


DOI 10.18699/vjgb-24-53

Вольности генома: инсерции фрагментов митохондриальной ДНК в ядерный геном

М.В. Голубенко  , В.П. Пузырёв 

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

 maria-golubenko@medgenetics.ru

Аннотация. Переход отдельных фрагментов митохондриальной ДНК в ядро и встраивание их в ДНК хромосом являются особым типом генетической изменчивости, характеризующим связь и взаимодействие двух геномов эукариотической клетки. В геноме человека содержится несколько сотен таких инсерций (NUMTS). Статья посвящена обзору современного состояния исследований в этой области. К настоящему времени получены данные о том, что появление новых инсерций мтДНК в ядерном геноме – редкое, но не исключительное событие. Встраивание новых фрагментов мтДНК в ядерный геном происходит при репарации двуниевых разрывов ДНК по механизму негомологичного соединения концов. Наряду с эволюционно стабильными «генетически ископаемыми», встроившимися в ядерный геном миллионы лет назад и общими для многих видов и более крупных таксонов, существуют видоспецифичные, полиморфные и «приватные» NUMTS. Копии фрагментов митохондриальной ДНК в ядерном геноме человека могут интерферировать с митохондриальной ДНК при экспериментальных исследованиях митохондриального генома, таких как генотипирование и изучение гетероплазмии отдельных вариантов мтДНК, анализ метилирования мтДНК, определение числа копий мтДНК в клетке. Кроме того, в некоторых случаях инсерция нескольких копий полной последовательности митохондриального генома может имитировать наследование мтДНК от отца к детям. Вопрос о функциональной значимости NUMTS остается малоизученным. В частности, они могут являться источником изменчивости для модуляции экспрессии и сплайсинга. Роль NUMTS как причины развития моногенной наследственной патологии невелика, поскольку описано всего несколько случаев заболеваний, обусловленных NUMTS. Помимо этого, NUMTS могут служить маркерами для эволюционно-генетических исследований. Отдельный интерес представляет значение NUMTS в эволюции генома эукариот. Постоянный поток функционально неактивных последовательностей ДНК из митохондрий в ядро и его значение можно исследовать с точки зрения современных представлений теории эволюции, связанных с неадаптивностью сложности и центральной ролью стохастических процессов в формировании структуры геномов.

Ключевые слова: митохондриальная ДНК; ядерные копии мтДНК; NUMTS; эволюция генома, наследование мтДНК.


Для цитирования: Голубенко М.В., Пузырёв В.П. Вольности генома: инсерции фрагментов митохондриальной ДНК в ядерный геном. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(5):467-475. DOI 10.18699/vjgb-24-53

Финансирование. Исследование выполнено в рамках программы ФНИ РАН, регистрационный номер НИР 122020300041-7.

Liberties of the genome: insertions of mitochondrial DNA fragments into nuclear genome

M.V. Golubenko  , V.P. Puzyrev 

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

 maria-golubenko@medgenetics.ru

Abstract. The transition of detached fragments of mitochondrial DNA into the nucleus and their integration into chromosomal DNA is a special kind of genetic variability that highlights the relation between the two genomes and their interaction in a eukaryotic cell. The human genome contains several hundreds of insertions of mtDNA fragments (NUMTS). This paper presents an overview of the current state of research in this area. To date, evidence has been obtained that the occurrence of new mtDNA insertions in the nuclear genome is a seldom but not exceptionally rare event. The integration of new mtDNA fragments into the nuclear genome occurs during double-strand DNA break repair through the non-homologous end joining mechanism. Along with evolutionarily stable “genetic fossils” that were integrated into the nuclear genome millions of years ago and are shared by many species, there are NUMTS that could be species-specific, polymorphic in a species, or “private”. Partial copies of mitochondrial DNA

in the human nuclear genome can interfere with mtDNA during experimental studies of the mitochondrial genome, such as genotyping, heteroplasmy assessment, mtDNA methylation analysis, and mtDNA copy number estimation. In some cases, the insertion of multiple copies of the complete mitochondrial genome sequence may mimic paternal inheritance of mtDNA. The functional significance of NUMTS is poorly understood. For instance, they may be a source of variability for expression and splicing modulation. The role of NUMTS as a cause of hereditary diseases is negligible, since only a few cases of diseases caused by NUMTS have been described so far. In addition, NUMTS can serve as markers for evolutionary genetic studies. Of particular interest is the meaning of NUMTS in eukaryotic genome evolution. The constant flow of functionally inactive DNA sequences from mitochondria into the nucleus and its significance could be studied in view of the modern concepts of evolutionary theory suggesting non-adaptive complexity and the key role of stochastic processes in the formation of genomic structure.

Key words: mitochondrial DNA; nuclear copies of mtDNA; NUMTS; genome evolution; mtDNA inheritance.

For citation: Golubenko M.V., Puzyrev V.P. Liberties of the genome: insertions of mitochondrial DNA fragments into nuclear genome. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;28(5):467-475. DOI 10.18699/vjgb-24-53

Введение

Митохондриальная ДНК (мтДНК), локализованная за пределами ядра клетки, является особенной частью генома. Установление симбиоза между предком эукариотической клетки и предком митохондрии стало важнейшим событием биологической эволюции, обусловившим появление эукариот. В процессе дальнейшей эволюции эукариот большинство генов переместилось из митохондрий в ядро. Этот процесс, по-видимому, начался непосредственно после внедрения альфа-протеобактерий в цитоплазму проэукариоты (Панов и др., 2020). Более того, предполагают, что даже мозаичная структура генов эукариот возникла в результате встраивания в геном фрагментов ДНК эндосимбионтов на ранних стадиях эукариотической эволюции, что, в свою очередь, стимулировало компартиментализацию клетки и обособление ядра (Koonin, 2006; Rogozin et al., 2012).

