ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ
DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.5.2

Происхождение митохондрий и их роль в эволюции жизни и здоровья человека

Панов А.В. [1], Голубенко М.В. [2], Даренская М.А. [1], Колесников С.И. [1]

[1] ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия); [2] Научно-исследовательский институт медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Панов Александр Васильевич, e-mail: alexander.panov55@gmail.com

Резюме

Изучение многих медико-биологических проблем характеризуется явной недооценкой фундаментальной роли митохондрий в эволюции практически всех эукариотических организмов на планете, включая грибы, растения и животный мир. Тем более важно учитывать фундаментальные и разносторонние функции митохондрий при изучении физиологии и патологии человека, механизмов старения. В данной лекции мы коротко рассматриваем происхождение митохондрий, их роль в возникновении растений, которые появились на планете на 1–1,5 миллиарда лет позднее эукариот с митохондриями, и послужили пищевой основой для бурной эволюции всех видов животного мира. В ходе превращения протобактерии в митохондрию примерно 1000–1500 генов было передано в ядро эукариот, а оставшиеся в мтДНК 37 генов присутствуют практически у всех видов животных. Появление митохондрий у эукариот привело к повышению продукции активных форм кислорода и ускорению мутаций мтДНК. Предполагается, что появление полового размножения в ходе эволюции явилось способом защиты от накопления вредных мутаций в популяции. При этом у всех видов животных мтДНК наследуется только по материнской линии. У человека материнская наследуемость мтДНК привела к более частому проявлению, особенно в малых, или инбредных популяциях, ряда болезней по мужской линии, мужскому бесплодию, а также ускоренному старению и более короткой продолжительности жизни, в сравнении с женщинами. Эти негативные следствия наследуемости мтДНК по материнской линии привели к появлению термина «материнское проклятие». Недавние исследования показали, что мутации мтДНК не являются причиной старения человека. Кризис митохондриальной радикальной теории старения связан с тем, что долгое время не учитывалась роль протонированной формы супероксидного радикала – пергидроксильного радикала, который активирует перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот в составе фосфолипидов. Это сопровождается образованием разнообразных биологически активных молекул и токсинов. Поэтому старение может не сопровождаться специфической симптоматикой именно из-за постепенного накопления самых разных нарушений и повреждений структуры и функций митохондрий. В конце концов это приводит к развитию явных патологий в первую очередь в тех органах, которые имеют большой диапазон функциональной активности и высокую зависимость от потребления кислорода, а именно в сердце, мозге, скелетных мышцах и в эндотелии сосудов.

Ключевые слова. *митохондрии, старение, эволюция, митохондриальная ДНК, «материнское проклятие», гендерные различия, метаболизм*

Для цитирования: Панов А.В., Голубенко М.В., Даренская М.А., Колесников С.И. Лекция 2. Происхождение митохондрий и их роль в эволюции жизни и здоровья человека. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 12-25. doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.2

The Origin of Mitochondria and their Role in the Evolution of Life and Human Health

Panov A.V. [1], Golubenko M.V. [2], Darenskaya M.A. [1], Kolesnikov S.I. [1]

[1] Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryaseva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation); [2] Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Naberezhnaya Ushaiki str. 10, Tomsk 634050, Russian Federation)

Corresponding author: Alexander V. Panov, e-mail: alexander.panov55@gmail.com

Abstract

In studies of many medical and biological problems, there is a clear underestimation of the fundamental role of mitochondria in the evolution of eukaryotic organisms on the planet, including fungi, plants and fauna. It is important

to take into consideration numerous fundamental functions of mitochondria when studying the human physiology and pathology, aging mechanisms. In this lecture, we briefly discuss the origin of mitochondria and their importance in the emergence of plants, which appeared on the planet 1–1.5 billion years later than eukaryotes with mitochondria, and served as the food basis for the rapid evolution of all species of the animal world. In the course of transformation of protobacteria into mitochondria, approximately 1000–1500 genes were transferred to the nucleus of eukaryotes, and the remaining 37 mitochondrial genes (mtDNA) exist in all types of animals. The presence of mitochondria in eukaryotes led to increased production of reactive oxygen species and accelerated mutations in mtDNA. The spread of sexual reproduction may have been the way of protection against the accumulation of harmful mutations in mtDNA. At the same time, in all animal species mtDNA is inherited only maternally. In humans, the maternal inheritance of mtDNA led to uneven distribution, in small or inbred populations in particular, of a number of diseases with large prevalence in men, as well as male infertility, and in general accelerated aging and shorter lifespan in men, as compared with women. These negative consequences of the maternal inheritance of mtDNA were termed as "mother's curse". Recent studies have shown that mtDNA mutations are not the cause of human aging. The crisis of the mitochondrial free radical theory of aging is largely associated with the neglect of the protonated form of the superoxide radical, the perhydroxyl radical, which activates the peroxidation of polyunsaturated fatty acids in mitochondrial phospholipids. This results in production of various biologically active molecules and toxins. Therefore, initially aging may lack the manifestation of specific symptoms because of gradual accumulation of a wide variety of disorders and damages to the structure and functions of mitochondria and cells that finally lead to the development of diseases. The pathologies appear primarily in those organs that have a wide range of functional activity and a high dependence on oxygen consumption, namely the heart, brain, skeletal muscles and vascular epithelium.

Key words: *mitochondria, aging, evolution, mitochondrial DNA, mother's curse, gender differences, metabolism*

For citation: Panov A.V., Golubenko M.V., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I. Lecture 2. The Origin of Mitochondria and their Role in the Evolution of Life and Human Health. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 12-25. doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.2

ВВЕДЕНИЕ

Изучение молекулярной биологии митохондриальной ДНК (мтДНК) играет огромную роль в понимании эволюции жизни на Земле, включая грибы, растения и другие формы жизни, и, естественно, метаболических процессов в организме животных и человека, его старении и возникновении большинства болезней.

В этой лекции в качестве путеводной нити мы будем во многом опираться на работы известного учёного Дугласа Валласа (Douglas C. Wallace) – одного из создателей митохондриальной медицины и во многом первооткрывателя многих аспектов генетики митохондрий [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Работы Валласа отличаются очень глубоким, даже философским пониманием роли мтДНК не только в медицинском аспекте, но и роли митохондрий в адаптации человека к окружающей среде, и как с помощью изучения мтДНК можно проследить пути миграций древних людей по планете.

Именно этим фундаментальным аспектам мы уделим больше внимания, особенно описанию роли мтДНК в приспосабливаемости, или адаптации (в англоязычной литературе для этого понятия часто используется слово «fitness», которое в данном контексте имеет значение «во всех отношениях соответствовать условиям среды обитания и поддержания здоровья») человека к разным климатическим регионам Земли. Климатические зоны отличаются друг от друга не только температурой и сезонными изменениями климата, но и определяют состав и доступность пищи, определяющей метаболические и даже психологические аспекты адаптации. Например, людоедство, в течение долгого времени распространённое на островах тропической зоны, могло быть вызвано не злобным характером аборигенов, а недостатком белковой пищи.

Такая адаптация может быть обусловлена в том числе и мутациями мтДНК, в результате которых группы генов мтДНК коренного населения разных климатических зон планеты приобрели ряд устойчивых отличий, отражённых в филогении мтДНК человека в виде «гаплогрупп». Мы также обсудим такой фундаментальный вопрос, как и почему протомитохондрии передали свои гены в хромосомы ядра, и почему мтДНК у эукариот и большинства видов животного мира, включая млекопитающих, и даже у растений передаётся потомству по женской линии. Эти вопросы не просто академические, они имеют огромное значение для понимания физиологии человека, возникновения болезней и механизмов старения. К сожалению, в наше время многие исследователи недооценивают фундаментальную роль митохондрий для феномена многоклеточной жизни и эволюции. Обычно считается, что митохондрии, это просто источник аденозинтрифосфат (АТФ), многие добавляют такие функции, как апоптоз и митофагию. Но это далеко не всё. Без митохондрий не было бы вообще никакой эволюции сложной жизни на Земле, включая растительную. Мы ещё не всё знаем о митохондриях, особенно их роли в физиологии человека. Доказано, что митохондрии являются главным источником в организме не только энергии в разных её формах, но и активных форм кислорода (АФК), которые вызывают старение и дисфункции митохондрий. Мутации митохондриальной ДНК приводят к развитию тяжёлых наследственных болезней и болезней старческого возраста [1, 2, 3, 4, 5, 6]. При этом патологии, связанные с дисфункциями митохондрий, имеют значительный половой перекос [3, 4, 5]. И даже само появление полового размножения может быть связано с наличием в клетках митохондрий. Недавно была выдвинута гипотеза, что образование свободных радикалов митохондриями было одной из важных причин возникновения полов [7]. А без секса не было бы любви, и жизнь в любом виде была бы не такой интересной.

В этой и последующих лекциях мы попытаемся ознакомить читателя, хотя бы коротко, с самыми последними событиями, которые произошли и продолжают происходить в митохондриологии. Однако начнём мы «от печки», то есть вкратце рассмотрим происхождение митохондрий. Это необходимо по нескольким причинам. Во-первых, многие белки, исполняющие роль ферментов или мембранных переносчиков, были почти без изменений не только уже у самых первых протобактерий, и в наше время они работают во всех живых организмах, имеющих митохондрии. Во-вторых, многие свойства ми-

тохондрий, такие как чувствительность к антибиотикам, состав фосфолипидов и их образование, напоминают о бактериальном прошлом митохондрий. Это важно помнить, поскольку более чем в 90 % всех публикаций о свойствах культивируемых клеток, авторы использовали и продолжают использовать антибиотики, обычно смесь пенициллина и стрептомицина, которые «убивают» главную дыхательную функцию митохондрий. Поэтому не понятно, что эти авторы изучают. В-третьих, многие свойства, такие, как наследуемость митохондриальной ДНК по женской линии, есть не только у человека и животных, но и у растений. И, наконец, это нужно для того, чтобы понять, как и почему митохондрии играют фундаментальную роль во всех процессах, происходящих в клетке, включая метаболизм, старение и смерть клетки. Ведь митохондрии обмениваются с ядром генетическим материалом, образуя псевдогены [8]; в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК), или цикле Кребса, происходит пересечение основных метаболических путей: катаболизм или анаболизм углеводов, анаплеротическое образование аминокислот и липидов; митохондрии постоянно образуют АФК, что приводит к нарушениям функции самих митохондрий, мутациям мтДНК и нарушениям функциям клеток, и инициируют процесс старения.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ МИТОХОНДРИЙ

Жизнь возникла на нашей планете несколько миллиардов лет назад, хотя есть указания и на то, что она могла быть «занесена» с метеоритами задолго до появления атмосферы с достаточно высоким содержанием кислорода. В пользу этого говорят сравнительно недавние открытия, которые показали, что многие ферменты представляют собой молекулярные машины, структура которых сложна и настолько совершенна, что невозможно удалить ни одного элемента без потери функции. Появилось понятие «несократимая сложность» (irreducible complexity) [9, 10]. Существование таких машин исключает, только в данном случае, эволюцию от простого к сложному. Кроме того, эти машины могут работать, только будучи встроенными в фосфолипидные мембраны. Оказалось, что многие фосфолипиды мембран, например, кардиолипин, фосфатидилсерин, очень древние. Эти машины, а их сотни, и фосфолипиды существовали уже у самых первых организмов на едва остывшей планете, которыми были хемотрофы и несколько позднее протобактерии. Более того, многие молекулярные машины, например, АТФ-синтаза, практически без изменений со времени самых первых организмов, существуют в наше время абсолютно во всех аэробных организмах и растениях, а фосфолипиды – абсолютно во всех организмах, включая анаэробные бактерии и дрожжи. Впрочем, хотя и существует достоверная научная литература, в России и за рубежом официальная наука об эволюции жизни на планете старательно обходит эту тему.

