

Original article

УДК 575.13

doi: 10.17223/19988591/69/7

## Современные представления об изменчивости митохондриального генома человека и ее роли в формировании фенотипа

Мария Владимировна Голубенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Россия  
<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7692-9954>, [maria.golubenko@medgenetics.ru](mailto:maria.golubenko@medgenetics.ru)

**Аннотация.** Митохондриальная ДНК является небольшой, но важной и особенной частью генома. Исследования изменчивости мтДНК человека являются актуальными в различных аспектах. Цель исследования – обозначение основных современных направлений изучения митохондриальной ДНК человека, ее изменчивости и ее роли в формировании фенотипа. Современные работы по этой тематике направлены на анализ полной последовательности митохондриальной ДНК, а в последнее время большое значение приобретают исследования «древней» ДНК. Наследственный полиморфизм митохондриальной ДНК может иметь функциональное значение и вносить вклад в адаптацию к условиям жизненной среды, а также в предрасположенность к многофакторным заболеваниям. Изучение вклада полиморфизма митохондриальной ДНК в формирование фенотипа как в норме, так и при патологии сталкивается с проблемами оценки сочетанного эффекта нескольких вариантов. Роль полиморфизма мтДНК в предрасположенности к заболеваниям можно рассматривать в рамках гипотезы «экономных» генотипов. Таким образом, изучение полиморфизма митохондриальной ДНК в популяциях человека и при различных заболеваниях имеет как теоретическое, так и прикладное значение.

**Ключевые слова:** митохондриальная ДНК, *Homo sapiens*, популяционная генетика, полиморфизм, многофакторные заболевания

**Источник финансирования:** работа выполнена при поддержке гранта РФ №24-24-00527.

**Благодарности:** автор искренне благодарен своим университетским учителям, преподавателям кафедры цитологии и генетики Томского государственного университета: Алле Анатольевне Козловой, Ларисе Ивановне Потехиной, Светлане Игоревне Цитленок, Светлане Васильевне Пулькиной, Юрию Михайловичу Новикову.

**Для цитирования:** Голубенко М.В. Современные представления об изменчивости митохондриального генома человека и ее роли в формировании фенотипа // Вестник Томского государственного университета. Биология. 2025. № 69. С. 58–67. doi: 10.17223/19988591/69/7

Original article

doi: 10.17223/19988591/69/7

## **Modern concepts of the human mitochondrial genome variability and its role in the shaping of phenotype**

**Maria V. Golubenko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science, Tomsk, Russian Federation*

<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7692-9954>, [maria.golubenko@medgenetics.ru](mailto:maria.golubenko@medgenetics.ru)

**Summary.** Mitochondrial DNA (mtDNA) is a separate part of the genome which is localized in the mitochondria. It encodes 13 subunits of the respiratory chain complexes, as well as ribosomal and transfer RNAs. mtDNA is present in the cell in a large number of copies, its replication is relatively independent of the nuclear genome, it is inherited only through the maternal line, and has high mutation rate. The human mitochondrial genome has a high level of variability in various aspects, including hereditary polymorphism, which may have functional significance. High geographic and ethnic differentiation is characteristic of mtDNA polymorphism in human populations. In addition, mtDNA is characterized by different types of variability, such as the number of copies per cell and different levels of heteroplasmy of pathogenic variants. The purpose of this review is to outline the main trends in human mtDNA studies, its variability and its role in the shaping of phenotypes. Recently, mtDNA studies in populations have shifted to studying the complete mtDNA sequence, and studies of ancient DNA obtained from archaeological excavations are becoming increasingly important. Modern reproductive technologies and genome editing methods are being introduced in the field of mitochondrial diseases. Subunits of respiratory chain proteins encoded by mtDNA are more polymorphic in terms of amino acid sequence compared to subunits encoded by nuclear genes. Modern studies of associations of mtDNA polymorphism with phenotype are aimed at studying the effect of population genetic polymorphism on mitochondrial function, adaptation to environmental conditions, and studying the interaction of the effects of individual variants in one haplotype (epistasis). The study of the contribution of mtDNA polymorphism to the formation of a phenotype, both in health and pathology, faces the problems of assessing the combined effect of several variants. Recent studies have shown that the "genetic background" should be taken into account when assessing the pathogenicity/benignity of a genetic variant in mtDNA. For example, mtDNA belonging to haplogroup J is an unfavorable factor that enhances the effect of mtDNA mutations leading to the development of Leber's hereditary ophthalmopathy. The role of mtDNA polymorphism in predisposition to diseases can be considered within the framework of "thrifty" genotypes. This hypothesis assumes that the human genome is evolutionarily adapted to a traditional lifestyle, and modern changes in the level of human well-being and increased life expectancy lead to a change in the selection pressure, and evolutionarily formed genotypes lose their adaptiveness. In particular, this hypothesis is supported by the fact that mtDNA haplogroup H is associated with an increased risk of cardiovascular diseases, although it is the most common in human populations of European origin.