Геномы современных митохондрий содержат очень ограниченный набор генов. У большинства животных мтДНК кодирует только 13 белковых субъединиц дыхательной цепи, а также рибосомные и транспортные РНК. Остальные гены давно и необратимо «переселились» в ядро. Тем не менее сравнительный анализ геномных последовательностей показывает, что встраивание новых фрагментов мтДНК в ядерный геном происходит и в настоящее время, уже как микроэволюционный процесс. Таким образом, в хромосомах современных эукариот – в частности, млекопитающих, и в том числе в геноме человека, есть множество участков, гомологичных митохондриальному геному. Для этих последовательностей используют название NUMT, или NUMTS (NUclear MiTochondrial Sequences – ядерные митохондриальные последовательности). Локализация NUMTS в геноме часто ассоциирована с повторяющимися элементами и транспозонами, но сами по себе эти фрагменты не являются мобильными генетическими элементами. «Предназначение» NUMTS пока не определено. Они вызывают интерес и с практической точки зрения, так как могут проявлять патологический эффект, и в теоретическом аспекте, поскольку могут представлять собой отдельный способ эволюции генома.

Статья посвящена обзору современного состояния исследований феномена NUMTS и их значению в жизни генома человека.

Распространенность NUMTS в геноме человека

Уже вскоре после определения полной последовательности митохондриальной ДНК человека были обнаружены гомологичные мтДНК фрагменты, встроенные в последовательность ДНК хромосом (Tsuzuki et al., 1983). По мере секвенирования генома человека и анализа гомологии NUMTS с современной мтДНК человека и других видов было показано, что инсерции фрагментов мтДНК в хромосомы – продолжающийся процесс (Mourier et al., 2001). NUMTS найдены на всех хромосомах и чаще всего локализованы в областях, богатых различными повторами. С развитием технологий секвенирования, биоинформатики и накоплением данных об индивидуальных геномах выявляется все больше таких инсерций, и становится ясно, что NUMTS – распространенный феномен. Например, последовательность референсного генома человека версии GRCh37/hg19 содержит 766 вставок фрагментов митохондриального генома, гомологичных современной референсной последовательности мтДНК (Calabrese et al., 2012). Чуть позже анализ данных проекта «1000 геномов» (999 человек из 20 популяций) выявил 141 полиморфный сайт NUMTS в ядерном геноме в дополнение к «фиксированным» в популяциях инсерциям. Из них 42 % полиморфных NUMTS были расположены в интронах генов, а 43 % – в межгенных регионах. Большинство этих NUMTS «младше» миллиона лет (Dayama et al., 2014).

Проведенный недавно анализ полных геномов 66 тыс. индивидов, в том числе более 10 тыс. трио (Wei et al., 2022), выявил уже более 1500 новых NUMTS, подавляющее большинство которых были редкими в популяции либо «приватными», т.е. найденными только у одного индивида. Оценена также частота инсерций NUMTS *de novo*: примерно одна на 10000 рождений и примерно одна на 1000 опухолей. Оценки времени интеграции в ядерный геном для нескольких сотен NUMTS показали, что в 90 % случаев эти события произошли не более 100 тыс. лет назад (Wei et al., 2022). Некоторые показатели, характеризующие многообразие NUMTS в геноме человека, представлены в табл. 1. Следует отметить, что общая длина NUMTS составляет около 630 тыс. п. н. (Tao et al., 2023), или примерно 0.02 % от всей длины генома человека.

Таблица 1. Характеристика «ландшафта» NUMTS в ядерном геноме человека

Литературный источник	Количество NUMTS	Медианное значение длины, п. н.	Общая длина, п. н.	Среднее значение гомологии с мтДНК, %
Ramos et al., 2011	755	225	548 250	79.2
Calabrese et al., 2012	766	214	541 113	79.5
Wei et al., 2022	1637 (включая полиморфные)	156	ND	ND
Tao et al., 2023	863	194	631 156	ND
Uvizl et al., 2024	846	ND	548 500	80.9

Примечание. ND – нет данных.

В зависимости от применяемых алгоритмов поиска минимальная длина выявляемых фрагментов мтДНК составляет от 30 п. н., и большинство их короче 500 п. н. Однако встречаются инсерции практически полной последовательности митохондриального генома. В частности, в межгенном регионе на хромосоме 4 расположена вставка длиной 14836 п. н., гомологичная участку длиной 14904 п. н. в последовательности мтДНК (позиции 661–15564) (Calabrese et al., 2012).

Митохондрии – не единственные органеллы, «посылающие» в ядро фрагменты своей ДНК. Этот процесс характерен и для пластид (Zhang et al., 2024). Кроме того, у разных биологических видов это явление может быть более или менее распространенным. Так, поиск NUMTS в геномах 13 различных видов выявил очень большие межвидовые различия: если нематода, представители двукрылых (анофелес, дрозofiла) или рыба фугу имеют в своем ядерном геноме лишь несколько фрагментов мтДНК, то у человека, некоторых насекомых, растений их несколько сотен (Richly, Leister, 2004; Leister, 2005). При этом количество NUMTS может зависеть от размера генома и особенностей процесса видообразования.

Приведенные данные говорят о том, что встраивание фрагментов мтДНК в ДНК хромосом – не редкий случай, а естественное свойство динамики генома человека, и, соответственно, его необходимо учитывать и исследовать в различных аспектах.

Механизм появления новых NUMTS

Практически все исследования показывают, что общим механизмом встраивания фрагментов мтДНК в ядерный геном является негомологичное соединение концов (Non-Homologous End Joining, NHEJ) как способ репарации двуниевых разрывов ДНК (Газиев, Шайхаев, 2010). Как правило, NUMTS ассоциированы с мобильными генетическими элементами: так, при исследовании 271 NUMTS, характерных для генома человека, было показано, что большинство из них расположены в пределах 150 п. н. от каких-либо повторяющихся элементов, преимущественно LINE и Alu повторов, или даже внутри этих последовательностей (Mishmar et al., 2004). Недавно проведенный поиск и анализ NUMTS в геномах 45 видов млекопитающих, в сущности, подтвердил этот факт (Uvizl et al., 2024).

В работе исследователей из Японии (Onozawa et al., 2015) было показано, что случаи инсерций, относящиеся ко второму классу «матрично-инсерционного полимор-

физма» (templated sequence insertion polymorphism, TSIP), имели характеристики, согласующиеся с их появлением в результате репарации двуцепочечных разрывов по механизму негомологичного соединения концов, и примечательно, что более чем в 20 % случаев «донором» ДНК для таких инсерций служила именно митохондриальная ДНК (Onozawa et al., 2015).