Примерно 3,7–3,8 миллиарда лет назад, когда Земля немного остыла, небо прояснилось от дыма вулканов, а вода сконденсировалась в мелкие океаны и моря, в тёплой воде океанов появились фотосинтезирующие организмы. Кислородный фотосинтез возник у цианобактерий около трёх миллиардов лет назад. Колонии нитчатых сине-зелёных водорослей формировали большие, похожие на кораллы, образования – строматолиты. Кстати, похожие процессы происходят и в наше время. В поисковиках на слово «строматолит» можно найти много интересного.

Содержание O_2 в атмосфере росло очень медленно, поскольку первые сотни миллионов лет бóльшая часть его расходовалась на окисление железа и других металлов, находившихся на поверхности суши и в воде океанов. Жизнь существовала только в воде из-за того, что на суше всё живое погибало от жёсткого ультрафиолетового излучения солнца. Со временем, в воде океанов появились органические соединения, бактерии и одноклеточные водоросли и протоклетки, которые стали началом пищевой цепочки для более сложных организмов. Среди этой «живности» появились α-протобактерии, которые получали энергию путём окисления органики с помощью кислорода, и протоклетки, которые имели, возможно ещё не сформировавшееся полностью, ядро. Некоторые авторы полагают, что протокариоты получали энергию за счёт гликолиза. Но откуда появлялась глюкоза? Очевидно, что протокариоты использовали органические молекулы, водоросли и протобактерии в качестве пищи. Они были хищниками и/или скавенджерами, и энергию получали, по-видимому, за счёт переваривания поглощённых эндоцитозом бактерий и клеток, живых и мёртвых. Примерно 2–3 миллиарда лет назад некоторые из протоклеток не смогли быстро «переварить» α-протобактерию, и они начали «жить» вместе, то есть произошёл симбиоз. Так возникли эукариоты [11].

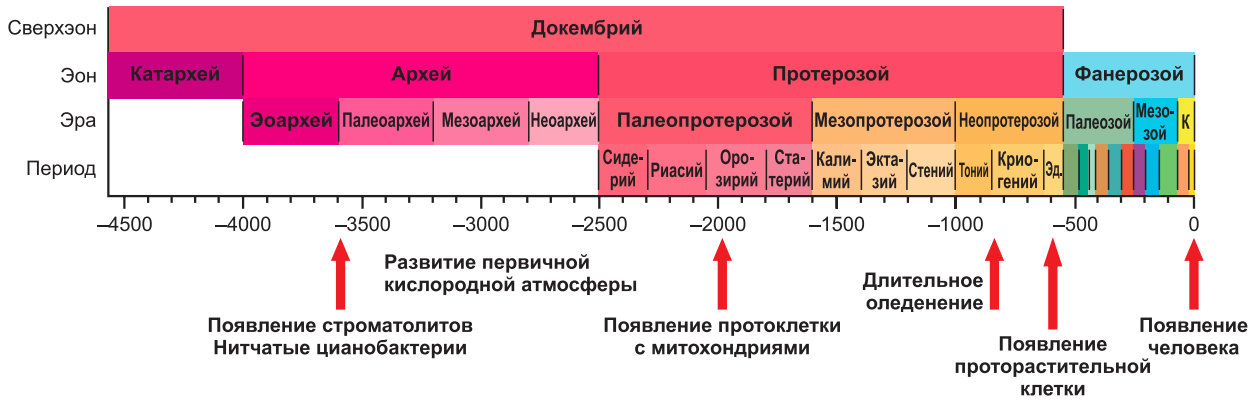

Рис. 1. Временная шкала эволюции жизни на Земле.
Fig. 1. Timeline of evolution of life on the Earth.

Эта теория сериального эндосимбиоза долгое время оставалась наиболее популярной гипотезой возникновения митохондрий. Она была основана на предположении, что альфа-протобактериальный симбионт был захвачен протоэукариотом с ядром. Однако данные секвенирования, полученные в конце прошлого века, предположили несколько другой сценарий возникновения митохондрий. B.F. Lang et al. (1999) исследовали геномы протистов, то есть современных эукариот, которые не входят в состав животных, грибов и растений, и которых относят к наиболее близким потомкам общего предка (так называемая парафилетическая группа одноклеточных организмов). Авторы пришли к выводу, что у различных линий протистов наблюдается чрезвычайно большое разнообразие митохондриального генома со значительно бóльшим числом генов, чем у современных эукариот. Одновременно эти данные указывают на то, что митохондрии, наследники эндосимбиоза α-протобактерии, в ходе эволюции возникли только единожды.

Скорее всего, возникновение митохондрий совпало по времени с началом образования ядра и способствовало возникновению у эукариотной клетки-хозяина ядерного и митохондриального геномов [12, 13, 14]. Эти данные проливают свет на возможные механизмы того, каким образом за сотни миллионов лет симбиоза α-протобактерия под влиянием отбора «передала» в хромосомы клетки-хозяина примерно 1000–1500 генов, оставив себе около 37 генов, и стала митохондрией [3, 15]. Симбиоз протоклетки и α-протобактерии оказался намного эффективнее в получении энергии и возможностях метаболизма, чем у других протоклеток. Это позволило эукариотам не только выживать, но и стимулировало эволюцию многоклеточных организмов, которая происходила исключительно в водной среде и была сравнительно медленной. Главная причина была в недостатке пищи, что было связано, скорее всего, с низким содержанием кислорода в атмосфере, хотя в воде концентрация кислорода несколько выше. Взрыв эволюции начался, когда появилась растительная клетка – примерно через 1–1,5 миллиарда лет от момента появления эукариот с митохондриями. Генетические исследования протистов показали, что это, второе, эпохальное событие в эволюции жизни, видимо также произошло только один раз.

В ходе изучения генетики живущих в наше время глаукофитов (glaucophyte) – одной из 13 групп микроскопических пресноводных зелёных водорослей, называемых «живые ископаемые», международной группой учёных под руководством молекулярного биолога Dana Price была изучена эволюционная история растений [16].

Глаукофит *Cyanophora paradoxa* до наших дней сохранил версию изначальной цианобактерии. Согласно анализу, геном *C. paradoxa* состоит из 70 миллионов пар оснований, и, по-видимому, «захват» произошёл только однажды, поскольку все современные растения содержат гены, которые делают возможным слияние фотосинтезатора и более крупной клетки-хозяина. Этот союз потребовал кооперации не только «хозяина» и прежнего свободного фотосинтезатора, но очевидно также бактериального паразита, типа хламидии, жившего в клетке-хозяине, и все три участника предоставили гены, которые обеспечили передачу пищевых молекул от доместицированной цианобактерии, ставшей пластидами и хлоропластами, в клетку-хозяина [16]. Хотя хлоропласты также относят к пластидам растений, но их выделяют, поскольку только они способны к фотосинтезу.

Это событие произошло примерно 800 миллионов лет назад, когда свободно живущая цианобактерия, которая умела усваивать энергию солнечных лучей, попала в клетку с митохондриями и стала, подобно протомитохондриям, эндосимбионтом [17, 18]. В результате цианобактерии в клетках трансформировались в хлоропласты и другие пластиды, сохранив свою ДНК, и, подобно митохондриям, имеют двойную мембрану. Примечательно, что «взрыв» эволюции начался только после появления эукариот, содержащих и хлоропласты, и митохондрии, то есть с появлением растительной клетки, способной за счёт энергии солнца продуцировать много сложных молекул, которые в буквальном смысле послужили «пищей» для «взрыва» эволюции на планете. Митохондрии позволили растительной клетке резко повысить энергетическую стоимость АТФ, поскольку она отбирала из цитоплазмы АДФ и «накачивала» АТФ в цитоплазму, используя энергию мембранного потенциала и, тем самым, поддерживать синтетические процессы даже в тёмное время суток, а также производить тепло в условиях холода.

Вполне закономерен вопрос, почему же «взрыв» эволюции не произошёл раньше? Можно предположить, что в условиях недостатка пищи эукариоты с митохондриями слишком быстро «переваривали» захваченные цианобактерии. И так случилось, что «больная» клетка, заражённая паразитом, да ещё в условиях пониженной температуры, не смогла быстро «переварить» захваченную цианобактерию. Примерно 800 миллионов лет назад планета Земля долгое время находилась полностью под властью льда. Практически вся поверхность планеты была покрыта снегом и льдом в течение примерно 10 миллионов лет. По-видимому, всё живое погибло, и только на экваторе жизнь сохранялась в жидкой воде или под сравнительно тонким слоем льда, куда проникали лучи солнца. Именно в это время, по-видимому, и произошло появление клетки, которая содержала митохондрию и хлоропласт. Только такая клетка могла выжить в этих условиях потому, что могла улавливать кванты света и с помощью митохондрий эффективно использовать энергию окисления образованных фотосинтезом углеводов для построения более сложных молекул и производства тепла, необходимого для выживания. В конце концов, в результате вулканической активности, сопровождавшейся выбросом огромного количества углекислоты и парникового повышения температуры атмосферы до +50 °C, льды и снег очень быстро растаяли. Геологи нашли убедительные доказательства глобальности и быстроты этого перехода.