*The article contains 26 References.*

**Keywords:** Mitochondrial DNA, *Homo sapiens*, population genetics, polymorphism, common diseases

**Fundings:** This work was partially supported by Russian Science Foundation (Grant No 24-24-00527).

**Acknowledgments:** The author is sincerely grateful to her university teachers, lecturers of the Department of Cytology and Genetics of Tomsk State University: Alla Anatol'yevna Kozlova, Larisa Ivanovna Potekhina, Svetlana Igorevna Tsitlenok, Svetlana Vasilyevna Pulkina, Yuri Mikhailovich Novikov.

**For citation:** Golubenko MV. Modern concepts of the human mitochondrial genome variability and its role in the shaping of phenotype. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya = Tomsk State University Journal of Biology*. 2025;69:58-67. doi: 10.17223/19988591/69/7

## Введение

Митохондриальная ДНК (мтДНК) является особенной частью генома эукариотической клетки. Согласно современным представлениям, митохондриальная ДНК происходит от генома эндосимбионта – альфа-протеобактерии, ставшей предком митохондрий приблизительно 2 миллиарда лет назад [1]. В процессе эволюции подавляющее большинство генов эндосимбионта было перенесено в ядро, но до сих пор большинство митохондрий содержат ДНК, кодирующую транспортные и рибосомные РНК, а также некоторые субъединицы комплексов дыхательной цепи митохондрий. В частности, таких субъединиц тринадцать, генов рибосомных РНК – два, а генов транспортных РНК – двадцать два [1–2]. Митохондриальная ДНК человека стала одним из первых секвенированных геномов (1981); в настоящее время скорректированная версия этой последовательности [2] используется в качестве референса в полной последовательности генома человека.

Необычность мтДНК, обусловленная ее происхождением и локализацией, с одной стороны, и ключевое значение этой небольшой части генома, кодирующей жизненно важные белки, с другой стороны, обуславливают актуальность исследований митохондриального генома. Целью данного обзора является обозначение основных современных направлений изучения мтДНК человека, ее изменчивости и роли в формировании фенотипа.

## Аспекты изменчивости митохондриального генома

Особенности мтДНК по сравнению с ядерными генами заключаются прежде всего в том, что она присутствует в клетке в большом числе копий, реплицируется относительно независимо от ядерного генома, наследуется только по материнской линии, характеризуется высокой скоростью мутаций и, соответственно, высоким уровнем популяционного полиморфизма. Синтез белков, кодируемых мтДНК, происходит в митохондриях с использованием кодируемых мтДНК транспортных и рибосомных РНК, однако все ферменты, участвующие в транскрипции, трансляции, репликации и в других процессах, обеспечивающих функционирование митохондриального генома и митохондрии в целом, кодируются ядром, синтезируются в цитоплазме и затем импортируются в митохондрии. Первоначально считалось, что высокая скорость мутаций (в том числе соматических) в мтДНК обусловлена «близостью» белковых комплексов дыхательной цепи, которая яв-

ляется основным источником свободных радикалов, в совокупности с отсутствием эффективных систем репарации ДНК, однако позже выяснилось, что в митохондриях присутствуют и функционируют почти все известные системы репарации ДНК [3].

Соответственно, наряду с «обычными» типами изменчивости, такими как однонуклеотидный и инсерционно-делеционный полиморфизм, важное значение имеет количество копий мтДНК в клетке, а также уровень гетероплазмии – доля молекул мтДНК, несущих какой-либо вариант (например, вызывающий заболевание), в общем пуле мтДНК. Оба показателя обладают внутриорганизменной вариабельностью в зависимости от клеток, органов и тканей, а также изменяются на протяжении жизни [4].