Согласно результатам экспериментов по облучению куриных яиц, у 25 % выживших эмбрионов (2 из 8) были обнаружены новые вставки фрагментов мтДНК (Абдуллаев и др., 2013). В статье о случае патогенной инсерции NUMTS *de novo*, приведшей к развитию синдрома Паллистера–Холла, упоминается, что семья, в которой родился больной ребенок, проживала на территории, подвергшейся воздействию последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. (Turner et al., 2003). Логично предположить, что, поскольку ионизирующая радиация приводит к двуниевым разрывам в ДНК, то вероятность встраивания фрагментов мтДНК в ядерный геном повышается, так как появление новых NUMTS ассоциировано с процессом репарации этих повреждений.

Следует отметить, что в неделящейся клетке ядерный и митохондриальный геномы отделены друг от друга в общей сложности четырьмя мембранами (двойная мембрана оболочки ядра и двойная мембрана митохондрий). Для встраивания фрагмента мтДНК в ДНК хромосомы необходимо, чтобы этот фрагмент смог попасть в ядро. К настоящему времени предложено несколько возможных путей такого переноса. Наиболее приемлемой является гипотеза, что фрагменты мтДНК, образующиеся при воздействии активных форм кислорода, попадают в цитоплазму в результате изменений в митохондриальной мембране (открытие пор, слияние/деление митохондрий и др.) и затем транспортируются в ядро в составе вакуолей (Puertas, González-Sánchez, 2020).

Исследование NUMTS в эволюционной генетике

В зависимости от времени происхождения NUMTS могут дать информацию об эволюционной истории человеческого вида (Hazkani-Kovo, 2009). При этом можно выделить две особенности эволюции NUMTS по сравнению с гомологичными им регионами мтДНК: с одной стороны, они являются псевдогенами, поэтому отбор на них не действует и мутационный процесс более «равномерен», а с другой стороны, скорость молекулярной эволюции после

встраивания в ядерный геном снижается в соответствии с общими различиями в частоте мутаций для ядерной и митохондриальной ДНК. То есть, с одной стороны, «биологические часы» для NUMTS работают более точно, а с другой – это своего рода «генетические ископаемые», содержащие информацию о гаплотипах мтДНК, которые могли не сохраниться в современных популяциях, а также являются «аутгруппой» для внутривидовой филогении (Bravi et al., 2006). Интересно, например, что два NUMTS в геноме человека, гомологичные гену *COI*, содержат нуклеотидные замены (по сравнению с референсной последовательностью мтДНК), характерные для наиболее древней митохондриальной супергаплогруппы L (Mishmar et al., 2004).

С помощью сравнительного анализа полиморфных NUMTS в геномах *Homo sapiens sapiens*, *H. sapiens neanderthalensis* и *H. sapiens denisova* были выявлены пять инсерций фрагментов мтДНК, произошедших в течение эволюции рода *Homo* и сохранившихся в геномах современных людей. Из них две NUMTS, найденные в геномах нескольких индонезийцев, произошли от митохондриального генома денисовцев, но в геном современного человека попали уже в составе фрагментов ядерной ДНК (Bücking et al., 2019). Анализ NUMTS в геномах человекообразных обезьян выявил несколько фрагментов, для которых характер дивергенции их последовательности от современных мтДНК этих видов указывал на то, что они попали в геномы гоминид тоже в составе ядерной ДНК вследствие гибридизации с неизвестными вымершими видами (Poradin et al., 2022). Интересно, что при анализе времени появления в геноме человека *Homo*-специфичных NUMTS возникновение значительного числа инсерций (треть из 18 анализируемых) по времени совпадало с предполагаемым временным интервалом происхождения рода *Homo*, а также с радикальными климатическими изменениями – около 2,5–2,9 млн лет назад. Таким образом, видообразование, вероятно, ассоциировано с увеличением интенсивности встраивания новых NUMTS в геном. Однако остается открытым вопрос о том, являются ли эти инсерции лишь маркерами периодов геномной нестабильности (“riders”) или же они играют значимую роль в ви-

дообразовании, изменяя структурную и экспрессионную архитектуру генома (“drivers”) (Gunbin et al., 2017). В пользу первой гипотезы свидетельствуют данные об аналогичном «взрыве» частоты NUMTS у сумчатых куниц, произошедшем в этот же период (Hazkani-Covo, 2022). Вторая гипотеза заслуживает внимания в связи с тем фактом, что NUMTS нередко обнаруживаются в участках открытого хроматина, ассоциированных с гиперчувствительностью к ДНКазе I и с регуляцией экспрессии (Wang, Timmis, 2013). О неравномерности скорости инсерций ДНК органелл в хромосомы в процессе эволюции говорят также результаты анализа гомологии NUMTS и «родительских» геномов органелл: распределение NUMTS по степени идентичности митохондриальному геному показывает, что хотя эти события происходят на всем протяжении истории вида, скорость процесса непостоянна. В частности, у *Homo sapiens* большинство NUMTS имеют от 70 до 85 % идентичности с митохондриальным геномом, а, например, у фитофторы – около 100 % (Hazkani-Covo, Martin, 2017).

Патологические эффекты NUMTS

Случайная вставка любого фрагмента ДНК в экзонные и регуляторные последовательности генов может иметь патогенный эффект. Случаи наследственных болезней, вызванных *de novo* инсерциями фрагментов мтДНК в ядерные гены, действительно описаны, но надо заметить, что они единичны (табл. 2).