Через миллионы лет после драматических для планеты событий – глобального оледенения и таяния ледников – примерно 650 миллионов лет назад на Земле начался «взрыв» эволюции жизни. Практически почти заново. Можно предположить, что, имея митохондрии и хлоропласты, древние протораcтения оказались намного эффективнее в энергетическом аспекте, поскольку могли выживать при низких температурах и синтезировать более сложные соединения, такие как жиры и клетчатку. Такие клетки-растения были весьма успешными в выживании и стали распространяться и эволюционировать в разные виды растительного мира. В результате, в окружающей среде стало накапливаться больше кислорода,

в атмосфере появился озон, который стал защищать планету от жёсткого ультрафиолетового облучения и жизнь, сначала в виде растений, выплеснулась на сушу.

Главным условием для начала эволюции животного мира стало наличие большого количества разнообразного органического материала, производимого растениями, что стало началом пищевой цепочки для клеток-эукариот с митохондриями, которые эволюционировали в разные виды животного мира. Очень важно помнить, что животный мир и растительный мир неразделимы. Только при сохранении разнообразия растений может поддерживаться разнообразие животного мира. Митохондрии являются фундаментальными органеллами для существования не только животного мира, но и растительного мира, грибов и протистов, которые существуют издревле сами по себе. Последние исследования показывают, что растительные митохондрии во многих отношениях ведут себя подобно митохондриям животных [19, 20]. Это понятно, ведь митохондрии произошли намного раньше самих растений.

СТРОЕНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК ЧЕЛОВЕКА

Функции митохондрий зависят от согласованного взаимодействия примерно 1000 генов, из которых подавляющее большинство представлены в ядерном геноме, в то время как мтДНК животных кодирует обычно только 37 генов [15, 21]. Практически все митохондриальные белки синтезируются на цитоплазменных рибосомах и должны импортироваться и встраиваться во внутреннюю и внешнюю мембраны митохондрий. Такое разделение экспрессии митохондриальных белков между двумя типами геномов требует существования сигнальных механизмов от ядра к митохондриям (антероградная сигнализация) и от митохондрий к ядру (ретроградная сигнализация) для подержания функций митохондрий в соответствии с потребностями клетки и для адаптации к меняющимся условиям среды [22, 23].

В целом полипептиды дыхательных комплексов и АТФ-синтазы кодируются 85 генами [1]. Однако сюда не включены гены таких белков, как переносчики аденин-нуклеотидов, неорганического фосфата и других белков, без которых невозможно окислительное фосфорилирование. Из примерно 37 генов мтДНК (есть небольшие межвидовые различия), 13 генов кодируют субъединицы белков, участвующих непосредственно в окислительном фосфорилировании (ОФ). 7 из 13 кодируемых мтДНК полипептидов являются частью комплекса I, состоящего из 45 полипептидов (ND1, -2, -3, -4L, -4, -5, -6), 1 из 11 полипептидов комплекса III (cytochrome b), 3 из 13 полипептидов комплекса IV (COI, -II, -III), и 2 из 15 полипептидов АТФ-синтазы, или комплекса V (ATP6 и ATP8). Все остальные белки, связанные с функцией митохондрий, кодируются ядерным геномом и включают, в том числе, митохондриальную ДНК полимеразу (POLG), РНК полимеразу, рибосомальные белки, сукцинатдегидрогеназу (комплекс II) и другие метаболические ферменты и транспортные белки мембран митохондрий [5].

Возникает вопрос: если перенос примерно 1500 генов от α-протобактерии в ядро оказался выгодным для эволюции, то зачем нужно было оставлять последние 13 генов, кодирующих полипептиды белков, осуществляющих окислительное фосфорилирование? Как отмечает D.C. Wallace (2008), перенос последних 13 митохондриальных генов позволил бы клетке полное устранение всей избыточной митохондриальной генетической информации. Тем не менее, у каждого аэробного организма на планете содержится мтДНК. Фактически у всех животных сохраняются одни и те же гены. Следовательно, сохранение этих генов в мтДНК должно быть очень важным для жизни организмов и эволюции [4, 5]. Но такая «простая» картина взаимоотношений между мтДНК и яДНК просуществовала сравнительно недолго. В следующей лекции мы рассмотрим феномен, обнаруженный сравнительно недавно, когда часть, а иногда и полный геном мтДНК транспортируется в ядро, образуя сотни митохондриальных псевдогенов в последовательности ядерного генома человека [24].

СТРУКТУРА И ОРГАНИЗАЦИЯ мтДНК МЛЕКОПИТАЮЩИХ

У всех млекопитающих мтДНК представляет собой спиралевидную молекулу из двух цепей, содержащую примерно 16,6 тыс. пар оснований. Две цепи мтДНК не идентичны, одна цепь была названа «тяжёлой» (H), другая – «лёгкой» (L), исходя из соотношения различных нуклеотидов в каждой цепи. Тяжёлая цепь содержит 2 рибосомальных РНК и все гены, кодирующие белки, исключая ND6 (рис. 2). Есть также некодирующая область размером примерно 1 кб (т. н. контрольный регион), содержащая регуляторные элементы для инициации и окончания транскрипции на обеих цепях мтДНК [25]. Петля смещения, или Д-петля (D-Loop, displacement loop), находится внутри некодирующей области и содержит OriH (heavy strand origin of replication), где начинается репликация мтДНК. Существует и второе место начала репликации для лёгкой нити (OriL), но уже вне некодирующей области [25, 26] (рис. 2).

Уровень организации и особенно упаковки мтДНК намного меньше, чем у ядерной ДНК. Молекулы мтДНК локализованы на внутренней (матриксной) стороне внутренней мембраны митохондрий и упакованы в нуклеоиды, представляющие собой динамичные структуры, образованные самой мтДНК и белками, которые участвуют в репликации и транскрипции [25]. В состав нуклеоидов входят ДНК-полимераза-γ (ДНК-полимераза, реплицирующая мтДНК), mtSSB (белок, связывающий одноцепочечную ДНК), хеликаза Twinkle, Phb (прогибитин) и TFAM (митохондриальный фактор транскрипции А) [27]. При репликации мтДНК сначала синтезируется одна из цепей, а вторая достраивается к ней с запозданием (Lagging strand – запаздывающая цепь). В процессе репликации ДНК расплетается, цепи разъединяются, и синтезируется одна цепь, а вторая вытесняется (displaced). Образуется трёхцепочечная структура, именно её и называют D-петлёй – Displacement loop.

Среди мтДНК-кодируемых белков, для которых функции известны (cytochrome b, COI, COII, COIII, ATP6, и ATP8), белки являются или переносчиками электронов, или протонов. Кроме того, все эти белки взаимодействуют между собой для создания или использования электрохимического градиента, создаваемого на внутренней мембране митохондрий [5]. То есть полипептиды генов мтДНК кодируют единую функциональную систему, которая является важнейшей для митохондрий и клетки. По этой причине, мутации в любом гене мтДНК, кодирующем полипептид

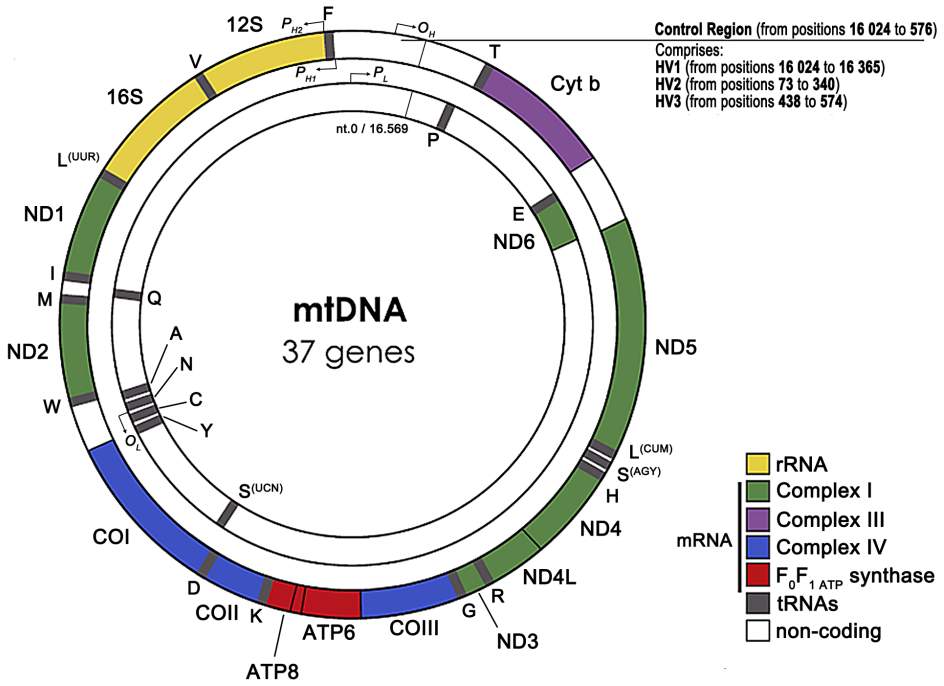

Рис. 2. Строение митохондриальной ДНК человека. Митохондриальный геном человека состоит из 16,569 п.н., кодирующих 13 белковых субъединиц, 2 рибосомальных РНК и 22 транспортных РНК. Отдельные буквы указывают положение соответствующих РНК. Все кодируемые белки встроены во внутреннюю мембрану митохондрий и включены в структуры дыхательных комплексов I, III, IV и АТФ-синтазы (комплекс V). Рисунок заимствован из [25].

Fig. 2. Human mitochondrial DNA structure. The human mitochondrial genome consists of 16,569 bp encoding 13 respiratory complex subunits, 2 ribosomal RNAs and 22 transfer RNAs. Single letters indicate the positions of the corresponding tRNA genes. The encoded proteins are all localized in the inner mitochondrial membrane and are some of the core subunits of respiratory complexes I, III, IV and V. The figure is borrowed from [25].

