.

Литература / References

1. Буйкин СВ, Голубенко МВ, Пузырев ВП. Участие «митохондриальных генов» в формировании гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертонии. *Молекулярная биология* 2010;44(1):28-32 [Buikin SV, Golubenko MV, Puzyrev VP. Uchastie mitokhondrialnykh genov v formirovanii gipertrofii levogo zheludochka pri arterialnoi gipertonii. *Molekuliarnaia biologiia* 2010;44(1):28-32 (In Russ.)].

2. Голубенко МВ, Салахов РР, Макеева ОА и др. Ассоциации полиморфизма митохондриальной ДНК с инфарктом миокарда и прогностически значимыми признаками атеросклероза. *Молекулярная биология* 2015;49(6):968-976 [Golubenko MV, Salakhov RR, Makeeva OA i dr. Assotsiatsii polimorfizma mitokhondrialnoi DNK s infarktom miokarda i prognosticheski znachimymi priznakami ateroskleroza. *Molekuliarnaia biologiia* 2015;49(6):968-976 (In Russ.)].

3. Голубенко МВ, Тарасенко НВ, Макеева ОА, Гончарова ИА, Марков АВ, Слепцов АА, Комар А, Назаренко МС, Барбараш ОЛ, Пузырев ВП. Полиморфизм мтДНК при клинически выраженном каротидном атеросклерозе: протективный эффект гаплогруппы. *Медицинская генетика* 2017;16(10):26-28 [Golubenko MV, Tarasenko NV, Makeeva OA, Goncharova IA, Markov AV, Sleptsov AA, Komar A, Nazarenko MS, Barbarash OL, Puzyrev VP. Polimorfizm mtDNK pri klinicheski vyrazhennom karotidnom ateroskleroze protektivnyi effekt gaplogruppy. *Meditsinskaia genetika* 2017;16(10):26-28 (In Russ.)].

4. Жейкова ТВ. Генетическая основа регуляции окислительного стресса: связь с продолжительностью жизни и ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Томск, 2013. 24 с. [Zheikova TV. Geneticheskaia osnova reguliatsii okislitelnogo stressa sviaz s prodolzhitelnostiu zhizni i ishemicheskoi bolezniu serdtsa: Avtoref dis kand med nauk. Tomsk. 2013, 24 s. (In Russ.)].

5. Малярчук БА. Сигналы адаптивной эволюции митохондриальных генов у европейцев. *Биохимия* 2011;76(6):858-863. [Maliarchuk BA. Signaly adaptivnoi evoliutsii mitokhondrialnykh genov u evropeitsev. *Biokhimiia* 2011;76(6):858-863 (In Russ.)].

6. Салахов РР, Макеева ОА, Кашталап ВВ, Барбараш ОЛ, Голубенко МВ. Ассоциации полиморфизма митохондриального генома с количественными признаками при инфаркте миокарда и сахарном диабете. *Медицинская генетика* 2015;14(10):21-24 [Salakhov RR, Makeeva OA, Kashtalap VV, Barbarash OL, Golubenko MV. Assotsiatsii polimorfizma mitokhondrialnogo genoma s kolichestvennymi priznakami pri infarkte miokarda i sakharnom diabete. *Meditsinskaia genetika* 2015;14(10):21-24 (In Russ.)].

7. Dato S, Passarino G, Rose G. et al. Association of the mitochondrial DNA haplogroup J with longevity is population specific. *European Journal of Human Genetics* 2004;12(12):1080–1082.

8. Harman D. Free radical theory of aging. Mutation Research 1992;275(3–6):257–266.

9. Hofmann S, Jaksch M, Bezold R, Mertens S, Aholt S, Paprotta A, Gerbitz KD. Population genetics and disease susceptibility: characterization of central European haplogroups by mtDNA gene mutations, correlation with D loop variants and association with disease. *Hum Mol Genet.* 1997;6(11):1835-1846.

