

Гаплогруппы митохондриальной ДНК и их геномное окружение могут быть связаны с накоплением патогенных мутаций

Научный руководитель – Омельченко Андрей Владимирович

Борисов Евгений Евгеньевич

Выпускник (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: borisovevgenij5@gmail.com

Введение. Цибридные линии ТНР-1, созданные с использованием митохондрий пациентов с атеросклерозом, позволяют исследовать влияние митохондриального генома на клеточные процессы. Ранее было отмечено, что часть линий проявляет дефект митофагии – отсутствие увеличения уровня митофагии при стимуляции FCCP. Цель исследования – проанализировать митохондриальные геномы 8 цибридных линий (нормальные TC-HSMAM1, TC-HSMAM3, TC-LSM2, TC-520 и дефектные TC-522, TCI-521, TCN-521, TCR-521) и описать и исследовать молекулярные механизмы митохондриальных дисфункций, в частности, связанных с гаплогруппами мтДНК [1].

Материалы и методы. Секвенирование митохондриальных геномов выполнено при помощи полногеномного NGS-секвенатора по методу Illumina. Данные обработаны при помощи стандартного биоинформатического ПО (bwa, samtools и bcftools) и выровнены на Кембриджскую эталонную последовательность (CRS). Анализ гаплогрупп проводился при помощи сервера HaploGrep 3.

Результаты и обсуждение. Обнаружено 60 уникальных митохондриальных полиморфизмов, не встречающихся в родительской линии. Из них 58 являются маркерами митохондриальных гаплогрупп. 37 мутаций находятся в генах OXPHOS, 12 в некодирующем регуляторном участке, 7 – в митохондриальных рРНК и 4 – в тРНК. Большинство изменений затрагивает субъединицы комплекса I, что усиливает генерацию АФК и может способствовать митохондриальной дисфункции [2]. 37 мутаций идентифицируются как патогенные в ClinVar, включая как несинонимичные, так и синонимичные замены. Наиболее высокое содержание полиморфизмов, а также отношение патогенных и несинонимичных замен к общему числу мутаций наблюдается в линиях TC-HSMAM3 и TC-520, которые также демонстрируют дефект митофагии. Эти линии относятся к гаплогруппам T2b и K2, в отличие от остальных, принадлежащих к субкладам H. Линии TC-HSMAM1 и TC-LSM2 также имеют дефект митофагии, но их митохондриальные геномы близки к нормальным линиям.

Заключение. 2 линии с дефектной митофагией содержат повышенное количество несинонимичных и патогенных митохондриальных мутаций и не относятся к гаплотипу H. Это указывает на возможное влияние гаплогруппы как геномного окружения на состояние митохондриального генома и эффективность удаления поврежденных митохондрий, что может повышать риск развития митохондриальной патологии.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 26-14-00327.

Источники и литература

- 1) Schaefer P.M., Scherer A. L., Lvova M., Huang J., Rathi K., Janssen K., Butic A., Yardeni T., Morrow R., Lott M., Murdock D., Song A., Keller K., Garcia B.A., Francomano C.A., Wallace D.C. Combination of common mtDNA variants results in mitochondrial dysfunction and a connective tissue dysregulation // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2022. e2212417119.

- 2) Somasundaram I., Jain S.M., Blot-Chabaud M., Pathak S., Banerjee A., Rawat S., Sharma N.R., Duttaroy A.K. Mitochondrial dysfunction and its association with age-related disorders // *Frontiers in Physiology*. 2024. 1384966.