### **Полиморфизм мтДНК и популяционная генетика**

Вскоре после определения последовательности мтДНК человека было показано, что население различных континентов характеризуется разными генотипами (митотипами), которые в то время определяли с помощью анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). В результате изучения такого полиморфизма в различных популяциях было выявлено значительное число митотипов, определяемых отдельными сайтами рестрикции, установлены «родственные» отношения между ними, и это позволило построить подробное родословное древо последовательностей мтДНК человека, указывающее на африканское происхождение вида *H. sapiens*. Отдельные ветви этого древа принято называть гаплогруппами. Распространение большинства гаплогрупп мтДНК географически дифференцировано и соотносится с путями расселения *Homo sapiens* по планете, а также с демографической историей популяций [5].

Исследования полиморфизма мтДНК внесли и продолжают вносить большой вклад в изучение популяционной истории человеческого вида. По мере развития технологий секвенирования методы генотипирования в этих исследованиях перешли от ПДРФ к секвенированию гипервариабельных участков D-петли, а затем и к секвенированию полной последовательности мтДНК. В последнее время большой вклад в прояснение истории человечества вносят работы по исследованию мтДНК древних людей, живших от 500 до 50 000 лет назад [6–7]. Следует отметить, что огромный массив данных, накопленный в результате популяционно-генетических исследований, находит свое практическое применение в области криминалистики [8].

### **Митохондриальный геном и наследственные заболевания**

Мутации мтДНК с патогенным эффектом, в том числе точковые замены и протяженные делеции, вызывают развитие митохондриальных заболеваний, характеризующихся широким спектром симптомов, который зависит от уровня гетероплазмии патогенного варианта в тканях и органах пациента. Особой проблемой в этом случае является медико-генетическое консульти-

рование при планировании беременности для пациенток с митохондриальными синдромами, так как нельзя предсказать уровень гетероплазмы у ребенка, исходя из значения этого показателя у матери: в процессе образования и развития яйцеклеток популяция митохондрий проходит «бутылочное горлышко», и уровень гетероплазмы у детей может сильно варьировать вследствие генетического дрейфа. С другой стороны, современные репродуктивные технологии позволяют использовать «донорские митохондрии» для рождения ребенка без патогенного варианта мтДНК [9]. Кроме того, в последнее время развиваются методы редактирования генома митохондрий [10].

### Полиморфизм мтДНК и многофакторные фенотипы

Полиморфизм мтДНК в популяциях – это не только «молчащие» нуклеотидные замены, но и замены аминокислот в белках. При этом некоторые аминокислотные замены в белках, кодируемых мтДНК, характеризуются довольно высокой популяционной частотой. Например, база данных результатов экзомного и геномного секвенирования GnomAD [11] содержит данные о 15 заменах аминокислот с частотой более 1% в гене *MT-ND5* (кодирует белок длиной 603 аминокислоты), и еще 48 миссенс-замен в этом гене зарегистрированы с частотой более 0,1%. В то же время в ядерном гене *NDUFS1*, кодирующем субъединицу того же комплекса I сопоставимой длины (741 аминокислота), известен только один аминокислотный полиморфизм с частотой 0,4%, остальные замены аминокислот имеют частоту менее 0,1%. Кроме того, каждый гаплотип мтДНК обычно имеет одновременно несколько аминокислотных замен по сравнению с референсной последовательностью. Современные исследования ассоциаций полиморфизма мтДНК с фенотипом ставят своей целью ответ на вопрос: как влияет популяционный полиморфизм на функцию митохондрий, и имеет ли место взаимодействие эффектов отдельных вариантов в одном гаплотипе – так называемый эпистаз – в современном, более широком понимании этого термина [12].

Функциональная значимость полиморфизма мтДНК показана на примере цибридов – это клетки, в которых ядро и митохондрии происходят от разных клеточных линий. Эксперименты по изучению клеточного дыхания в таких культурах клеток показали, что различные гаплогруппы мтДНК характеризуются разным уровнем потребления кислорода, продукции активных форм кислорода, продукции АТФ, а также могут различаться по реакции на различные стимулы [13–14]. Эти данные поднимают вопрос о роли естественного отбора в формировании картины полиморфизма мтДНК в популяциях. Иными словами, может ли полиморфизм мтДНК способствовать адаптации к условиям среды или влиять на предрасположенность к заболеваниям?