системы ОФ, могут иметь физиологические последствия для всех других полипептидов в данной мтДНК и сдвигать энергетический баланс во всей метаболической системе клетки. Это новое метаболическое состояние клетки и организма будет проходить испытание на выживание в условиях окружающей среды. Под влиянием естественного отбора накопление мутаций мтДНК будет приводить к дивергенции последовательностей мтДНК и появлению новых метаболических стратегий для выживания в меняющихся условиях внешней среды [5].

Вследствие функциональной коэволюции генов индивидуальной мтДНК, все генетические различия (полиморфизмы) для белков данной мтДНК должны быть совместимы, то есть они должны структурно и функционально совпадать между собой. Поэтому беспорядочное смешение белковых полиморфизмов между двумя разными родословными мтДНК могло бы привести к несовместимым комбинациям генетических элементов и к метаболическим проблемам. Это кажется особенно важным на фоне быстро растущих сведений о различиях в энергетическом и других видах метаболизма не только между разными гаплотипами мтДНК, но и между полами, которые находят отражения в разных скоростях старения и реакции на физические нагрузки [28, 29, 30]. Очевидно, что в ходе эволюции появились механизмы для того, чтобы избегать подобного случайного смешения несовместимых функциональных элементов. Генам разных родословных мтДНК и пола должно быть запрещено подвергаться рекомбинации [5]. Это достигается за счёт того, что мтДНК наследуется только от одного родителя. У человека мтДНК наследуется по материнской линии и проявляет поразительную изменчивость в разных регионах планеты [3, 31].

Митохондриальная ДНК кодирует гены, которые необходимы для образования энергии. Гены белков, которые участвуют в метаболических процессах, кодируются ядерной ДНК. D.C. Wallace (2005) предположил, что позднее проявление симптомов многих наследственных болезней и прогрессирующее развитие болезней, связанных со старением, можно объяснить накоплением соматических мутаций мтДНК в пост-митотических тканях [3]. Но эта точка зрения не отражает полностью те процессы, которые происходят в митохондриях в ходе нормального онтогенеза и старения организма, вызванного окислительным стрессом, и которые также могут стимулировать проявление наследственных и возрастных патологий с возрастом.

Тот факт, что D.C. Wallace делал упор на накопление мутаций мтДНК как главную причину старения и появления болезней старости, объясняется тем, что в 2005 г. не существовало убедительных альтернативных гипотез старения и причин мутаций мтДНК. Открытие изопростанового пути перекисного аутоокисления липидов (ИППОЛ) [32, 33], в основном полиненасыщенных жирных кислот, находящихся в составе мембранных фосфолипидов, и гипотеза о том, что ИППОЛ активируется протонированной формой супероксидного радикала – пергидроксильным радикалом – значительно расширили понимание возможных механизмов дегенеративных патологий и собственно механизма старения [34, 35].

Согласно D.C. Wallace [5], тканевая специфичность дегенеративных болезней может быть результатом различных энергетических нагрузок и активности разных функций в органах. Наблюдается также вариабельность на уровне индивидов и географического распределения

заболеваемости дегенеративными заболеваниями и раком. Мы предполагаем, что возрастные патологии могут быть также следствием несоответствия современного потребления калорий, характера пищи (мясная или углеводная) и возникшими в древности митохондриальными генетическими полиморфизмами [36]. Можно говорить, что варианты мтДНК (полиморфизм) позволяли нашим предкам адаптировать свой энергетический обмен к древним условиям обитания. Сегодня результаты этих древних адаптаций продолжают оказывать на нас влияние [3].

Характер питания и образ жизни играют роль в возникновении мутаций мтДНК. Наиболее часто мутации мтДНК и митохондриальная дисфункция встречаются в тех органах, которые имеют широкий диапазон функциональных нагрузок. К ним относятся в первую очередь сердце, скелетные мышцы и мозг. К ним следует отнести также сосудистый эндотелий, поскольку образование вазодилататора ·NO требует большого количества кислорода. Именно эти органы стареют намного быстрее, чем органы с более-менее постоянной физиологической нагрузкой, например, почки и печень [35, 36]. Кроме того, недавно появились указания на то, что дисфункция митохондрий и органов в бóльшей мере связана не с мутациями мтДНК, а с непосредственным повреждением различных белков и фосфолипидов мембран митохондрий в результате активации изопростанового аутоокисления полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Основной причиной этих процессов являются радикалы кислорода. Однако конкретные механизмы могут быть разными в разных тканях даже одного органа [35, 37]. Разная скорость старения органов может также быть связана с разным набором субстратов и наличием эндогенного торможения оксалоацетатом сукцинатдегидрогеназы (комплекс 2), который по-разному работает в разных органах и у разных индивидов [38].

КРИЗИС МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЙ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ

В истории науки неоднократно происходило «внезапное» крушение «общепринятых» научных теорий. То же самое случилось недавно с митохондриальной теорией старения, предложенной Харманом ещё в середине XX столетия [39, 40] и окончательно утвердившейся к его концу [41]. Так получилось, что долгое время не было известно специфических маркеров старения организма человека, кроме мутаций мтДНК, которые накапливались параллельно с процессом старения. По этой причине считалось, что именно постепенное накопление мутаций и делеций мтДНК и является причиной старения. Однако на самом деле всё происходит наоборот: мутации мтДНК являются не причиной, а следствием старения организма. Это тем более вероятно в виду того, что нуклеоиды, образованные мтДНК, прикреплены к внутренней мембране со стороны матрикса [42], где наиболее высока концентрация пергидроксильного радикала, вызывающего старение [34, 37]. Это объясняет строгий параллелизм между продукцией АФК и мутациями мтДНК. Недавно A.P. Anderson et al. [43] показали, что экзонуклеазный домен полимеразы pol γ, реплицирующей мтДНК, намного более чувствителен к окислительному повреждению, чем полимеразный домен. Поэтому в условиях окислительного стресса активность экзонуклеазного домена снижается намного быстрее, чем полимеразная активность. Экзонуклеазная активность полимеразы отвечает за коррекцию ошибок репликации. Окисленная pol γ начинает делать ошибки редактирования, и количество мутаций увеличивается в 20 раз по сравнению с нормальным ферментом [43, 44].

Во второй декаде XXI в. до многих учёных наконец-то «дошли» в общем-то давно известные факты, что ни один из широко обсуждаемых радикалов кислорода или азота не может вызвать мутаций мтДНК по нескольким причинам. Во-первых, в таких органах, как сердце, почки, скелетные мышцы и мозг, матрикс митохондрий представляет собой плотный гель, что весьма сильно ограничивает диффузию радикалов и метаболитов. Во-вторых, большинство радикалов являются гидрофильными, в то время, как ключевые процессы старения – аутоокисление ПНЖК и кардиолипина во внутренней мембране митохондрий – происходят в гидрофобном окружении [12, 37, 45].

Долгое время считалось, что кольцевая мтДНК находится в матриксе митохондрий в «голом» виде, то есть не защищена и потому подвержена внешним воздействиям, прежде всего радикалов кислорода [1, 2, 3]. Это служило объяснением того факта, что мутации мтДНК происходят в 20 раз чаще, чем мутации ядерной ДНК [46]. Однако было доказано, что молекулы мтДНК заключены в белковую оболочку, которая препятствует непосредственным контактам мтДНК с радикалами, образуя нуклеоид [47]. Это новая область исследований, поэтому все белки и функции нуклеоидов ещё не до конца изучены. Тем не менее уже установлено, что митохондриальные нуклеоиды располагаются с матриксной стороны внутренней мембраны митохондрий, и один из ключевых белков нуклеоида, прогибитин, встроен во внутреннюю мембрану в непосредственной близости к полиферментным комплексам переноса электронов и образования АТФ [48], а также к местам образования пергидроксильного радикала и освобождения продуктов ИППОЛ [34]. Поскольку эта новая область исследований митохондрий быстро развивается и требует глубокого обсуждения, более подробно свойства нуклеоидов будут рассмотрены в отдельной лекции.

Чтобы понять роль митохондрий в адаптации человека к окружающей среде, условиям питания, в процессах старения и возникновении патологий человека, нам необходимо рассмотреть результаты недавних исследований, которые открыли неизвестные ранее взаимоотношения между геномами митохондрий и ядра, причины и последствия передачи мтДНК по материнской линии.

ЗНАЧЕНИЕ ПЕРЕДАЧИ В ХОДЕ ЭВОЛЮЦИИ ГЕНОВ ОТ α-ПРОТОБАКТЕРИИ ЯДРУ И НАСЛЕДОВАНИЯ мтДНК ПО МАТЕРИНСКОЙ ЛИНИИ

Для лучшего понимания терминологии, используемой в литературе при описании следствий материнского наследования мтДНК, мы приводим таблицу терминов, заимствованную из обзора [49]. Словарик терминов приводится в таблице 1.

После того, как осуществился симбиоз протоэукариот и α-протобактерии, гены, необходимые для «независимой» жизни α-протобактерии, были быстро делетированы, что можно увидеть, если сравнить мтДНК и внутриклеточную ДНК современной паразитической α-протобактерии *Rickettsia prowazekii* [50]. Большая

Таблица 1

Список терминов, используемых при обсуждении мтДНК [49]

Table 1

List of terms used when discussing mtDNA [49]

Термин	Объяснение
Эффективный размер популяции (Ne)	Размер идеальной (воображаемой) популяции, которая теряет гетерозиготность со скоростью, равной в наблюдаемой популяции.
Генетическая нагрузка	Уменьшение приспособленности членов популяции из-за наличия вредных генов или комбинации генов в популяции.
Приспособленность (Fitness)	В биологии термин «приспособленность» означает индивидуальное совершенство особи, выражающееся в успехе передачи генетической информации потомкам. Биологическая приспособленность определяется как врождёнными характеристиками особи, так и её физическим состоянием и особенностями поведения в конкретных условиях окружающей среды.
Генетическое спасение (Genetic rescue)	Восстановление генетического разнообразия путём миграции, которая противодействует снижению разнообразия вследствие инбридинга.
Гетероплазмия	Наличие в клетке более одного типа молекул мтДНК.
Гетерога́мия	Тип полового процесса, при котором мужские и женские гаметы, сливающиеся при оплодотворении, различны по форме и размеру.
Linkage disequilibrium	Неравновесие по сцеплению.
Храповик Мюллера (Muller's ratchet)	Необратимое накопление вредных мутаций в небольшой популяции, приводящее к повышению генетической (мутационной) нагрузки и потере здоровых генов в результате генетического дрейфа.
Мутационный груз (Mutational meltdown)	Снижение средней приспособленности членов популяции вследствие непрерывного накопления вредных мутаци.
Выживаемость популяции (Population viability)	Вероятность того, что достаточно большое количество индивидов выживет до репродуктивного возраста для сохранения популяции организмов.
Половой антагонизм приспособленности (Sexually antagonistic fitness)	Ситуация, когда ген имеет сильное положительное влияние на приспособленность одного из полов и в то же время негативно влияет на другой пол.
Сперматозоидная конкуренция (Sperm competition)	У видов, когда самка копулирует с более чем одним самцом, происходит конкуренция между эякулятами внутри репродуктивного тракта или сперматозоидами разных самцов при наружном оплодотворении.
Подвижность спермы (Sperm motility)	Пропорция подвижных сперматозоидов в эякуляте.
Пороговый эффект (Threshold effect)	Определённый уровень мутантной мтДНК, необходимый в данной ткани для возникновения заболевания с явными нарушениями окислительного метаболизма.