В 2002 г. был описан первый случай заболевания, связанного с NUMTS, – тяжелая недостаточность фактора свертывания VII, наблюдаемая у пациентки, которая являлась компаунд-гетерозиготой: одна копия гена имела делецию 7 нуклеотидов, а на другой произошла инсерция 251 п. н. из гена *MT-RNR1* в полипиримидиновый тракт около акцепторного сайта сплайсинга в 4-м интроне *F7* (Borensztajn et al., 2002). В 2003 г. был охарактеризован спорадический случай синдрома Паллистера–Холла: инсерция *de novo* 72 п. н. из мтДНК в экзон 14 гена *GLI3* привела к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона (Turner et al., 2003). Примечательно, что аллель со вставкой мт-фрагмента был отцовского происхождения. Кроме того, опубликовано еще

Таблица 2. Известные случаи заболеваний, обусловленные инсерциями фрагментов мтДНК

Заболевание	Ген	Событие	Литературный источник
Недостаточность фактора свертывания VII	<i>F7</i>	Инсерция 251 п. н. из MT-TF и MT-RNR1 (591–809) около акцепторного сайта сплайсинга в интроне 4, приводящая к пропуску экзона 5 при сплайсинге	Borensztajn et al., 2002
Синдром Ушера IC	<i>USH1C</i>	Инсерция 36 п. н. в экзон 9 из MT-TL2 (12 253–12 288)	Ahmed et al., 2002
Синдром Паллистера–Холла	<i>GLI3</i>	Инсерция <i>de novo</i> 72 п. н. из MT-TS2 и MT-TL2 (12 244–12 315) в экзон 14, сдвиг рамки и преждевременный стоп-кодон	Turner et al., 2003
Муколипидоз, тип IV	<i>MCOLN1</i>	Инсерция 93 п. н. из MT-ND5 в экзон 2, нарушение сплайсинга	Goldin et al., 2004
Лиссэнцефалия	<i>PAFAH1B1</i>	Инсерция 130 п. н. в экзон 2, перед стартом трансляции, из MT-ATP8 (8479–8545) и MT-ATP6 (8775–8835) либо из NUMTS на хромосоме 1	Millar et al., 2010
Х-сцепленный синдром высокого IgM	<i>CD40LG</i>	Инсерция 147 п. н. из MT-RNR1 (664–805) в экзон 1, сдвиг рамки и преждевременный стоп-кодон	Li X. et al., 2021

несколько описаний патогенных NUMTS, разрушающих сайты сплайсинга или сдвигающих рамку считывания. Учитывая большое число проводимых в настоящее время генетических тестов, которые потенциально способны выявить такие инсерции (таргетное и экзомное секвенирование), можно сказать, что случаи патогенетически значимых NUMTS исключительно редки.

В сравнении с немногочисленными случаями NUMTS, приведшими к развитию наследственных болезней и синдромов вследствие нарушения функции соответствующего гена, в злокачественных опухолях вставки *de novo* в пределах экзонов и регуляторных последовательностей не так уж редки. Например, в одном исследовании в пределах генов были идентифицированы 220 соматических «опухоль-специфичных» NUMTS; из них 13 были расположены в кодирующих регионах генов (в том числе 3 и 4 нарушали соответственно терминирующий и стартовый кодоны), а 16 располагались в 3'- или в 5'-нетранслируемых регионах (Wei et al., 2022). Накопление соматических NUMTS с возрастом может также способствовать старению.

Недавно было показано, что инсерции фрагментов мтДНК в интроны могут оказывать влияние на экспрессию гена: транскрипцию и сплайсинг, особенно если встраиваемые фрагменты содержат гены тРНК, которые способны образовывать вторичные структуры. В частности, в исследовании (Hoser et al., 2020) изучено влияние таких инсерций митохондриальных генов тРНК (*nimtRNA*) на сплайсинг с использованием сплайсинг-репортерного генного конструкта. Проведенные эксперименты показали, что *nimtRNA*, вставленные в интрон гена-репортера, усиливают сплайсинг пре-мРНК в зависимости от их числа и локализации, а также от эффективности распознавания сайта сплайсинга, причем инсерция ядерных тРНК не имела такого эффекта. Кроме того, в этой работе продемонстрировано, что частичная делеция *nimtRNA(Lys)*, расположенного в 28-м интроне гена *PPFIBP1*, снижает вероятность включения в мРНК экзона 29 (Hoser et al., 2020). Таким образом, некоторые NUMTS могут выполнять регуляторную функцию.

NUMTS как источник артефактов в исследованиях митохондриальной ДНК

Гетероплазмия мтДНК

При исследовании гетероплазмии мтДНК NUMTS могут существенно влиять на результаты, особенно в случае низкого уровня мутантного аллеля (Maude et al., 2019; Хусе et al., 2023). В частности, G. Dayama с коллегами (Dayama et al., 2014) идентифицировали 59 позиций в мтДНК, где может систематически выявляться ложная гетероплазмия, обусловленная полиморфными инсерциями в ядерном геноме. Сравнение методов обогащения для NGS (гибридизация либо ПЦР длинных фрагментов) и подходов к выравниванию (использование всего генома или только мтДНК, установление порогового уровня гетероплазмий) показало, что заметная часть «альтернативных» аллелей в гетероплазмичных позициях на самом деле соответствует аллелям NUMTS, и это влияние больше выражено при использовании низкого порога гетероплазмии, гибри-

дационного метода обогащения, а также мтДНК как единственного референса для выравнивания. С другой стороны, учет этих факторов приводит к снижению показателей покрытия и упущению истинно гетероплазмичных позиций в мтДНК (Li M. et al., 2012).

Анализ полных митогеномов почти тысячи индивидов из шведской популяции показал, что при средней глубине прочтения мтДНК более 2000x около 40 % (373 из 934) гаплотипов мтДНК имеют «гетероплазмичные» варианты с частотой аллеля более 2 %, т. е. выше «уровня шума», которые обусловлены вариантами в NUMTS (Sturk-Andreaggi et al., 2023). При этом 31 «гетероплазмичная» позиция характеризовалась долей альтернативного (ассоциированного с NUMTS) аллеля более 10 %, но авторы отмечают, что в этих случаях глубина прочтения мтДНК была менее 100x (Sturk-Andreaggi et al., 2023). Учитывая, что мутации мтДНК, приводящие к развитию митохондриальных заболеваний, тоже являются гетероплазмичными и уровень гетероплазмии может колебаться в зависимости от ткани, важно принимать во внимание существование NUMTS при проведении генетической диагностики (Yao et al., 2008).