Адаптация к холоду и к пониженному содержанию кислорода в воздухе может быть связана с изменением метаболического состояния и функции митохондрий. Результаты некоторых исследований указывают на то, что гаплогруппы мтДНК, распространенные в северных регионах или в высокогорных популяциях, характеризуются определенными вариантами, которые могут способствовать адаптации к этим условиям, так как влияют на сопряженность/

разобшение электронтранспортной цепи [15–16]. Однако в таких исследованиях сложно отличить эффект отбора от эффекта дрейфа, так как популяции, долго существующие в экстремальных условиях, обычно немногочисленны. Таким образом, вопрос о роли полиморфизма мтДНК в адаптации человека к различным климатическим условиям пока остается открытым.

Ассоциативные исследования полиморфизма мтДНК как фактора, влияющего на предрасположенность к различным заболеваниям, а также на старение, довольно многочисленны, однако их результаты иногда противоречат друг другу. Причиной таких противоречий может быть дополнительный (эпистатический) эффект различных нуклеотидных замен в субгаплогруппах мтДНК, распространенных в разных популяциях. Работы последних лет показывают, что «генетический фон» нужно учитывать при оценке патогенности/доброкачественности генетического варианта в мтДНК. Самым известным примером являются мутации мтДНК, приводящие к развитию наследственной офтальмопатии Лебера: неблагоприятным фактором, усиливающим эффект этих мутаций, является принадлежность мтДНК к гаплогруппе J [17]. Эффект полиморфизма ядерных генов также может взаимодействовать с вариантами мтДНК. Кроме того, данные об индивидуальных полных последовательностях мтДНК позволяют анализировать вклад редких и так называемых «приватных» генетических вариантов в развитие заболеваний и отдельных фенотипов [18].

Вклад полиморфизма мтДНК в предрасположенность к заболеваниям рассматривают также в рамках эволюционной медицины. Сегодня для большинства людей доступна в избытке пища, богатая углеводами/калориями, и одновременно с этим снижается физическая активность людей. В то же время человеческий геном является эволюционно адаптированным к недостатку питания и к постоянным физическим нагрузкам. В связи с этим выдвинута гипотеза об «экономных» генотипах, которые имели селективное преимущество на протяжении всей истории вида *Homo sapiens*, но в сегодняшних условиях проявляют неблагоприятный эффект [19]. Кроме того, с развитием медицины растет продолжительность жизни, и вместе с ней заболеваемость болезнями, связанными со старением, а большую роль в процессе старения играет окислительный стресс, который непосредственно связан с функцией митохондрий. Поскольку митохондрии являются центральным звеном углеводного и энергетического обмена, а также непосредственно связаны с окислительным стрессом, данная гипотеза в полной мере может быть применена и для изучения полиморфизма мтДНК. В пользу этой гипотезы говорит тот факт, что наиболее частая у европейцев гаплогруппа H ассоциирована с некоторыми сердечно-сосудистыми заболеваниями и эндофенотипами в различных популяциях [20–26].

### **Заключение**

Митохондриальная ДНК является небольшой, но важной и особенной частью генома. Исследования изменчивости мтДНК человека являются актуальными в различных аспектах – в частности, изучение её полиморфизма в популяциях имеет как теоретическое, так и прикладное значение.

