

Изменчивость митохондриального генома при внезапной сердечной смерти

Голубенко М.В.^{1,2}, Салахов Р.Р.¹, Цепочкина А.В.², Афанасьев С.А.³, Муслимова Э.Ф.³, Реброва Т.Ю.³, Арчаков Е.А.³, Борисова Е.В.³, Баталов Р.Е.³, Максимов В.Н.⁴, Иванова А.А.⁴, Гуражева А.А.⁴, Орлов П.С.⁴, Бабушкина Н.П.¹, Зарубин А.А.¹, Понасенко А.В.², Назаренко М.С.¹, Пузырев В.П.¹

1 — Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН 6304050, г. Томск, ул. Набережная Ушайки, 10

2 — Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний РАН 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

3 — Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

4 — Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10.

Проведено исследование полиморфизма митохондриального генома и числа копий мтДНК в клетке при внезапной сердечной смерти (ВСС). Выявлено более низкое значение числа копий мтДНК в миокарде умерших ВСС. Анализ полиморфизма мтДНК показал более высокую частоту гаплогруппы H1 в выборке ВСС, по сравнению с популяцией, а также более высокую частоту миссенс-варианта Ala177Thr в гене *ATP6* у лиц, переживших остановку сердца. Результаты исследования указывают на связь полиморфизма мтДНК и числа копий мтДНК в клетке с риском внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: митохондриальная ДНК, полиморфизм, внезапная сердечная смерть

Для цитирования: Голубенко М.В., Салахов Р.Р., Цепочкина А.В., Афанасьев С.А., Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Арчаков Е.А., Борисова Е.В., Баталов Р.Е., Максимов В.Н., Иванова А.А., Гуражева А.А., Орлов П.С., Бабушкина Н.П., Зарубин А.А., Понасенко А.В., Назаренко М.С., Пузырев В.П. Изменчивость митохондриального генома при внезапной сердечной смерти. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 31-32.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.31-32

Автор для корреспонденции: Голубенко Мария Владимировна, e-mail: maria-golubenko@medgenetics.ru

Финансирование: Программа фундаментальных научных исследований РАН и Комплексная программа фундаментальных исследований СО РАН «Междисциплинарные интеграционные исследования».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Mitochondrial genome variability in sudden cardiac death

Golubenko M.V.^{1,2}, Salakhov R.R.¹, Tsepokina A.V.², Afanasyev S.A.³, Muslimova E.F.³, Rebrova T.Y.³, Archakov E.A.³, Borisova E.V.³, Batalov R.E.³, Maximov V.N.⁴, Ivanova A.A.⁴, Gurazheva A.A.⁴, Orlov P.S.⁴, Babushkina N.P.¹, Zarubin A.A.¹, Ponasenko A.V.², Nazarenko M.S.¹, Puzyrev V.P.¹

1 — Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences Naberezhnaya Ushaiki 10, Tomsk, 6304050, Russia

2 — Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases Sosnoviy blvd 6, Kemerovo, 650002, Russia

3 — Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences Kievskaya str. 111a, Tomsk, 634012, Russia

4 — Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences Ak. Lavrentyev av. 10, Novosibirsk, 630090, Russia.

We studied mitochondrial DNA polymorphism and mtDNA copy number in sudden cardiac death (SCD). In the SCD group, a lower mtDNA copy number was found in the myocardium. Analysis of mtDNA polymorphism revealed a higher frequency of H1 haplogroup in the SCD samples, compared with the population, as well as higher frequency of missense variant Ala177Thr in *ATP6* gene in the group of cardiac arrest survivors. The results of the study suggest association of mtDNA polymorphism and mtDNA copy number with the risk of sudden cardiac death.

Keywords: mitochondrial DNA, polymorphism, sudden cardiac death

For citation: Golubenko M.V., Salakhov R.R., Tsepokina A.V., Afanasyev S.A., Muslimova E.F., Rebrova T.Y., Archakov E.A., Borisova E.V., Batalov R.E., Maximov V.N., Ivanova A.A., Gurazheva A.A., Orlov P.S., Babushkina N.P., Zarubin A.A., Ponasenko A.V., Nazarenko M.S., Puzyrev V.P. Mitochondrial genome variability in sudden cardiac death. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 31-32. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.31-32

Corresponding author: Maria Golubenko, **e-mail:** maria-golubenko@medgenetics.ru

Funding. Siberian branch of the Russian Academy of Sciences, the Program for basic scientific research and the Complex program for basic research «Interdisciplinary integrative studies».