мтДНК, кодирующая много генов, представляла бы большую опасность для последующих поколений из-за деградации по механизму Мюллеровского храповика (Muller's ratchet). Поэтому под давлением отбора большинство важных генов α-протобактерии были перенесены в ядерную ДНК. Если принять гипотезу, что симбиоз произошёл до окончания формирования ядра протоэукариота, то переход генов от α-протобактерии в ядерную ДНК мог произойти на раннем этапе эволюции эукариотов и ускорил формирование ядра [12]. Это было важно, поскольку исключало Мюллеровский храповик и защищало важные гены путём половой репродукции и рекомбинации [51].

По ходу передачи важных генов от мтДНК в яДНК, митохондриальные гены ядра становились общими для всех митохондрий в клетках, и время репликации мтДНК становилось пропорциональным длине молекулы мтДНК. Поэтому короткие мтДНК реплицировались быстрее, чем мтДНК с более длинной молекулой. Это также способствовало отбору «зрелых» мтДНК с маленькой молекулой. Подобный процесс однонаправленной передачи генов от органеллы в ядро был документирован помимо мтДНК и для ДНК хлоропластов после возникновения растительной клетки [1].

Давление отбора со стороны внешней среды привело к тому, что оставшиеся митохондриальные гены в основном передавались потомству по материнской линии. Согласно D.C. Wallace [4], если бы мтДНК наследовалась от обоих родителей, то это способствовало бы появлению повреждающих мутаций, которые передавались бы всей популяции и приводило бы к её ослаблению. Ядерные мутации в клетках организмов, которые осуществляют передачу геномов органелл только одним родителем, имеют ограничения для такой возможности [52]. Количество вариантов мтДНК, передаваемых от матери потомкам, также должно быть ограничено. Это необходимо для того, чтобы в смешанной популяции молекул мтДНК (гетероплазмия) мутация мтДНК, имеющая преимущество в репликации, но которая вредна для носителя, не могла стать доминирующей. Каждая последующая вредная мутация с репликативным преимуществом вытесняла бы предыдущий здоровый ген. То есть, происходило бы накопление мутаций, и это происходило бы до тех пор, пока данная линия не вымрет. Этот процесс, известный генетикам под названием «храповик Мюллера» (Muller's ratchet), является одной из форм эволюционной деградации [53].

Ограничение числа вариантов мтДНК, передаваемых из поколения в поколение, снижает вероятность накопления вредных мутаций и гибель всей линии. Это достигается увеличением скорости удаления мутированной мтДНК, то есть очищения материнской зародышевой клетки с помощью генетического дрейфа. У матери, при образовании гамет яйцеклеток, имеется «бутылочное горлышко» («bottleneck»), ограничивающее число митохондрий, попадающих в ооцит человека и млекопитающих. Таким

образом, новые мутации мтДНК быстро сегрегируются до гомоплазмии и поэтому могут быть проверены естественным отбором, а делеционные мутации удаляются из материнской популяции, чем предотвращается их дальнейшее распространение среди потомков [54, 55]. Сегрегация осуществляется путём случайного генетического дрейфа в раннем периоде оогенеза, и у мышей эффективное число сегрегированных единиц для мтДНК равно примерно 200 [54].

В целом, почти исключительное наследование мтДНК по материнской линии является результатом естественного отбора в течение весьма длительного процесса эволюции. Во всяком случае это произошло так давно, что даже у растений при половом размножении мтДНК передаётся также по материнской линии [19]. У человека и животных материнская наследственность мтДНК достигается сначала путём разбавления мтДНК спермы мтДНК яйцеклетки. Во время оплодотворения у сперматозоида митохондрии содержат сотни мтДНК, в то время как в яйцеклетке содержится примерно 200 000 молекул мтДНК [56, 57]. У человека количество мтДНК в ооцитах может меняться в очень больших пределах даже у одного и того же индивида. Так, исследование 113 неоплодотворённых яйцеклеток, полученных от 43 женщин, обнаружило в среднем 193 000 (с пределами от 20 000 до 598 000) митохондриальных геномов на один ооцит. При этом оказалось, что уменьшение количества мтДНК в ооците снижает её способность к оплодотворению [57].

Помимо разбавления отцовской мтДНК существует также активный механизм удаления мтДНК сперматозоидов. У млекопитающих митохондрии сперматозоидов имеют на наружной мембране белок «prohibitin» («запретитель»), который подвергается убиквинации (ubiquination), что, по-видимому, позволяет яйцеклетке узнавать отцовские митохондрии как «чужие», и избавиться от них в течение 24 часов после оплодотворения [58, 59]. Прогибитин – широко распространённый белок, он представляет собой комплекс, состоящий из двух субъединиц – PHB1 и PHB2 [60]. Эти маленькие белки образуют структурный блок, обвиваясь вокруг друг друга по большей части своей длины, и каждый блок содержит трансмембранную спираль PHB2. Функциональный белковый комплекс, содержащий примерно 14 таких строительных блоков, образует что-то вроде круглого цилиндра, пронизывающего внутреннюю мембрану и выступающего в мембранное пространство [48]. Он является важнейшим белком нуклеоида митохондрий и, будучи встроен во внутреннюю мембрану, после убиквинации работает, как метка, которая сигнализирует, что данная органелла должна быть направлена для уничтожения протеасомой. Таким образом, наследование мтДНК только по материнской линии является консервативным генетически закреплённым видоспецифичным механизмом [4, 60].

«МАТЕРИНСКОЕ ПРОКЛЯТИЕ»

В ходе эволюции получилось так, что у большинства организмов митохондриальный геном передаётся следующим поколениям по материнской линии. Со временем, после открытия этого явления, обнаружилось, что материнская наследственность мтДНК имеет важные следствия, а именно асимметрию между мужчинами и женщинами в частоте и тяжести митохондриальных болезней [61]. Это явление было впервые отмечено в проявлении некоторых митохондриальных болезней. Например, 85 % пациентов, имеющих наследственную зрительную невропатию Лебера (Leber's hereditary optic neuropathy) – мужчины [2]. При этом эта невропатия у пациентов мужского пола возникает намного раньше по возрасту, чем у пациентов женского пола. Сначала думали, что это смещение соотношения полов связано каким-то образом с Х-хромосомой, но полученные в последнее время данные показывают, что зрительная невропатия связана с тем, что люди мужского пола более чувствительны к дефектам мтДНК. Есть и другие примеры полового смещения патологий в сторону мужского пола, вызванных дефектами митохондриального генома [60].

Вредные мутации мтДНК, которые оказывают действие только на мужчин, не подвергаются естественному отбору. Поэтому независимо от давления отбора на мужскую часть популяции, мутации мтДНК, которые являются нейтральными или близкими к нейтральным для женщин, могут достигать высокой частоты в популяции в целом [49, 61]. Возможно, это является одной из причин меньшей продолжительности жизни стареющих мужчин в сравнении со стареющими женщинами в большинстве популяций, исключая, конечно, внешние причины: травмы, алкоголизм и др. При этом нужно отметить, что мужчины начинают стареть раньше женщин, что было отмечено нами при обсуждении метаболического синдрома в Лекции 1.

Другим важным следствием наследуемости мтДНК по материнской линии было обнаружение того, что генетические изменения мтДНК могут быть также ответственны за дисфункцию сперматозоидов, и таким образом приводить к мужскому бесплодию, и являются основным фенотипическим следствием мутаций в мтДНК. Эти мутации могли быть зафиксированы в стабильных вариантах мтДНК, поскольку они наследуются по женской линии. Данные предположения были доказаны экспериментально. У белых мужчин с астенозооспермией чаще встречается гаплогруппа Т мтДНК, у мужчин с нормальной подвижностью сперматозоидов – гаплогруппа Н, и это сопровождается различиями в активности ферментов ОФ в митохондриях сперматозоидов [62].

Справка: Астенозооспермия – снижение подвижности сперматозоидов. Полное отсутствие подвижности носит название акиноспермия, или акинозооспермия. Астено(зоо)спермия является одной из частых причин мужского бесплодия. Исходя из их подвижности, все сперматозоиды подразделяются на 4 категории: А – быстрое, поступательное движение, у здорового мужчины на долю этих сперматозоидов должно приходиться не менее 25 % (по новым рекомендациям ВОЗ – 32 %); В – медленное поступательное движение (эта категория учитывается, если выявляется снижение концентрации категории А); С – непоступательное движение; D – неподвижные сперматозоиды.

Таким образом, результатом накопления вредных мутаций в мужской части популяции может быть снижение общей приспособляемости мужчин, бесплодие и, в конечном итоге, деградация небольших популяций и даже сравнительно больших популяций с высокой инбредностью [63]. По этим причинам, вредному влиянию материнской наследуемости мтДНК на мужскую часть популяции, было дано образное название – «материнское проклятие» [49].

Высокая частота вредных аллелей мтДНК внутри видов является результатом четырёх главных особенностей митохондриального генома: 1) высокой скорости мутаций, 2) отсутствия рекомбинаций, 3) уменьшенного размера эффективных популяций и 4) наследуемости по материнской линии.