**Список источников**

1. Панов А.В., Голубенко М.В., Даренская М.А., Колесников С.И. Происхождение митохондрий и их роль в эволюции жизни и здоровья человека // *Acta Biomedica Scientifica*. 2020. Т. 5, № 5. С. 12–25. doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.2
2. Andrews R.M., Kubacka I., Chinnery P.F., Lightowlers R.N., Turnbull D.M., Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA // *Nat Genet*. 1999. Vol. 23, № 2. 147. doi: 10.1038/13779.
3. Wallace D.C., Chalkia D. Mitochondrial DNA genetics and the heteroplasmy conundrum in evolution and disease // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013. Vol. 5, № 11. a021220. doi: 10.1101/cshperspect.a021220
4. Зиновкина Л.А. Механизмы репарации митохондриальной ДНК млекопитающих // *Биохимия*. 2018. Т. 83, № 2. С. 349–367. doi: 10.1134/S0006297918030045
5. Wallace D.C. Mitochondrial DNA variation in human radiation and disease // *Cell*. 2015. Vol. 163, № 1. PP. 33–38. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.067
6. Малярчук Б.А. Истоки митохондриального генофонда русских по результатам анализа современных и палеогеномных данных // *Вавилонский журнал генетики и селекции*. 2019. Т. 23, № 5. С. 588–593. doi: 10.18699/VJ19.529
7. Mylopotamitaki D., Weiss M., Fewlass H., Zavala E.I., Rougier H., Sümer A.P., Hajdinjak M., Smith G.M., Ruebens K., Sinet-Mathiot V., Pederzani S., Essel E., Harking F.S., Xia H., Hansen J., Kirchner A., Lauer T., Stahlschmidt M., Hein M., Talamo S., Wacker L., Meller H., Dietl H., Orschiedt J., Olsen J.V., Zeberg H., Prüfer K., Krause J., Meyer M., Welker F., McPherron S.P., Schülter T., Hublin J.J. Homo sapiens reached the higher latitudes of Europe by 45,000 years ago // *Nature*. 2024. Vol. 626, № 7998. PP. 341–346. doi: 10.1038/s41586-023-06923-7
8. Avila E., Graebin P., Chemale G., Freitas J., Kahmann A., Alho C.S. Full mtDNA genome sequencing of Brazilian admixed populations: A forensic-focused evaluation of a MPS application as an alternative to Sanger sequencing methods // *Forensic Sci Int Genet*. 2019. Vol. 42. PP. 154–164. doi: 10.1016/j.fsigen.2019.07.004
9. Farnezi H.C.M., Goulart A.C.X., Santos A.D., Ramos M.G., Penna M.L.F. Three-parent babies: Mitochondrial replacement therapies // *JBRA Assist Reprod*. 2020. Vol. 24, № 2. PP. 89–196. doi: h10.5935/1518-0557.20190086
10. Патрушев М.В., Каменский П.А., Мазунин И.О. Мутации митохондриальной ДНК и методы их коррекции // *Биохимия*. 2014 Т. 79, № 11. С. 1417–1428. doi: 10.1134/S0006297914110029
11. Chen S., Francioli L.C., Goodrich J.K., Collins R.L., Kanai M., Wang Q., Alföldi J., Watts N.A., Vittal C., Gauthier L.D., Poterba T., Wilson M.W., Tarasova Y., Phu W., Grant R., Yohannes M.T., Koenig Z., Farjoun Y., Banks E., Donnelly S., Gabriel S., Gupta N., Ferriera S., Tolonen C., Novod S., Bergelson L., Roazen D., Ruano-Rubio V., Covarrubias M., Llanwarne C., Petrillo N., Wade G., Jeandet T., Munshi R., Tibbetts K., Genome Aggregation Database (gnomAD) Consortium, O'Donnell-Luria A., Solomonson M., Seed C., Martin A.R., Talkowski M.E., Rehm H.L., Daly M.J., Tiao G., Neale B.M., MacArthur D.G., Karczewski K.J. A genomic mutational constraint map using variation in 76,156 human genomes // *Nature*. 2024. Vol. 625. PP. 92–100. doi: 10.1038/s41586-023-06045-0
12. Lehner B. Molecular mechanisms of epistasis within and between genes // *Trends Genet*. 2011. Vol. 27, № 8. PP. 323–331. doi: 10.1016/j.tig.2011.05.007
13. Lin T.K., Lin H.Y., Chen S.D., Chuang Y.C., Chuang J.H., Wang P.W., Huang S.T., Tiao M.M., Chen J.B., Liou C.W. The creation of cybrids harboring mitochondrial haplogroups in the Taiwanese population of ethnic Chinese background: an extensive in vitro tool for the study of mitochondrial genomic variations // *Oxid Med Cell Longev*. 2012. Vol. 2012. 824275. doi: 10.1155/2012/824275
14. Atilano S.R., Abedi S., Ianopol N.V., Singh M.K., Norman J.L., Malik D., Falatoonzadeh P., Chwa M., Nesburn A.B., Kuppermann B.D., Kenney M.C. Differential Epigenetic