NUMTS и оценка уровня метилирования митохондриальной ДНК

Эпигенетические исследования митохондриального генома характеризуются противоречивыми результатами: одни группы исследователей выявляют довольно высокий уровень метилирования цитозинов в мтДНК, другие – очень низкий (Byun et al., 2013; Hong et al., 2013; Зиновкина, Зиновкин, 2015; Maresca et al., 2015; Patil et al., 2019). Анализ публикаций позволяет предположить, что получаемые оценки доли метилированных цитозинов зависят от используемого метода. Так как NUMTS представляют собой, в сущности, псевдогены, то следует ожидать, что они будут метилированы, и это действительно подтверждается данными прямого определения уровня метилирования с помощью технологии Oxford NanoPore (Wei et al., 2022). В частности, наши собственные исследования показали крайне низкий (на уровне ошибки метода) уровень метилирования цитозинов в регуляторном регионе (D-петле) мтДНК; эта оценка была получена путем секвенирования (NGS) ПЦР-продуктов с использованием ДНК, обработанной бисульфитом натрия, в качестве матрицы (Golubenko et al., 2018).

В последних публикациях по этому вопросу было показано, что истинный уровень метилирования цитозинов в мтДНК действительно составляет менее 1 %, а более высокие значения вызваны «интерференцией» сигналов с ядерных псевдогенов (т. е. NUMTS) или влиянием нуклеотидного контекста на коллинг (Vicci et al., 2021; Guitton et al., 2022; Shao et al., 2023). Вместе с тем следует отметить, что в митохондриях обнаружена ДНК-метилтрансфераза DNMT1; митохондриальная изоформа этого фермента синтезируется с альтернативного транскрипта (Shock et al., 2011). Следовательно, нельзя полностью исключать существование феномена метилирования ДНК в митохондриях – например, это может происходить при запрограммированной или патологической деактивации/деградации мтДНК.

NUMTS и определение числа копий мтДНК в клетке

Наличие NUMTS является основной трудностью при разработке и использовании методов количественного определения числа копий мтДНК в клетке, т. е. отношения числа копий участка мтДНК к числу копий «контрольного» ядерного гена. В настоящее время применяют несколько методов определения числа копий: это ПЦР в реальном времени с использованием флуоресцентных красителей, в том числе TaqMan-зондов, а также цифровая ПЦР. При подборе специфических только к мтДНК праймеров для проведения таких реакций исследователь сталкивается со значительными сложностями, так как практически вся последовательность мтДНК присутствует в виде NUMTS в ядерном геноме, и при этом значительная ее часть представлена большим числом фрагментов, иногда сравнимым с числом копий мтДНК в клетке. Кроме того, каждый индивид имеет в среднем четыре NUMTS, отсутствующих в референсной последовательности генома (Wei et al., 2022). Таким образом, даже тщательный BLAST-анализ последовательности праймеров и проб и степени гомологии NUMTS и мтДНК, в совокупности с высоким уровнем полиморфизма самой мтДНК, не всегда позволяет адекватно оценивать число копий мтДНК в клетке. Вероятно, для этих целей следует использовать одновременно несколько участков мтДНК.

NUMTS и ДНК-идентификация

Учитывая, что события встраивания в ядерный геном фрагментов мтДНК *de novo* не так уж редки, а длина их может быть велика, следует с осторожностью интерпретировать данные, получаемые судебными экспертами при проведении молекулярно-генетических экспертиз. Если крупная инсерция мтДНК сохранится в геноме в течение нескольких поколений или если ребенок «наследует» частично генотип мтДНК родителей в своем ядерном геноме вследствие инсерции *de novo*, то анализ образца тотальной ДНК даст смесь двух гаплотипов (Lutz-Bonengel et al., 2021) и потенциально может привести к ложной ДНК-идентификации. Кроме того, коамплификация NUMTS может, вероятно, происходить и в других случаях (например, при анализе деградированного образца ДНК, когда число копий мтДНК тоже мало и сопоставимо с числом копий гомологичных NUMTS в исследуемом образце (Bravi et al., 2006)). Показано, что при анализе данных, полученных с использованием методов параллельного секвенирования (NGS, или MPS), возможно отфильтровать NUMTS с помощью методов биоинформатики, однако в криминалистике исследователи часто имеют дело с деградированными образцами ДНК, для которых удается получить только короткие фрагменты, а в этом случае такая биоинформатическая «фильтрация» менее эффективна (Marshall, Parson, 2021).

«Отцовское наследование» мтДНК

Интересна история поиска возможности наследования мтДНК человека по отцовской линии. Описание случаев предполагаемого вклада мтДНК из митохондрий сперматозоида в общий пул мтДНК зиготы и развивающегося из нее организма периодически появляется в научной печати.

В последней резонансной публикации на эту тему (Luo et al., 2018) продемонстрировано, что как минимум в трех родословных дети наследовали мтДНК отца в определенной пропорции и затем в той же пропорции передавали ее некоторым из своих детей. Авторы предположили, что возможность наследования отцовской мтДНК обусловлена вариантом некоего ядерного гена с доминантным эффектом. Статья породила настоящую научную дискуссию (Luo et al., 2019; Lutz-Bonengel, Parson, 2019; McWilliams, Suomalainen, 2019), а также стимулировала дальнейшие исследования в этой области, в результате которых было показано, что подобные случаи на самом деле объясняются вставками конкатемеров (тандемных линейных копий) мтДНК в ядерный геном, так называемых mega-NUMTS (Wei et al., 2020; Bai et al., 2021). Один из таких конкатемеров, обнаруженный на хромосоме 14, состоял из 50 копий мтДНК (Lutz-Bonengel et al., 2021).

И все же заключительного вердикта по теме «наследование отцовского митохондриального генома» до сих пор не вынесено, поскольку неясно, как именно обеспечивается облигатная элиминация отцовских мтДНК в зиготе. Исследования показывают, что универсального механизма такой элиминации не существует. К примеру, у нематод митохондрии сперматозоида «перевариваются» в зиготе после оплодотворения по механизму аутофагии, и если этого не произошло, то эмбрионы нежизнеспособны. У мышей (и, вероятно, человека) отцовский митохондриальный геном элиминируется уже в митохондриях сперматозоида, которые, таким образом, вообще не содержат мтДНК. Однако если по какой-то причине мтДНК не полностью деградировала, то ее присутствие в эмбрионе мышей может проследиваться до стадии морулы (Luo et al., 2013).