Высокая скорость мутаций, как было общепринято до недавнего времени, связана с окислительным стрессом и недостаточно эффективным исправлением повреждённой мтДНК. По этим причинам новые аллели мтДНК образуются непрерывно [64]. Хотя мы уже упоминали о том, что «свободно-радикальная» гипотеза мутаций мтДНК была поставлена под сомнение, она была «спасена» данными о том, что супероксидный радикал в митохондриях может подвергаться протонированию с образованием гидрофобного пергидроксильного радикала ($HO_2^{\cdot}$), который активирует в мембранах митохондрий аутоокисление ПНЖК (ИППОЛ) с образованием огромного количества продуктов, многие из которых обладают высокой токсичностью. Очевидно, что некоторые из таких продуктов, например, изолевугланидины, могут повреждать экзодомен мтДНК репликазы (pol γ), которая намного более чувствительна к окислительному повреждению, чем полимеразный домен (pol domain), что в десятки раз ускоряет накопление мутаций в мтДНК [43]. Это тем более возможно вследствие того, что один из белков нуклеоида мтДНК, прогибитин, непосредственно встроен во внутреннюю мембрану митохондрий, удерживая мтДНК в непосредственной близости от внутреннего липидного слоя внутренней мембраны. Именно в этом микропространстве матрикса митохондрий может быть самая высокая концентрация продуктов ИППОЛ.

Аллели, вызывающие даже небольшие повреждения, становятся устойчивыми, поскольку в мтДНК отсутствует рекомбинация генов, что приводит к неизбежному накоплению неслучайных связей между вариантами (linkage disequilibrium). Это приводит к снижению приспособленности на уровне отдельных локусов, чем уменьшает эффективность естественного отбора [65]. Кроме того, эффективный размер популяции для митохондриального генома обычно составляет только 25 % от ядерного генома вследствие гаплоидности и материнской наследственности. По этой причине мутации мтДНК намного более чувствительны к генетическому дрейфу и «бутылочному горлышку» для популяции в сравнении с мутациями ядерной ДНК. Поэтому естественный отбор будет намного менее эффективен в удалении вредных мутаций мтДНК [49]. Эти процессы особенно опасны для небольших и/или инбредных популяций.

Примером «материнского проклятия» и отбора на уровне замкнутой популяции является инбредизация и высокий уровень бесплодия у американских меннонитов. Кстати, проблема рождаемости в малых и инбредных популяциях, по-видимому, сыграла свою роль в исчезновении неандертальцев. Их популяции были небольшими, и они жили в полном численном согласии с окружающим животным миром по крайней мере сто тысяч лет до прихода современного человека, *Homo sapiens*. При этом не происходило значительного прогресса в орудиях охоты, что привело к консервированию ситуации. Время шло, мутации митохондрий накапливались и постепенно рождаемость снижалась. А когда пришли кроманьонцы, то, скорее всего, не более высокий интеллект пришельцев, как предполагают некоторые западные учёные, а низкая рождаемость у неандертальцев сыграла если не решающую, то заметную роль в полном исчезновении неандертальцев.

Возникает вопрос, почему же все перечисленные опасности наследования мтДНК по материнской линии не привели к полной деградации высокоорганизованных аэробных организмов в ходе эволюции? Ответы на этот вопрос обсуждаются в следующем разделе.

МИТОХОНДРИИ ЦИТОПЛАЗМЫ КАК ПОПУЛЯЦИЯ

R.C. Lewontin [66] отметил, что на любом уровне биологической организации естественный отбор может влиять на единицы наследственности (ядерные или цитоплазматические), которые проявляют три основных свойства: 1) наличие фенотипических изменений, 2) разная способность фенотипов к выживаемости в данных условиях, то есть, разная приспособляемость, и 3) возможность передачи новых фенотипов потомкам. Митохондриальная ДНК в биологической популяции находится во встроенной иерархии, последовательно: внутри митохондрий, митохондрии – в клетках, клетки – в тканях и органах, и органы – в индивидуальных организмах, которые в свою очередь, находятся в группах индивидов (популяциях) (рис. 3).

Например, фенотипические варианты на уровне клетки могут быть новым возникающим свойством, связанным с гетероплазмическим составом мтДНК индивидуальных клеток, фенотипические варианты на уровне индивидуального организма могут представлять возникающие свойства гетероплазмического состава в разных органах и тканях, каждые из которых могут иметь разное влияние на приспосабливаемость организма к данным условиям. Более того, материнская наследуемость и отсутствие рекомбинации мтДНК обеспечивают понятный контекст действия факторов популяционной динамики (мутаций, отбора и дрейфа) по всей иерархии популяций (рис. 3) [64].

Классическим примером отбора на нескольких уровнях является мутация p (petite) у дрожжей. Дрожжи с этой мутацией потеряли гены, необходимые для окислительного фосфорилирования, но способны размножаться в присутствии глюкозы, получая энергию за счёт гликолиза. Они могут временно «победить» (out-compete) нормальную мтДНК путём эгоистичной репликации в гетероплазмической цитоплазме, но в конечном итоге избирательно удаляются из клетки вследствие медленного роста в присутствии кислорода [67]. Похожая система многоуровневой селекции мутантных мтДНК с делециями была описана для некоторых клеток сетчатки и мозга [68].

Однако Lewontin [66] считал, что естественный отбор на надорганизменном уровне вряд ли оказывает влияние на эволюцию, отчасти потому что единицы на более высоком, чем индивид, уровне не приводят к наследуемости приспособляемости (fitness). Эволюция естественного отбора долгое время изучалась экспериментально на уровне индивидов, а искусственная селекция столетиями использовалась для изменения свойств индивидуальных организмов, давая Дарвину основания для поддержки его теории естественного отбора. При этом было общепринято, что селекция работает эффективно только на нижних уровнях биологической иерархии [66]. Однако в конце XX в. эта догма была под-

вергнута сомнению на основании исследований отбора на уровнях выше индивидуальных организмов, а именно, селекции на уровне групп [69, 70] и даже экосистем [71].

Анализ экспериментальных исследований группового отбора показал, что он действует на те компоненты изменчивости, которые не могут влиять на приспособляемость на более низких уровнях [70]. У видов, размножающихся половым путём, индивидуальная селекция может иметь только усреднённое влияние на индивидуальные гены. Внутри групп взаимодействия генов (эпистаз) и генетически обусловленные взаимодействия между индивидами также могут вносить свой вклад в селекцию. Зависящие от генетических свойств взаимодействия между отдельными членами групп представляют особенный интерес, поскольку они являются компонентами реакций на уровне группы, которые не могут существовать на индивидуальном уровне [72].

W. Swenson et al. [71] привели данные, которые ещё больше поколебали утверждение о том, что селекция эффективна только на нижних уровнях биологической иерархии. Эти авторы показали, что естественный отбор на уровне экологических систем также может менять эволюцию видов [71]. Примером отбора на уровне выше, чем индивиды, и даже не просто на уровне групп или экосистем, а на уровне планеты, является происходящая в настоящее время история с коронавирусом COVID-19 [73]. Если подтвердится его (вируса) эволюция вследствие взаимодействия человека и окружающих биосистем, или искусственное происхождение, то это показывает уже на отбор популяций людей на самом высоком социальном и даже видовом (*Homo sapience*) уровне [74]. Структура гибели людей от SARS-CoV-2 в Нью Йорке и других американских городах чётко на это указывает: 70 % умерших – люди из бедных и плотно населённых районов. Применение ядерного, химического или биологического оружия может иметь непоправимые последствия для человечества, особенно вследствие высокой чувствительности мтДНК к мутагенным воздействиям.

Таким образом, многоуровневая селекция может в естественных условиях способствовать популяциям избегать Мюллеровского храповика и решать таким образом внутригеномные конфликты. Это очень важно, поскольку метаболические свойства митохондрий способствуют мутациям мтДНК, что приводит к постоянному росту гетероплазмии мтДНК и накоплению повреждений, особенно в виде бесплодия у потомков по мужской линии [64].

К сожалению, за пределами чисто естественных процессов, эволюция человеческих популяций привела к тому, что некоторые социальные группы людей снижают численность и даже уничтожают популяции, находящиеся на более низком социальном или экономическом уровне. Достаточно вспомнить исчезновение многих популяций коренных жителей Северной Америки, живших там довольно успешно десятки тысяч лет, из-за воздействия «цивилизованных пришельцев» из Европы. Подобные процессы происходят и в наше «просвещённое» и «демократическое» время.

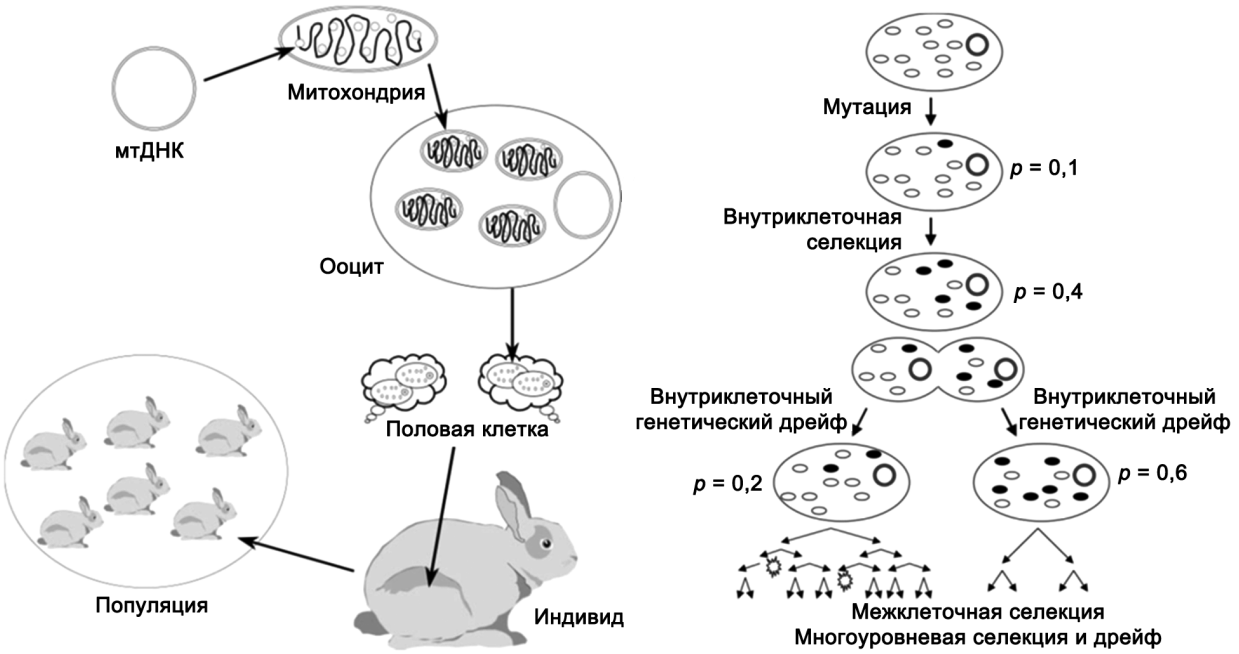

Рис. 3. Популяционная генетика митохондрий. а – мтДНК существует во встроенной иерархии популяций, включающих данную молекулу мтДНК: органелла, клетка, индивидуальный организм и далее естественные популяции и виды (рисунок заимствован из [64]); б – мутация вносит вариант на самом низком уровне иерархии. Естественный отбор и случайный дрейф генов могут менять частоты гаплотипа мтДНК в исходной и в других цитоплазмах. Селекция и дрейф могут действовать на разных уровнях иерархии данной популяции: внутри органелл, внутри клеток, в пределах ткани и/или организма, а также через материнских потомков (наследуемые линии) [64].