- Status and Responses to Stressors between Retinal Cybrids Cells with African versus European Mitochondrial DNA: Insights into Disease Susceptibilities // *Cells*. 2022. Vol. 11, № 17. 2655. doi: 10.3390/cells11172655
15. Мальярчук Б.А. Сигналы адаптивной эволюции митохондриальных генов у европейцев // *Биохимия*. 2011. Т. 76, № 6. С. 858–863. doi: 10.1134/S0006297911060113
  16. Li Q., Lin K., Sun H., Liu S., Huang K., Huang X., Chu J., Yang Z. Mitochondrial haplogroup M9a1a1c1b is associated with hypoxic adaptation in the Tibetans // *J. Hum Genet*. 2016. Vol. 61, № 12. PP. 1021–1026. doi: 10.1038/jhg.2016.95
  17. Wei W., Gomez-Duran A., Hudson G., Chinnery P.F. Background sequence characteristics influence the occurrence and severity of disease-causing mtDNA mutations // *PLoS Genet*. 2017. Vol. 13, № 12. e1007126. doi: 10.1371/journal.pgen.1007126
  18. Афанасьев С.А., Корепанов В.А., Бабушкина Н.П., Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Голубенко М.В., Гарганеева А.А., Атабеков Т.А. Функциональная состоятельность митохондрий и полиморфизм митохондриального генома как факторы, влияющие на аритмогенез при хронической ишемической болезни сердца // *Вестник аритмологии*. 2024. Т. 31, № 1. С. 71–76. doi: 10.35336/VA-1294
  19. Пузырев В.П., Кучер А.Н. Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека // *Генетика*. 2011. Т. 47, № 12. С. 1573–1585.
  20. Голубенко М.В., Салахов Р.Р., Макеева О.А., Гончарова И.А., Кашгалап В.В., Барбараш О.Л., Пузырев В.П. Ассоциации полиморфизма митохондриальной ДНК с инфарктом миокарда и прогностически значимыми признаками атеросклероза // *Молекулярная биология*. 2015. Т. 49, № 6. С. 968–976. doi: 10.7868/S0026898415050080
  21. Голубенко М.В., Шумакова Т.В., Макеева О.А., Тарасенко Н.В., Салахов Р.Р., Шипулин В.М., Назаренко М.С. Полиморфизм митохондриальной ДНК и ишемия миокарда: ассоциация гаплогруппы H // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021. Т. 36, № 4. С. 70–77. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-70-77
  22. Fernández-Caggiano M., Barallobre-Barreiro J., Rego-Pérez I., Crespo-Leiro M.G., Paniagua M.J., Grillé Z., Blanco F.J., Doménech N. Mitochondrial haplogroups H and J: risk and protective factors for ischemic cardiomyopathy // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, № 8. e44128. doi: 10.1371/journal.pone.0044128
  23. Fernández-Caggiano M., Barallobre-Barreiro J., Rego-Pérez I., Crespo-Leiro M.G., Paniagua M.J., Grillé Z., Blanco F.J., Doménech N. Mitochondrial DNA haplogroup H as a risk factor for idiopathic dilated cardiomyopathy in Spanish population // *Mitochondrion*. 2013. Vol. 13, № 4. PP. 263–268. doi: 10.1016/j.mito.2013.03.005
  24. Hagen C.M., Ait F.H., Hedley P.L., Jensen M.K., Havndrup O., Kanters J.K., Moolman-Smook J.C., Larsen S.O., Bundgaard H., Christiansen M. Mitochondrial haplogroups modify the risk of developing hypertrophic cardiomyopathy in a Danish population // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 8. e71904. doi: 10.1371/journal.pone.0071904
  25. Kytövuori L., Junttila J., Huikuri H., Keinänen-Kiukaanniemi S., Majamaa K., Martikainen M.H. Mitochondrial DNA variation in sudden cardiac death: a population-based study // *Int J Legal Med*. 2020. Vol. 134, № 1. PP. 39–44. doi: 10.1007/s00414-019-02091-4
  26. Roselló-Díez E., Hove-Madsen L., Pérez-Grijalba V., Muñoz-Guijosa C., Artigas V., Maria Padró J., Domínguez-Garrido E. Mitochondrial genetic effect on atrial fibrillation: A case-control study // *Mitochondrion*. 2021. Vol. 56. PP. 15–24. doi: 10.1016/j.mito.2020.11.007

## References

1. Panov AV, Golubenko MV, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. The Origin of Mitochondria and their Role in the Evolution of Life and Human Health. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(5):12-25. doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.2 In Russian, English summary
2. Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, Lightowlers RN, Turnbull DM, Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet*. 1999;23(2):147. doi: 10.1038/13779
3. Zinovkina LA. Mechanisms of Mitochondrial DNA Repair in Mammals. *Biochemistry (Mosc)*. 2018;83(3):233-249. doi: 10.1134/S0006297918030045

