

1. Введение

В этом курсе мы рассматриваем митохондриальную ДНК, её происхождение, механизмы мутагенеза и последствия накопления мутаций. Митохондрии являются потомками бактерий, и понимание мутаций в бактериальных системах помогает глубже понять процессы, происходящие в митохондриях.

Основная цель лекции — объяснить, **как возникают мутации, какие процессы определяют их частоту и почему мутагенез является ключевым фактором эволюции и патогенеза.**

2. Происхождение митохондрий

Митохондрия произошла от бактерии, предположительно родственницы альфапротеобактерий. Эта бактерия вошла в симбиотическую связь с клеткой предка всех эукариот. Подобные события происходили и с хлоропластами, причём многократно.

Этот симбиоз объясняет, почему митохондриальная ДНК сохраняет бактериальные черты: она кольцевая, компактная, кодирует ограниченное число белков и обладает рядом структурных свойств, общих с бактериальной ДНК.

Хотя за время эволюции митохондрия утратила значительную часть своих генов и функций, её генетическая организация и механизмы мутагенеза остаются тесно связаны с бактериальными.

3. Структура митохондриальной ДНК

Митохондриальная ДНК имеет кольцевую форму и содержит около 16,5 тысяч пар оснований — значительно меньше, чем у бактериальных геномов. В ней закодировано несколько ключевых белков дыхательной цепи, а также тРНК и рРНК.

Однако большая часть функций митохондрий обеспечивается белками, закодированными в ядре и импортируемыми в митохондрию.

Тем не менее, именно собственная ДНК митохондрии испытывает на себе мутационные процессы, которые важны для понимания заболеваний, обмена веществ и старения.

4. Что такое мутация

Мутация — это устойчивое изменение последовательности ДНК, которое сохраняется после репликации.

Важно отличать мутацию от повреждения ДНК:

- **повреждение** — химическое изменение структуры нуклеотида или цепи;
- **мутация** — изменение, закреплённое репликацией и передаваемое потомкам клетки.

Мутации возникают случайно, но их вероятность зависит от множества факторов.

Они являются основным источником генетического разнообразия и ключевым материалом для действия естественного отбора.

5. Виды последствий мутаций

Мутации могут иметь разные последствия для организма:

Полезные мутации

Такие мутации повышают приспособленность организма. Особь с полезной мутацией оставляет больше потомков, и частота мутации увеличивается. В некоторых случаях мутация может фиксироваться — становиться общей для всей популяции.

Вредные мутации

Они уменьшают приспособленность и со временем исчезают под действием отбора.

Нейтральные мутации

Не оказывают заметного влияния на выживание и репродукцию.

Часто именно они накапливаются благодаря случайным процессам в популяциях.

Полезные мутации редки, потому что вероятнее нарушить работающий механизм, чем улучшить его.

6. Скорость возникновения мутаций

Скорость мутаций у бактерий составляет примерно:

10^{-10} замен на нуклеотид за одно поколение.

Если учесть, что бактериальный геном содержит порядка миллиона нуклеотидов, то в среднем мутация в геноме возникает раз в несколько тысяч поколений.

Эти параметры важны, потому что митохондриальная ДНК сталкивается с аналогичными механизмами мутагенеза, но имеет существенно менее развитые системы репарации.

7. Источники мутаций

Внутренние источники

1. Ошибки репарации

Система исправления повреждений ДНК не идеальна. Иногда повреждённый участок восстанавливается неправильно, что приводит к мутации.

2. Ошибки рекомбинации и генной конверсии

Эти процессы также могут порождать неверные замены и структурные изменения.

Внешние химические факторы

Химические мутагены могут:

- напрямую взаимодействовать с ДНК,
- изменять метаболизм клетки так, что она начинает производить активные соединения, повреждающие ДНК.

К таким соединениям относятся, например, реактивные формы кислорода — побочные продукты клеточного дыхания, которые способны окислять нуклеотиды.

8. Физические факторы мутагенеза

Ультрафиолетовое излучение

УФ вызывает сшивку соседних пиримидинов, искажая структуру ДНК. Репарация такого участка нередко приводит к ошибкам и формированию мутации.

Рентгеновское излучение

Вызывает образование активных форм кислорода и разрывы ДНК. Особенно опасны двуцепочечные разрывы, поскольку их восстановление может приводить к значительным перестройкам.

9. Нейтральная оценка мутагенеза: эксперименты накопления мутаций

Чтобы измерить чистую скорость возникновения мутаций, используют эксперименты по накоплению мутаций (mutation accumulation experiments) с «бутылочным горлышком»: из каждого поколения выбирают одну случайную клетку.

Такое ограничение подавляет действие отбора, и мутации накапливаются независимо от их влияния на приспособленность (кроме летальных).

Этот метод позволяет выявить **нейтральный мутационный спектр** — набор частот мутаций разных типов, возникающих в отсутствие отбора.

10. Мутационные спектры

Мутационный спектр отражает частоты различных типов замен. Он зависит от:

- ошибок репликации,
- характера репарации,
- химической среды клетки,
- концентрации кислорода,
- состояния метаболизма.

Поскольку митохондрии произошли от бактерий, их мутационные спектры во многом сходны по типам замен, но различаются по частоте, что связано с утратой ряда репарационных механизмов.

11. Различия мутаций на лидирующей и отстающей цепи

Во время репликации:

- лидирующая цепь остаётся двуцепочечной и более защищённой;
- отстающая цепь часто находится в одноцепочечном состоянии и намного уязвимее.