Fig. 3. Population genetics of mitochondria. a – mtDNA exists in a nested hierarchy of populations spanning the mtDNA molecule, the organelle, the cell, the individual organism, and on up through natural populations and species (the figure was adapted from [64]); б – mutation introduces variation at the lowest level of the hierarchy. Natural selection and random genetic drift act to change mtDNA haplotype frequencies within and among cytoplasms. Selection and drift can act at multiple levels in the hierarchy of populations: within organelles, within cells, or among maternal lineages [64].

Однако, сохранив в душе надежду на светлое будущее, на этом мы закончим краткое знакомство с происхождением митохондрий и последствиями переноса ДНК протосимбионта в ядро. В следующих лекциях мы познакомимся более подробно с новыми данными о роли переноса мтДНК в ядерную ДНК, строением и функцией белков нуклеоида, и основными функциями митохондрий, имеющими прямое отношение к функциям органов и процессам старения.

ДОПОЛНЕНИЕ

Уже когда статья находилась в наборе, мы нашли среди только что опубликованных статей 2020 года и посчитали полезным добавить краткую историческую историю симбиотической теории возникновения митохондрий и хлоропластов, которую приводят в своём обзоре J.A. Brown et al. [75]. Эндосимбиотическая теория была впервые опубликована в 1905 году Константином Мерешковским, русским ботаником, постулировавшим, что предшественниками хлоропластов растений были свободно живущие цианобактерии, которые стали симбионтами [76]. В то время как митохондрии не были частью теории Мерешковского, примерно на десять лет позднее (в 1918 году) Paul Portier предположил, что митохондрии возникли вследствие симбиотического процесса [77] – концепция, которую затем далее развил Ivan Wallin [78]. Однако ни одна из этих теорий не была принята всерьёз, и они были даже осмеяны ведущими научными обществами того времени. Поэтому симбиотическое происхождение как объяснение возникновения хлоропластов, митохондрий или клеток-эукариот было забыто до 1967 года, когда эти теории были возрождены Lynn Sagan (Margulis) в её новаторской статье «О происхождении митотической клетки» [79]. Однако, подобно таким же реакциям за 50 лет до этого, её теории о возникновении эукариотов и митохондрий были встречены с большим скепсисом и критикой [80], до тех пор пока данные о белках и секвенировании ДНК, представленные Robert Schwartz и Margaret Dayhoff, не обнаружили бактериальное происхождение митохондрий [81].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wallace DC. Structure and evolution of organelle genomes. *Microbiol Rev.* 1982; 46(2): 208-240.
2. Wallace DC. Diseases of the mitochondrial DNA. *Annu Rev Biochem*. 1992; 61: 1175-1212. doi: 10.1146/annurev.bi.61.070192.005523
3. Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet.* 2005; 39: 359-407. doi: 10.1146/annurev.genet.39.110304.095751
4. Wallace DC. Why do we still have a maternally inherited mitochondrial DNA? Insights from evolutionary medicine. *Annu Rev Biochem*. 2007; 76: 781-821. doi: 10.1146/annurev.biochem.76.081205.150955
5. Wallace DC. Mitochondria as chi. *Genetics.* 2008; 179(2): 727-735. doi: 10.1534/genetics.104.91769
6. Wallace DC, Fan W. Energetics, epigenetics, mitochondrial genetics. *Mitochondrion.* 2010; 10(1): 12-31. doi: 10.1016/j.mito.2009.09.006
7. Hörandl E, Speijer D. How oxygen gave rise to eukaryotic sex. *Proc Biol Sci.* 2018; 285(1872): 20172706. doi: 10.1098/rspb.2017.2706
8. Gaziev AI, Shaikhaev GO. Nuclear mitochondrial pseudogenes. *Molecular Biology.* 2010; 44(3): 405-417. doi: 10.1134/S0026893310030027
9. Behe MJ. *Darwin's Black Box*. New York: Free Press; 1996.
10. Thompson B, Harrub B. Molecular evidence of human origins – [Part II]. *Reason and Revelation.* 2005; 25(5): 33-39.
11. Sagan L. On the origin of mitosing cells. *J Theor Biol.* 1967; 14(3): 255-274. doi: 10.1016/0022-5193(67)90079-3
12. Lang BF, Gray MW, Burger G. Mitochondrial genome evolution and the origin of eukaryotes. *Annu Rev Genet.* 1999; 33: 351-397. doi: 10.1146/annurev.genet.33.1.351
13. Lang BF, Burger B, O'Kelly CJ, Cedergren R, Golding GB, Lemieux C, et al. An ancestral mitochondrial DNA resembling a eubacterial genome in miniature. *Nature.* 1997; 387(6632): 493-497. doi: 10.1038/387493a0
14. Gray MW, Burger G, Lang BF. Mitochondrial evolution. *Science*. 1999; 283(5407): 1476-1481. doi: 10.1126/science.283.5407.1476
15. Gregersen N, Hansen J, Palmfeldt J. Mitochondrial proteomics – a tool for the study of metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35(4): 715-726. doi: 10.1007/s10545-012-9480-3
16. Price DC, Chan CX, Su Yoon H, Yang EC, Qiu H, Weber AP, et al. Cyanophora paradoxa genome elucidates origin of photosynthesis in algae and plants. *Science*. 2012; 335(6070): 843-847. doi: 10.1126/science.1213561
17. Archibald JM. The puzzle of plastid evolution. *Curr Biol.* 2009; 19(2): R81-R88. doi: 10.1016/j.cub.2008.11.067
18. McFadden GI, Van Dooren GG. Evolution: red algal genome affirms a common origin of all plastids. *Curr Biol.* 2004; 14(13): R514-R516. doi: 10.1016/j.cub.2004.06.041
19. Greiner S, Sobanski J, Bock R. Why are most organelle genomes transmitted maternally? *Bioessays.* 2015; 37(1): 80-94. doi: 10.1002/bies.201400110
20. Christie JR, Beekman M. Uniparental inheritance promotes adaptive evolution in cytoplasmic genomes. *Mol Biol Evol.* 2017; 34(3): 677-691. doi: 10.1093/molbev/msw266
21. Mootha VK, Bunkenborg J, Olsen JV, Hjerrild M, Wisniewski JR, Stahl E, et al. Integrated analysis of protein composition, tissue diversity, and gene regulation in mouse mitochondria. *Cell.* 2003; 115(5): 629-640. doi: 10.1016/S0092-8674(03)00926-7
22. Woodson JD, Chory J. Coordination of gene expression between organellar and nuclear genomes. *Nat Rev Genet.* 2008; 9(5): 383-395. doi: 10.1038/nrg2348
23. Chacinska A, Koehler CM, Milenkovic D, Lithgow T, Pfanner N. Importing mitochondrial proteins: machineries and mechanisms. *Cell.* 2009; 138(4): 628-644. doi: 10.1016/j.cell.2009.08.005
24. Bensasson D, Feldman MW, Petrov DA. Rates of DNA duplication and mitochondrial DNA insertion in the human genome. *J Mol Evol.* 2003; 57(3): 343-354. doi: 10.1007/s00239-003-2485-7
25. Picard M, Wallace DC, Burelle Y. The rise of mitochondria in medicine. *Mitochondrion.* 2016; 30: 105-116. doi: 10.1016/j.mito.2016.07.003
26. Kazak L, Reyes A, Holt IJ. Minimizing the damage: repair pathways keep mitochondrial DNA intact. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012; 13(10): 659-671. doi: 10.1038/nrm3439
27. Gilkerson R, Bravo L, Garcia I, Gaytan N, Herrera A, Maldonado A, et al. The mitochondrial nucleoid: integrating mitochondrial DNA into cellular homeostasis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013; 5(5): a011080. doi: 10.1101/cshperspect.a011080
28. Tarnopolsky MA. Gender differences in substrate metabolism during endurance exercise. *Can J Appl Physiol.* 2000; 25(4): 312-327. doi: 10.1139/h00-024
29. Dionne I, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Gender difference in the effect of body composition on energy metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23(3): 312-319. doi: 10.1038/sj.ijo.0800820
30. Leskanicova A, Chovancova O, Babincak M, Verboova L, Benetinova Z, Macekova D, et al. Sexual dimorphism in energy metabolism of Wistar rats using data analysis. *Molecules.* 2020; 25(10): 2353. doi: 10.3390/molecules25102353
31. Giles RE, Blanc H, Cann HM, Wallace DC. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980; 77(11): 6715-6719. doi: 10.1073/pnas.77.11.6715

32. Morrow JD, Awad JA, Wu A, Zackert WE, Daniel VC, Roberts LJ. Nonenzymatic free radical-catalyzed generation of thromboxane-like compounds (isothromboxanes) in vivo. *J Biol Chem*. 1996; 271(38): 23185-23190. doi: 10.1074/jbc.271.38.23185

33. Roberts LJ, Montine TJ, Markesbery WR, Tapper AP, Hardy H, Chemtob S, et al. Formation of isoprostane-like compounds (neuroprostanes) in vivo from docosahexaenoic acid. *J Biol Chem*. 1998; 273(22): 13605-13612. doi: 10.1074/jbc.273.22.13605

34. Panov A. Perhydroxyl radical (HO2•) as inducer of the isoprostane lipid peroxidation in mitochondria. *Molecular Biology*. 2018; 52(3): 347-359. doi: 10.1134/S0026893318020097

35. Panov AV, Dikalov SI. Mitochondrial metabolism and the age-associated cardiovascular diseases. *EC Cardiology*. 2018; 5.11: 750-769.