4. Wallace DC, Chalkia D. Mitochondrial DNA genetics and the heteroplasmy conundrum in evolution and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(11):a021220. doi: 10.1101/cshperspect.a021220
5. Wallace DC. Mitochondrial DNA variation in human radiation and disease. *Cell.* 2015;163(1):33-38. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.067
6. Malyarchuk BA. Sources of the mitochondrial gene pool of Russians by the results of analysis of modern and paleogenomic data. *Vavilovskij žurnal genetiki i selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2019; 23(5):588-593. doi: 10.18699/VJ19.529
7. Mylöpötamitaki D, Weiss M, Fewlass H, Zavala EI, Rougier H, Sümer AP, Hajdinjak M, Smith GM, Ruebens K, Sinet-Mathiot V, Pederzani S, Essel E, Harking FS, Xia H, Hansen J, Kirchner A, Lauer T, Stahlschmidt M, Hein M, Talamo S, Wacker L, Meller H, Dietl H, Orschiedt J, Olsen JV, Zeberg H, Prüfer K, Krause J, Meyer M, Welker F, McPherron SP, Schüler T, Hublin JJ. Homo sapiens reached the higher latitudes of Europe by 45,000 years ago. *Nature.* 2024;626(7998):341-346. doi: 10.1038/s41586-023-06923-7
8. Avila E, Graebin P, Chemale G, Freitas J, Kahmann A, Alho CS. Full mtDNA genome sequencing of Brazilian admixed populations: A forensic-focused evaluation of a MPS application as an alternative to Sanger sequencing methods. *Forensic Sci Int Genet.* 2019;42:154-164. doi: 10.1016/j.fsigen.2019.07.004
9. Farnezi HCM, Goulart ACX, Santos AD, Ramos MG, Penna MLF. Three-parent babies: Mitochondrial replacement therapies. *JBRA Assist Reprod.* 2020 May 1;24(2):189-196. doi: 10.5935/1518-0557.20190086
10. Patrushev MV, Kamenski PA, Mazunin IO. Mutations in mitochondrial DNA and approaches for their correction. *Biochemistry (Mosc).* 2014;79(11):1151-1160. doi: 10.1134/S0006297914110029
11. Chen S, Francioli LC, Goodrich JK, Collins RL, Kanai M, Wang Q, Alföldi J, Watts NA, Vittal C, Gauthier LD, Pöterba T, Wilson MW, Tarasova Y, Phu W, Grant R, Yohannes MT, Koenig Z, Farjoun Y, Banks E, Donnelly S, Gabriel S, Gupta N, Ferreira S, Tolonen C, Novod S, Bergelson L, Roazen D, Ruano-Rubio V, Covarrubias M, Llanwarne C, Petrillo N, Wade G, Jeandet T, Munshi R, Tibbetts K, Genome Aggregation Database (gnomAD) Consortium, O'Donnell-Luria A, Solomonson M, Seed C, Martin AR, Talkowski ME, Rehm HL, Daly MJ, Tiao G, Neale BM, MacArthur DG, Karczewski, KJ A genomic mutational constraint map using variation in 76,156 human genomes *Nature.* 2024;625:92-100. doi: 10.1038/s41586-023-06045-0
12. Lehner B. Molecular mechanisms of epistasis within and between genes. *Trends Genet.* 2011;27(8):323-331. doi: 10.1016/j.tig.2011.05.007
13. Lin TK, Lin HY, Chen SD, Chuang YC, Chuang JH, Wang PW, Huang ST, Tiao MM, Chen JB, Liou CW. The creation of cybrids harboring mitochondrial haplogroups in the Taiwanese population of ethnic Chinese background: an extensive in vitro tool for the study of mitochondrial genomic variations. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:824275. doi: 10.1155/2012/824275
14. Atilano SR, Abedi S, Ianopol NV, Singh MK, Norman JL, Malik D, Falatoonzadeh P, Chwa M, Nesburn AB, Kuppermann BD, Kenney MC. Differential Epigenetic Status and Responses to Stressors between Retinal Cybrids Cells with African versus European Mitochondrial DNA: Insights into Disease Susceptibilities. *Cells.* 2022;11(17):2655. doi: 10.3390/cells11172655
15. Malyarchuk BA. Adaptive evolution signals in mitochondrial genes of Europeans. *Biochemistry (Mosc).* 2011;76(6):702-706. doi: 10.1134/S0006297911060113
16. Li Q, Lin K, Sun H, Liu S, Huang K, Huang X, Chu J, Yang Z. Mitochondrial haplogroup M9a1a1c1b is associated with hypoxic adaptation in the Tibetans. *J Hum Genet.* 2016;61(12):1021-1026. doi: 10.1038/jhg.2016.95
17. Wei W, Gomez-Duran A, Hudson G, Chinnery PF. Background sequence characteristics influence the occurrence and severity of disease-causing mtDNA mutations. *PLoS Genet.* 2017;13(12):e1007126. doi: 10.1371/journal.pgen.1007126
18. Afanasiev SA, Korepanov VA, Babushkina NP, Rebrova TYu, Muslimova EF, Golubenko MV, Garganeeva AA, Atabekov TA. Functional ability of mitochondria and mitochondrial