В связи с этим вызывают интерес результаты экспериментов по введению человеческой мтДНК в зиготы мышей с помощью микроинъекций, проведенные в Институте экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге. У некоторых эмбрионов и новорожденных мышеч человеческая мтДНК сохранялась в некоторых тканях, а в отдельных случаях передавалась потомству F₁ и даже F₂ (Sokolova et al., 2004; Bass et al., 2006). Позже американские исследователи продемонстрировали, что мышечные и человеческие митохондрии успешно объединяются друг с другом в экспериментах по слиянию клеток, а также получили «ксеноцибриды», содержащие ядро клетки мыши и митохондрии человека, хотя они не могли расти на среде, требующей нормальной функции митохондрий (Yoon et al., 2007). Таким образом, образование химерных митохондрий человека и мыши в принципе возможно, и вероятно, что после микроинъекции в зиготу мыши человеческие митохондрии соединялись с мышечными. Происходило ли в данном случае встраивание мтДНК человека в ядерный геном мышей, неизвестно. Для выяснения этого нужны дополнительные эксперименты, но учитывая то, что человеческая мтДНК была найдена у малой части потомства, да и не во всех тканях, а также то, что инъекции митохондрий проводили в уже оплодотворенные зиготы, можно предположить, что она содержалась не в ядре, а именно в митохондриях.

Заключение

Феномен транслокации фрагментов мтДНК в ядерный геном представляет собой особый тип геномной изменчивости, который заслуживает пристального внимания исследователей. Результаты работ последних лет показали, что распространенность этих событий гораздо выше, чем считалось ранее. Геном митохондрий неожиданно предстал не подчиненным «узником» эукариотической клетки, а самостоятельным источником нового материала для ядерного генома. Остается пока неизвестной роль этого явления в жизни клетки. Возможно, его понимание выходит за рамки классической «детерминистской» генетики и может быть исследовано в парадигме нового, «постмодернистского» подхода, предполагающего множественность паттернов и процессов эволюции живых форм, а также центральную роль непредсказуемых событий, т. е. неадаптивность основного пути эволюции (Кунин, 2014). Это предполагает необходимость стохастического преобразования генома в эволюции, «непостоянство генома» (Хесин, 1985) или «вольности генома» (Пузырев, 2002). Отметим, что несмотря на более чем полувековое развитие генетики в русле классических, упрощенных представлений о генах, мутациях и наследственности, мысли о подвижности генов, скачкообразности мутационных изменений, множественности проявления генов на уровне фенотипа высказывались многими исследователями начиная с конца XIX в. (Пузырев, 2002; Голубовский, 2011).

Интересно, что в предложенной Е.В. Куниным модели эволюции энтропии и сложности генома рассматриваются два сценария: «высокоэнтропийный», который сопровождается снижением плотности генов, и противоположный ему «низкоэнтропийный», заключающийся в оптимизации генома и максимальной плотности информации (Кунин, 2014). Можно сказать, что явление переноса фрагментов мтДНК в ядерный геном способствует его эволюции по «высокоэнтропийному» пути, в то время как сам митохондриальный геном пошел по противоположному «низкоэнтропийному» сценарию. Примечательно, что эти два пути определяются в том числе эффективной численностью популяции: она невелика в первом случае (высокоэнтропийном) и высока во втором (низкоэнтропийном) – и это условие, кстати, удивительным образом соотносится с диплоидностью (в большинстве случаев) эукариотических клеток, с одной стороны, и большим числом населяющих их митохондрий, с другой. Следует также отметить, что именно упрощение генома, следующее за скачкообразным увеличением его сложности, предполагается данной моделью как общая тенденция в эволюции (Wolf, Koornin, 2013), а «увеличение энтропии генома... может закономерно рассматриваться как “геномный синдром”, как неспособность организмов с небольшим эффективным размером популяции справиться с распространением эгоистичных элементов и других процессов, ведущих к росту энтропии» (Кунин, 2014, с. 286).

Если же рассматривать NUMTS с «практической» точки зрения, то на сегодня продемонстрировано, что ядерные копии фрагментов митохондриальной ДНК в геноме человека могут вносить нежелательный шум в данные, получаемые при экспериментальных исследованиях митохондриального генома, а также, возможно, несут неко-

торую функциональную нагрузку – по крайней мере, являются источником изменчивости для модуляции экспрессии и сплайсинга. Кроме того, они обладают значительным потенциалом как полиморфные маркеры для эволюционно-генетических исследований. NUMTS могут участвовать в видообразовании, однако этот вопрос требует дополнительных исследований. Значение NUMTS в развитии моногенной наследственной патологии, по-видимому, невелико, а их роль в старении и развитии многофакторных заболеваний, в том числе онкологических, еще предстоит изучить.