36. Panov AV, Golubenko MV. Human metabolic syndrome as one of the last stages of postembryonic ontogenesis. Understanding human heart diseases at old age. *EC Cardiology*. 2020; 7.8: 41-47.

37. Panov AV, Dikalov SI. Cardiolipin, perhydroxyl radicals and lipid peroxidation in mitochondrial dysfunctions and aging. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020; 1323028. doi: 10.1155/2020/1323028

38. Panov A, Orynbayeva Z. Determination of mitochondrial metabolic phenotype through investigation of the intrinsic inhibition of succinate dehydrogenase. *Analytical Biochemistry*. 2018; 552: 30-37. doi: 10.1016/j.ab.2017.10.010

39. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1956; 11(3): 298-300. doi: 10.1196/annals.1354.003

40. Harman D. Free radical theory of aging: Consequences of mitochondrial aging. *Age*. 1983; 6: 86-94. doi: 10.1007/BF02432509

41. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev*. 1998; 78(2): 547-581. doi: 10.1152/physrev.1998.78.2.547

42. Kukat C, Wurm CA, Spahr H, Falkenberg M, Larsson NG, Jakobs S. Super-resolution microscopy reveals that mammalian mitochondrial nucleoids have a uniform size and frequently contain a single copy of mtDNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108(33): 13534-13539. doi: 10.1073/pnas.1109263108

43. Anderson AP, Xuemei L, William R, Yin YW. Oxidative damage diminishes mitochondrial DNA polymerase replication fidelity. *Nucleic Acids Research*. 2020; 48(2): 817-829. doi: 10.1093/nar/gkz1018

44. Trifunovic A, Hansson A, Wredenberg A, Rovio AT, Dufour E, Khvorostov I, et al. Somatic mtDNA mutations cause aging phenotypes without affecting reactive oxygen species production. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(50): 17993-17998. doi: 10.1073/pnas.0508886102

45. Panov AV. A new look at the causes of heart failure at old age. *EC Cardiology*. 2020; 7.2: 01-07.

46. Neckelmann N, Li K, Wade RP, Shuster R, Wallace DC. cDNA sequence of a human skeletal muscle ADP/ATP translocator: lack of a leader peptide, divergence from a fibroblast translocator cDNA, and coevolution with mitochondrial DNA genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987; 84(21): 7580-7584. doi: 10.1073/pnas.84.21.7580

47. Szczepanowska K, Trifunovic A. Origins of mtDNA mutations in ageing. *Essays in Biochemistry*. 2017; 61.3: 325-337. doi: 10.1042/EBC20160090

48. Back JW, Sanz MA, De Jong L, De Koning LJ, Nijtmans GL, De Koster CG, et al. A structure for the yeast prohibitin complex: Structure prediction and evidence from chemical crosslinking and mass spectrometry. *Protein Sci*. 2002; 11(10): 2471-2478. doi: 10.1110/ps.0212602

49. Gemmell NJ, Metcalf VJ, Allendorf FW. Mother's curse: the effect of mtDNA on individual fitness and population viability. *Trends Ecol Evol*. 2004; 19: 238-244. doi: 10.1016/j.tree.2004.02.002

50. Muller M, Martin W. The genome of Rickettsia prowazekii and some thoughts on the origin of mitochondria and hydrogenosomes. *Bioessays*. 1999; 21(5): 377-381. doi: 10.1002/(SICI)1521-1878(199905)21:5<377::AID-BIES4>3.0.CO;2-W

51. Hoekstra RF. Evolutionary biology: why sex is good. *Nature*. 2005; 434(7033): 571-573. doi: 10.1038/434571a

52. Hoekstra RF. Evolutionary origin and consequences of uniparental mitochondrial inheritance. *Hum Reprod*. 2000; 15(Suppl 2): 102-111. doi: 10.1093/humrep/15.suppl_2.102

53. Muller HJ. The relation of recombination to mutational advance. *Mutat Res*. 1964; 1(1): 2-9. doi: 10.1016/0027-5107(64)90047-8

54. Jenuth JP, Peterson AC, Fu K, Shoubridge EA. Random genetic drift in the female germline explains the rapid segregation of mammalian mitochondrial DNA. *Nat Genet*. 1996; 14(2): 146-151. doi: 10.1038/ng1096-146

55. Bergstrom CT, Pritchard J. Germline bottlenecks and the evolutionary maintenance of mitochondrial genomes. *Genetics*. 1998; 149(4): 2135-2146.

56. Michaels GS, Hauswirth WW, Laipis PJ. Mitochondrial DNA copy number in bovine oocytes and somatic cells. *Dev Biol*. 1982; 94(1): 246-251. doi: 10.1016/0012-1606(82)90088-4

57. Reynier P, May-Panloup P, Chretien MF, Morgan CJ, Jean M, Savagner F, et al. Mitochondrial DNA content affects the fertilizability of human oocytes. *Mol Hum Reprod*. 2001; 7(5): 425-429. doi: 10.1093/molehr/7.5.425

58. Sutovsky P, Moreno RD, Ramalho-Santos J, Dominko T, Simerly C, Schatten G. Ubiquitin tag for sperm mitochondria. *Nature*. 1999; 402(6760): 371-372. doi: 10.1038/46466

59. Thompson WE, Ramalho-Santos J, Sutovsky P. Ubiquitination of prohibitin in mammalian sperm mitochondria: possible roles in the regulation of mitochondrial inheritance and sperm quality control. *Biol Reprod*. 2003; 69(1): 254-260. doi: 10.1095/biolreprod.102.010975

60. Artal-Sanz M, Tavernarakis N. Prohibitin and mitochondrial biology. *Trends Endocrinol Metab*. 2009; 20(8): 394-401. doi: 10.1016/j.tem.2009.04.004

61. Frank SA, Hurst LD. Mitochondria and male disease. *Nature*. 1996; 383: 224. doi: 10.1038/383224a0

62. Ruiz-Pesini E, Lapena AC, Diez-Sanchez C, Perez-Martos A, Montoya J, Alvarez E, et al. Human mtDNA haplogroups associated with high or reduced spermatozoa motility. *Am J Hum Genet*. 2000; 67(3): 682-696. doi: 10.1086/303040

63. Gemmell NJ, Allendorf FW. Mitochondrial mutations may decrease population viability. *Trends Ecol Evol*. 2001; 16: 115-117. doi: 10.1016/S0169-5347(00)02087-5

64. Rand DM. The units of selection on mitochondrial DNA. *Annu Rev Ecol Syst*. 2001; 32: 415-449. doi: 10.1146/annurev.ecolsys.32.081501.114109

65. Lynch M, Blanchard JL. Deleterious mutation accumulation in organelle genomes. *Genetica*. 1998; 102-103(1-6): 29-39. doi: 10.1023/A:1017022522486

66. Lewontin RC. The units of selection. *Annu Rev Ecol Syst*. 1970; 1: 1-18. doi: 10.1146/annurev.es.01.110170.000245

67. Reid RA. Selfish DNA in "petite" mutants. *Nature*. 1980; 285: 620. doi: 10.1038/285620b0

68. Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science*. 1999; 283: 1482-1488. doi: 10.1126/science.283.5407.1482

69. Craig DM. Group selection versus individual selection: an experimental analysis. *Evolution*. 1982; 36(2): 271-282. doi: 10.2307/2408045

70. Goodnight CJ, Stevens L. Experimental studies of group selection: what do they tell us about group selection in nature? *Am Nat*. 1997; 150(1): S59-S79. doi: 10.1086/286050

71. Swenson W, Wilson DS, Elias R. Artificial ecosystem selection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97(17): 9110-9114. doi: 10.1073/pnas.150237597

72. Goodnight CJ. Heritability at the ecosystem level. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97(17): 9365-9466. doi: 10.1073/pnas.97.17.9365

73. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020; 323(18): 1824-1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019

74. Blinov VM, Zverev VV, Krasnov GS, Filatov FP, Shargunov AV. Viral component of the human genome. *Molecular Biology.* 2017; 51, 205-215. doi: 10.1134/S0026893317020066

75. Brown JA, Sammy MJ, Ballinger SW. An evolutionary, or"mitocentric" perspective on cellular function and disease. *Redox Biol.* 2020; 36: 101568. doi: 10.1016/j.redox.2020.101568

76. Mereschkowsky C. Über Natur und Ursprung der Chromatophoren imPflanzenreiche. *Biol Centralbl.* 1905; 25: 593-604.

77. Portier P. *Les Symbiotes.* Paris: Masson; 1918.

78. Walli IE. *Symbionticism and the origin of species.* Baltimore: Williams & Wilkins Company; 1927.

79. Sagan L. On the origin of mitosing cells. *J Theor Biol.* 1967; 14(3): 255-274. doi: 10.1016/0022-5193(67)90079-3

80. Lake JA. Lynn Margulis (1938-2011). *Nature*. 2011; 480(7378): 458. doi: 10.1038/480458a

81. Schwartz RM, Dayhoff MO. Origins of prokaryotes, eukaryotes, mitochondria, and chloroplasts. *Science.* 1978; 199(4327): 395-403. doi: 10.1126/science.202030

Сведения об авторах

Панов Александр Васильевич – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: alexander.panov55@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8198-7780

Голубенко Мария Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», https://orcid.org/0000-0002-7692-9954

Даренская Марина Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», https://orcid.org/0000-0003-3255-2013

Колесников Сергей Иванович – академик РАН, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», https://orcid.org/0000-0003-2124-6328

Information about authors

Alexander V. Panov – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for the Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: alexander.panov55@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8198-7780

Maria V. Golubenko – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, https://orcid.org/0000-0002-7692-9954

Marina A. Darenskaya – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for the Family Health and Human Reproduction Problems, https://orcid.org/0000-0003-3255-2013

Sergei I. Kolesnikov – Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Chief Research Officer, Scientific Centre for the Family Health and Human Reproduction Problems, https://orcid.org/0000-0003-2124-6328

Статья получена: 31.08.2020. Статья принята: 15.10.2020. Статья опубликована: 26.10.2020.
Received: 31.08.2020. Accepted: 15.10.2020. Published: 26.10.2020.