- genome polymorphism as factors affecting arrhythmogenesis in chronic coronary artery disease. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(1):71-76. doi: 10.35336/VA-1294
19. Puzyrev VP, Kucher AN. Evolutionary ontogenetic aspects of pathogenetics of chronic human diseases. *Genetika = Russian Journal of Genetics*. 2011;47(12):1395-1405. doi: 10.1134/S102279541112012X
  20. Golubenko MV, Puzyrev VP, Salakhov RR, Makeeva OA, Goncharova IA, Kashtalap VV, Barbarash OL. Association of mitochondrial DNA polymorphism with myocardial infarction and prognostic signs for atherosclerosis. *Molekuliarnaiia Biologiia = Molecular Biology (Mosk)*. 2015;49(6):867-874. doi: 10.1134/S0026893315050088
  21. Golubenko MV, Shumakova TV, Makeeva OA, Tarasenko NV, Salakhov RR, Shipulin VM, Nazarenko MS. Mitochondrial DNA polymorphism and myocardial ischemia: Association of haplogroup H with heart failure. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(4):70-77. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-70-77
  22. Fernández-Caggiano M, Barallobre-Barreiro J, Rego-Pérez I, Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, Grillé Z, Blanco FJ, Doménech N. Mitochondrial haplogroups H and J: risk and protective factors for ischemic cardiomyopathy. *PLoS One*. 2012;7(8):e44128. doi: 10.1371/journal.pone.0044128
  23. Fernández-Caggiano M, Barallobre-Barreiro J, Rego-Pérez I, Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, Grillé Z, Blanco FJ, Doménech N. Mitochondrial DNA haplogroup H as a risk factor for idiopathic dilated cardiomyopathy in Spanish population. *Mitochondrion*. 2013 Jul;13(4):263-8. doi: 10.1016/j.mito.2013.03.005
  24. Hagen CM, Aidt FH, Hedley PL, Jensen MK, Havndrup O, Kanters JK, Moolman-Smook JC, Larsen SO, Bundgaard H, Christiansen M. Mitochondrial haplogroups modify the risk of developing hypertrophic cardiomyopathy in a Danish population. *PLoS One*. 2013;8(8):e71904. doi: 10.1371/journal.pone.0071904
  25. Kytövuori L, Junttila J, Huikuri H, Keinänen-Kiukaanniemi S, Majamaa K, Martikainen MH. Mitochondrial DNA variation in sudden cardiac death: a population-based study. *Int J Legal Med*. 2020;134(1):39-44. doi: 10.1007/s00414-019-02091-4
  26. Roselló-Díez E, Hove-Madsen L, Pérez-Grijalba V, Muñoz-Guijosa C, Artigas V, María Padró J, Domínguez-Garrido E. Mitochondrial genetic effect on atrial fibrillation: A case-control study. *Mitochondrion*. 2021;56:15-24. doi: 10.1016/j.mito.2020.11.007

**Информация об авторе:**

**Голубенко Мария Владимировна**, канд. биол. наук, с.н.с. лаборатории популяционной генетики научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томск, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7692-9954>

E-mail: [maria.golubenko@medgenetics.ru](mailto:maria.golubenko@medgenetics.ru)

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

**Information about the author:**

**Maria V. Golubenko**, Cand. Sci. (Biol.), Senior researcher, Population genetics laboratory, Research Institute of Medical Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences” (Tomsk, Russian Federation).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7692-9954>

E-mail: [maria.golubenko@medgenetics.ru](mailto:maria.golubenko@medgenetics.ru)

**The Author declares no conflict of interest.**

*Статья поступила в редакцию 05.08.2024;  
одобрена после рецензирования 22.10.2024; принята к публикации 03.03.2025.*

*The article was submitted 05.08.2024;  
approved after reviewing 22.10.2024; accepted for publication 03.03.2025.*