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 20.05.2020

Митохондриальная дисфункция играет значительную роль в патогенезе внезапной сердечной смерти (ВСС), а полиморфизм мтДНК может влиять на функцию митохондрий через изменение эффективности окислительного фосфорилирования [1]. Число копий мтДНК в клетке также является показателем, характеризующим состояние митохондрий [2].

Цель работы – исследование полиморфизма мтДНК и изменчивости числа копий мтДНК в клетке как факторов риска ВСС.

Материал и методы

Число копий мтДНК в клетке было определено в образцах миокарда лиц, умерших ВСС в сравнении с умершими по другим причинам (n=260), а также в лейкоцитах крови популяционной выборке жителей г. Новосибирска (n=277) методом ПЦР в реальном времени. Полиморфизм мтДНК изучали с помощью секвенирования первого гипервариабельного сегмента D-петли мтДНК и рестрикционного анализа, позволяющего определить гаплогруппы мтДНК. Кроме того, в выборке индивидов, переживших внезапную остановку сердца (n=53) была секвенирована полная последовательность мтДНК методом высокопроизводительного секвенирования (MiSeq, Illumina).

Результаты

Исследование числа копий мтДНК показало снижение этого показателя в образцах миокарда умерших ВСС. Выявлены различия числа копий мтДНК между гаплогруппами кластера JT. В группе ВСС была зарегистрирована более высокая частота гаплогруппы H1 в сравнении с популяцией, а также у мужчин в сравнении с женщинами. Для этой гаплогруппы в других исследованиях также была показана ассоциация с ВСС [3], а также с неблагоприятным прогнозом после инфаркта миокарда [4]. Анализ мтДНК в выборке пациентов с перенесенной остановкой сердца выявил более высокую частоту замены G9055A (Ala177Thr) в гене субъединицы б АТФ-синтазы, по сравнению с популяцией.

Выводы

Таким образом, в качестве возможных факторов риска ВСС можно рассматривать снижение числа ко-

пий мтДНК в клетке, принадлежность мтДНК к гаплогруппе H1, а также миссенс-вариант Ala177Thr в гене АТФб. Полученные результаты свидетельствуют в пользу гипотезы о роли митохондриальной дисфункции и вариантов митохондриального генома в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и в определении риска ВСС.

Литература

1. Афанасьев С.А., Голубенко М.В., Цапко Л.П., Пузырев В.П. Полиморфизм митохондриальной ДНК в патогенетике внезапной сердечной смерти. *Сибирский научный медицинский журнал* 2018; 38(6): 49–56.
2. Максимов В.Н., Гуражева А.А., Максимова Ю.В. Количество копий митохондриальной ДНК лейкоцитов как маркер предрасположенности к ишемической болезни сердца и внезапной сердечной смерти. *Атеросклероз* 2018; 14(3): 64–69.
3. 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; 134(1): 39–44.
4. Голубенко М.В., Салахов Р.Р., Макеева О.А., Гончарова И.А., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Ассоциации полиморфизма митохондриальной ДНК с инфарктом миокарда и прогностически значимыми признаками атеросклероза. *Молекулярная биология* 2015; 49(6): 968–976.

References

1. Afanasyev S.A., Golubenko M.V., Tsapko L.P., Puzyrev V.P. Polimorfizm mitokhondrial'noy DNK v patogenetike vnezapnoy serdechnoy smerti [Mitochondrial DNA polymorphism and pathogenetics of sudden cardiac death (review)]. *Sibirskij nauchnyj meditsinskij zhurnal [Siberian Research Medical Journal]* 2018; 38(6): 49–56. (In Russ.)
2. Maksimov V.N., Gurazheva A.A., Maksimova Yu.V. Kolichestvo kopij mitokhondrialnoj DNK lejkotsitov kak marker predraspolozhennosti k ishemicheskoj bolezni serdtsa i vnezapnoj serdechnoj smerti [Number of copies of mitochondrial DNA of leukocytes as a marker of predisposition to coronary heart disease and sudden cardiac death]. *Atherosclerosis [Atherosclerosis]* 2018; 14(3):64–69. (In Russ.)
3. 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; 134(1): 39–44.
4. Golubenko M.V., Puzyrev V.P., Salakhov R.R., Makeeva O.A., Goncharova I.A., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Assotsiatsii polimorfizma mitokhondrial'noy DNK s infarktomiokarda i prognosticheski znachimymi priznakami ateroskleroza [Association of mitochondrial DNA polymorphism with myocardial infarction and prognostic signs for atherosclerosis]. *Molekulyarnaya biologiya [Molecular Biology]* 2015; 49(6): 968–976. (In Russ.)