10. Ivanova R, Lepage V, Charron D, and Schachter F. Mitochondrial genotype associated with French Caucasian centenarians. *Gerontology* 1998;44(6):349.

11. Kang L, Zheng HX, Chen F, Yan S, Liu K, Qin Z, Liu L, Zhao Z, Li L, Wang X, He Y, Jin L. mtDNA lineage expansions in Sherpa population suggest adaptive evolution in Tibetan highlands. *Mol Biol Evol*. 2013;12:2579-2587.

12. Kenney MC, Chwa M, Atilano SR, et al. Molecular and bioenergetic differences between cells with African versus European inherited mitochondrial DNA haplogroups: implications for population susceptibility to diseases. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842(2):208-219.
13. Malik D, Hsu T, Falatoonzadeh P, et al. Human retinal transmitochondrial cybrids with J or H mtDNA haplogroups respond differently to ultraviolet radiation: implications for retinal diseases. *PLoS One* 2014;9(2):e99003. doi: 10.1371/journal.pone.0099003.
14. Luo YJ, Gao WX, Li SZ, Huang XW, et al. Mitochondrial haplogroup D4 confers resistance and haplogroup B is a genetic risk factor for high-altitude pulmonary edema among Han Chinese. Genet. *Mol. Res.* 2012;11(4):3658-3667.
15. Maruszak A, Canter JA, Styczy´nska M, Zekanowski C, Barcikowska M. Mitochondrial haplogroup H and Alzheimer's disease—is there a connection? *Neurobiology of Aging* 2009;30(11):1749–1755.
16. Mueller EE, Brunner SM, Mayr JA, Stanger O, Sperl W, Kofler B. Functional differences between mitochondrial haplogroup T and haplogroup H in HEK293 cybrid cells. *PLoS One* 2012;7(12):e52367.
17. Niemi AK, Moilanen JS, Tanaka M, et al. A combination of three common inherited mitochondrial DNA polymorphisms promotes longevity in Finnish and Japanese subjects. European *Journal of Human Genetics* 2005;13(2):166–170.
18. Nishigaki Y, Fuku N, and Tanaka M. Mitochondrial haplogroups associated with lifestyle-related diseases and longevity in the Japanese population. *Geriatrics and Gerontology International* 2010;10(1):221–235.
19. Pagani L, Ayub Q, MacArthur DG, Xue Y, et al. High altitude adaptation in Daghestani populations from the Caucasus. *Hum Genet*. 2012;131(3):423-433.
20. Pierron D, Rocher C, Amati-Bonneau P, Reynier P, Martin-Négrier ML, et al. New evidence of a mitochondrial genetic background paradox: impact of the J haplogroup on the A3243G mutation. *BMC Med Genet*. 2008;(7):9-41.
21. Ruiz-Pesini E, Lapeña AC, Díez-Sánchez C, et al. Human mtDNA haplogroups associated with high or reduced spermatozoa motility. *Am J Hum Genet*. 2000;67(3):682-696.
22. Santoro A, Balbi V, Balducci E, Pirazzini C, Rosini F, Tavano F, Achilli A, et al. Evidence for sub-haplogroup H5 of mitochondrial DNA as a risk factor for late onset Alzheimer's disease. *PLoS One* 2010;5(8):e12037.
23. van der Walt J M, Nicodemus KK, Martin E. R, et al. Mitochondrial polymorphisms significantly reduce the risk of Parkinson disease. *American Journal of Human Genetics* 2003;72(4):804–811.
24. Zhang AM, Jia X, Bi R., Salas A, Li S, Xiao X, Wang P, Guo X, Kong QP, Zhang Q, Yao YG. Mitochondrial DNA haplogroup background affects LHON, but not suspected LHON, in Chinese patients. *PLoS One* 2011;6(11):e27750.

Сведения об авторе:

Голубенко Мария Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Россия; e-mail: maria-golubenko@medgenetics.ru.