По этой причине на отстающей цепи чаще появляются определённые типы замен (например, $A \rightarrow G$ и $C \rightarrow T$), что отражает различия в химической стабильности одноцепочечной и двуцепочечной ДНК.

12. Особенности митохондриальной репарации

По сравнению с бактериями митохондрия утратила большинство систем репарации ДНК.

Она сохраняет только минимальный набор механизмов, и поэтому:

- митохондриальная ДНК гораздо более уязвима к повреждениям,
- мутации накапливаются быстрее,
- многие заболевания связаны именно с нарушениями митохондриального генома.

Это делает изучение мутагенеза митохондрий особенно важным.

13. Соматические мутации в тканях человека

Митохондриальная ДНК накапливает соматические мутации на протяжении жизни организма. Их характер зависит от:

- уровня кислорода,
- интенсивности метаболизма,
- скорости деления клеток.

Разные ткани демонстрируют свои собственные мутационные «подписи».

Например, клетки кожи и клетки нервной системы имеют различный спектр мутаций, что позволяет использовать митохондриальную ДНК как индикатор физиологического состояния тканей.

14. Хрупкость митохондриального генома

Некоторые участки митохондриальной ДНК более подвержены разрывам и ошибкам репликации. Это связано как с особенностями последовательности, так и с ограниченной репарацией.

Такие участки легче подвергаются крупным повреждениям, в том числе делециям, которые могут приводить к возрастным нарушениям, нейродегенерации и снижению функции мышц.

15. Заключение

Мутагенез — фундаментальный процесс, определяющий эволюцию и разнообразие организмов.

Для митохондрий, как для органелл с бактериальным происхождением и уменьшенным набором репарационных систем, мутации играют особенно значимую роль.

Изучение мутационных спектров и механизмов мутагенеза помогает:

- понимать работу клеточных систем,
- выявлять причины заболеваний,
- анализировать состояние тканей,
- оценивать влияние возраста и метаболических условий.

Митохондриальная ДНК остаётся мощным инструментом исследований благодаря своей простой структуре, высокой скорости мутаций и связи с важнейшими биологическими функциями клетки.

Литература:

1. Leeflang, J., Wright, J.A., Worthley, D.L., Din, M.O., and Woods, S.L. (2025). Evolutionary adaptation of probiotics in the gut: selection pressures, optimization strategies, and regulatory challenges. *Npj Biofilms Microbiomes* 11, 96. <https://doi.org/10.1038/s41522-025-00734-6>.
2. Nesta, A.V., Tafur, D., and Beck, C.R. (2021). Hotspots of Human Mutation. *Trends Genet.* 37, 717–729. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2020.10.003>.
3. Shojaeisaadi, H., Schoenrock, A., Meier, M.J., Williams, A., Norris, J.M., Palmer, N.D., Yauk, C.L., and Marchetti, F. (2024). Mutational signature analyses in multi-child families reveal sources of age-related increases in human germline mutations. *Commun. Biol.* 7, 1451. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-07140-2>.
4. Dexheimer, T.S. (2013). DNA Repair Pathways and Mechanisms. In *DNA Repair of Cancer Stem Cells*, L. A. Mathews, S. M. Cabarcas, and E. M. Hurt, eds. (Springer Netherlands), pp. 19–32. https://doi.org/10.1007/978-94-007-4590-2_2.
5. Swamy, K.B.S., and Zhou, N. (2019). Experimental evolution: its principles and applications in developing stress-tolerant yeasts. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 103, 2067–2077. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-09616-2>.

6. Foster, P.L., Lee, H., Popodi, E., Townes, J.P., and Tang, H. (2015). Determinants of spontaneous mutation in the bacterium *Escherichia coli* as revealed by whole-genome sequencing. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112, E5990–E5999. <https://doi.org/10.1073/pnas.1512136112>.
7. DNA Replication, Repair, and Mutagenesis
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-095461-2.00022-9>.
8. Shewaramani, S., Finn, T.J., Leahy, S.C., Kassen, R., Rainey, P.B., and Moon, C.D. (2017). Anaerobically Grown *Escherichia coli* Has an Enhanced Mutation Rate and Distinct Mutational Spectra. *PLoS Genet.* 13, e1006570. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006570>.
9. Maharjan, R.P., and Ferenci, T. (2017). A shifting mutational landscape in 6 nutritional states: Stress-induced mutagenesis as a series of distinct stress input–mutation output relationships. *PLOS Biol.* 15, e2001477. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2001477>.
10. Stewart, J.B., and Chinnery, P.F. (2021). Extreme heterogeneity of human mitochondrial DNA from organelles to populations. *Nat. Rev. Genet.* 22, 106–118. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-00284-x>.
11. Mikhailova, A.G., Mikhailova, A.A., Ushakova, K., Tretiakov, E.O., Iliushchenko, D., Shamansky, V., Lobanova, V., Kozenkov, I., Efimenko, B., Yurchenko, A.A., et al. (2022). A mitochondria-specific mutational signature of aging: increased rate of A > G substitutions on the heavy strand. *Nucleic Acids Res.* 50, 10264–10277. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac779>.
12. Iliushchenko, D., Efimenko, B., Mikhailova, A.G., Shamanskiy, V., Saparbaev, M.K., Matkarimov, B.T., Mazunin, I., Voronka, A., Knorre, D., Kunz, W.S., et al. (2025). Deciphering the Foundations of Mitochondrial Mutational Spectra: Replication-Driven and Damage-Induced Signatures Across Chordate Classes. *Mol. Biol. Evol.* 42, msae261. <https://doi.org/10.1093/molbev/msae261>.