Список литературы / References

- Абдуллаев С.А., Фоменко Л.А., Кузнецова Е.А., Газиев А.И. Экспериментальное выявление интеграции мтДНК в ядерном геноме, индуцированной ионизирующей радиацией. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2013;53(4):380-388. DOI 10.7868/S0869803113040036
- [Abdullaev S.A., Fomenko L.A., Kuznetsova E.A., Gaziev A.I. Experimental detection of integration of mtDNA in the nuclear genome induced by ionizing radiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology*. 2013;53(4):380-388. DOI 10.7868/S0869803113040036 (in Russian)]
- Газиев А.И., Шайхаев Г.О. Ядерно-митохондриальные псевдогены. *Молекуляр. биология*. 2010;44(3):405-417
- [Gaziev A.I., Shaikhaev G.O. Nuclear mitochondrial pseudogenes. *Mol. Biol.* 2010;44(3):358-368. DOI 10.1134/S0026893310030027]
- Голубовский М.Д. Нестабильность генов и мобильные элементы: к истории изучения и открытия. *Ист.-биол. исследования*. 2011;3(4):60-78
- [Golubovsky M.D. Gene instability and mobile elements: a history of its research and discovery. *Istoriko-biologicheskie Issledovaniya = Studies in the History of Biology*. 2011;3(4):60-78 (in Russian)]
- Зиновкина Л.А., Зиновкин Р.А. Метилирование ДНК, митохондрии и программируемое старение. *Биохимия*. 2015;80(12):1830-1837
- [Zinovkina L.A., Zinovkin R.A. DNA methylation, mitochondria, and programmed aging. *Biochemistry (Moscow)*. 2015;80(12):1571-1577. DOI 10.1134/S0006297915120044]
- Кунин Е.В. Логика случая. О природе и происхождении биологической эволюции. М., 2014
- [Koonin E.V. Logic of Chance. The Nature and Origin of Biological Evolution. Moscow, 2014 (in Russian)]
- Панов А.В., Голубенко М.В., Даренская М.А., Колесников С.И. Происхождение митохондрий и их роль в эволюции жизни и здоровья человека. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(5):12-25. DOI 10.29413/ABS.2020-5.5.2
- [Panov A.V., Golubenko M.V., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I. The origin of mitochondria and their role in the evolution of life and human health. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(5):12-25. DOI 10.29413/ABS.2020-5.5.2 (in Russian)]
- Пузырев В.П. Вольности генома и медицинская патогенетика. *Бюл. сиб. медицины*. 2002;2:16-29. DOI 10.20538/1682-0363-2002-2-16-29
- [Puzyrev V.P. Liberties of genome and medical pathogenetics. *Byulleten' Sibirskoj Meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2002;2:16-29. DOI 10.20538/1682-0363-2002-2-16-29 (in Russian)]
- Хесин Р.Б. Непостоянство генома. М., 1985
- [Khesin R.B. Inconstancy of the Genome. Moscow, 1985 (in Russian)]
- Ahmed Z.M., Smith T.N., Riazuddin S., Makishima T., Ghosh M., Bokhari S., Menon P.S., Deshmukh D., Griffith A.J., Riazuddin S., Friedman T.B., Wilcox E.R. Nonsyndromic recessive deafness *DFNB18* and Usher syndrome type IC are allelic mutations of *USH1C*. *Hum. Genet.* 2002;110(6):527-531. DOI 10.1007/s00439-002-0732-4

- Bai R., Cui H., Devaney J.M., Allis K.M., Balog A.M., Liu X., Schnur R.E., Shapiro F.L., Brautbar A., Estrada-Veras J.I., Hochstetler L., McConkie-Rosell A., McDonald M.T., Solomon B.D., Hofherr S., Richard G., Suchy S.F. Interference of nuclear mitochondrial DNA segments in mitochondrial DNA testing resembles biparental transmission of mitochondrial DNA in humans. *Genet. Med.* 2021;23(8):1514-1521. DOI 10.1038/s41436-021-01166-1
- Bass M.G., Sokolova V.A., Kustova M.E., Grachyova E.V., Kidgotko O.V., Sorokin A.V., Vasilyev V.B. Assaying the probabilities of obtaining maternally inherited heteroplasmy as the basis for modeling OXPHOS diseases in animals. *Biochim. Biophys. Acta.* 2006; 1757(5-6):679-685. DOI 10.1016/j.bbabi.2006.05.021
- Bicci I., Calabrese C., Golder Z.J., Gomez-Duran A., Chinnery P.F. Single-molecule mitochondrial DNA sequencing shows no evidence of CpG methylation in human cells and tissues. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(22):12757-12768. DOI 10.1093/nar/gkab1179
- Borensztajn K., Chafa O., Alhenc-Gelas M., Salha S., Reghis A., Fischer A.M., Tapon-Breaudière J. Characterization of two novel splice site mutations in human factor VII gene causing severe plasma factor VII deficiency and bleeding diathesis. *Br. J. Haematol.* 2002;117(1):168-171. DOI 10.1046/j.1365-2141.2002.03397.x
- Bravi C.M., Parson W., Bandelt H.-J. Numts revisited. In: Bandelt H.-J., Macaulay V., Richards M. (Eds.) *Human Mitochondrial DNA and the Evolution of Homo sapiens*. Nucleic Acids and Molecular Biology. Vol. 18. Berlin; Heidelberg: Springer, 2006;31-46. DOI 10.1007/3-540-31789-9_3
- Bücking R., Cox M.P., Hudjashov G., Saag L., Sudoyo H., Stoneking M. Archaic mitochondrial DNA inserts in modern day nuclear genomes. *BMC Genomics.* 2019;20(1):1017. DOI 10.1186/s12864-019-6392-8. Erratum in: *BMC Genomics.* 2020;21(1):55
- Byun H.M., Panni T., Motta V., Hou L., Nordio F., Apostoli P., Bertazzi P.A., Baccarelli A.A. Effects of airborne pollutants on mitochondrial DNA methylation. *Part. Fibre Toxicol.* 2013;10:18. DOI 10.1186/1743-8977-10-18
- Calabrese F.M., Simone D., Attimonelli M. Primates and mouse NumtS in the UCSC Genome Browser. *BMC Bioinformatics.* 2012; 13(Suppl.4):S15. DOI 10.1186/1471-2105-13-S4-S15
- Dayama G., Emery S.B., Kidd J.M., Mills R.E. The genomic landscape of polymorphic human nuclear mitochondrial insertions. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(20):12640-12649. DOI 10.1093/nar/gku1038
- Goldin E., Stahl S., Cooney A.M., Kaneski C.R., Gupta S., Brady R.O., Ellis J.R., Schiffmann R. Transfer of a mitochondrial DNA fragment to *MCOLN1* causes an inherited case of mucopolidiosis IV. *Hum. Mutat.* 2004;24(6):460-465. DOI 10.1002/humu.20094
- Golubenko M.V., Markov A.V., Zarubin A.A., Sleptsov A.A., Kazantsev A.N., Makeeva O.A., Markova V.V., Koroleva I.A., Nazarenko M.S., Barbarash O.L., Puzyrev V.P. DNA methylation level in regulatory regions of mtDNA and three mitochondria-related nuclear genes in atherosclerosis. In: *Systems Biology and Biomedicine (SBioMed-2018): Symposium. Abstracts. The Eleventh Int. Conf., Novosibirsk, 21–22 Aug. 2018. Novosibirsk, 2018;45*
- Guitton R., Dölle C., Alves G., Ole-Björn T., Nido G.S., Tzoulis C. Ultra-deep whole genome bisulfite sequencing reveals a single methylation hotspot in human brain mitochondrial DNA. *Epigenetics.* 2022;17(8):906-921. DOI 10.1080/15592294.2022.2045754
- Gunbin K., Peshkin L., Popadin K., Annis S., Ackermann R.R., Khrapko K. Integration of mtDNA pseudogenes into the nuclear genome coincides with speciation of the human genus. A hypothesis. *Mitochondrion.* 2017;34:20-23. DOI 10.1016/j.mito.2016.12.001
- Hazkani-Covo E. Mitochondrial insertions into primate nuclear genomes suggest the use of numts as a tool for phylogeny. *Mol. Biol. Evol.* 2009;26(10):2175-2179. DOI 10.1093/molbev/msp131
- Hazkani-Covo E. A burst of numt insertion in the Dasyuridae family during marsupial evolution. *Front. Ecol. Evol.* 2022;10:844443. DOI 10.3389/fevo.2022.844443
- Hazkani-Covo E., Martin W.F. Quantifying the number of independent organelle DNA insertions in genome evolution and human health. *Genome Biol. Evol.* 2017;9(5):1190-1203. DOI 10.1093/gbe/evx078
- Hong E.E., Okitsu C.Y., Smith A.D., Hsieh C.L. Regionally specific and genome-wide analyses conclusively demonstrate the absence of CpG methylation in human mitochondrial DNA. *Mol. Cell. Biol.* 2013;33(14):2683-2690. DOI 10.1128/MCB.00220-13
- Hoser S.M., Hoffmann A., Meindl A., Gamper M., Fallmann J., Bernhart S.H., Müller L., Ploner M., Misslinger M., Kremser L., Lindner H., Geley S., Schaal H., Stadler P.F., Huettenhofer A. Intronic tRNAs of mitochondrial origin regulate constitutive and alternative splicing. *Genome Biol.* 2020;21(1):299. DOI 10.1186/s13059-020-02199-6
- Koonin E.V. The origin of introns and their role in eukaryogenesis: a compromise solution to the introns-early versus introns-late debate? *Biol. Direct.* 2006;1:22. DOI 10.1186/1745-6150-1-22
- Leister D. Origin, evolution and genetic effects of nuclear insertions of organelle DNA. *Trends Genet.* 2005;21(12):655-663. DOI 10.1016/j.tig.2005.09.004
- Li M., Schroeder R., Ko A., Stoneking M. Fidelity of capture-enrichment for mtDNA genome sequencing: influence of NUMTs. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(18):e137. DOI 10.1093/nar/gks499
- Li X., Xu D., Cheng B., Zhou Y., Chen Z., Wang Y. Mitochondrial DNA insert into CD40 ligand gene-associated X-linked hyper-IgM syndrome. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2021;9(5):e1646. DOI 10.1002/mgg3.1646
- Luo S.M., Schatten H., Sun Q.Y. Sperm mitochondria in reproduction: good or bad and where do they go? *J. Genet. Genomics.* 2013; 40(11):549-556. DOI 10.1016/j.jgg.2013.08.004
- Luo S., Valencia C.A., Zhang J., Lee N.C., Slone J., Gui B., Wang X., Li Z., Dell S., Brown J., Chen S.M., Chien Y.H., Hwu W.L., Fan P.C., Wong L.J., Atwal P.S., Huang T. Biparental inheritance of mitochondrial DNA in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018; 115(51):13039-13044. DOI 10.1073/pnas.1810946115
- Luo S., Valencia C.A., Zhang J., Lee N.C., Slone J., Gui B., Wang X., Li Z., Dell S., Brown J., Chen S.M., Chien Y.H., Hwu W.L., Fan P.C., Wong L.J., Atwal P.S., Huang T. Reply to Lutz-Bonengel et al.: Biparental mtDNA transmission is unlikely to be the result of nuclear mitochondrial DNA segments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019;116(6):1823-1824. DOI 10.1073/pnas.1821357116
- Lutz-Bonengel S., Parson W. No further evidence for paternal leakage of mitochondrial DNA in humans yet. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019;116(6):1821-1822. DOI 10.1073/pnas.1820533116
- Lutz-Bonengel S., Niederstätter H., Naue J., Koziol R., Yang F., Sännger T., Huber G., Berger C., Pflugradt R., Strobl C., Xavier C., Volleth M., Weiß S.C., Irwin J.A., Romsos E.L., Vallone P.M., Ratzinger G., Schmutth M., Jansen-Dürr P., Liehr T., Lichter P., Parsons T.J., Pollak S., Parson W. Evidence for multi-copy Mega-NUMTS in the human genome. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(3):1517-1531. DOI 10.1093/nar/gkaa1271
- Maresca A., Zaffagnini M., Caporali L., Carelli V., Zanna C. DNA methyltransferase 1 mutations and mitochondrial pathology: is mtDNA methylated? *Front. Genet.* 2015;6:90. DOI 10.3389/fgene.2015.00090
- Marshall C., Parson W. Interpreting NUMTs in forensic genetics: seeing the forest for the trees. *Forensic Sci. Int. Genet.* 2021;53: 102497. DOI 10.1016/j.fsigen.2021.102497
- Maude H., Davidson M., Charitakis N., Diaz L., Bowers W.H.T., Gradvovich E., Andrew T., Huntley D. NUMT confounding biases mitochondrial heteroplasmy calls in favor of the reference allele. *Front. Cell Dev. Biol.* 2019;7:201. DOI 10.3389/fcell.2019.00201
- McWilliams T.G., Suomalainen A. Mitochondrial DNA can be inherited from fathers, not just mothers. *Nature.* 2019;565(7739):296-297. DOI 10.1038/d41586-019-00093-1
- Millar D.S., Tysoc C., Lazarou L.P., Pilz D.T., Mohammed S., Anderson K., Chuzhanova N., Cooper D.N., Butler R. An isolated case of lissencephaly caused by the insertion of a mitochondrial genome-derived DNA sequence into the 5' untranslated region of the

- PAFAH1B1* (LIS1) gene. *Hum. Genomics*. 2010;4(6):384-393. DOI 10.1186/1479-7364-4-6-384
- Mishmar D., Ruiz-Pesini E., Brandon M., Wallace D.C. Mitochondrial DNA-like sequences in the nucleus (NUMTs): insights into our African origins and the mechanism of foreign DNA integration. *Hum. Mutat.* 2004;23(2):125-133. DOI 10.1002/humu.10304
- Mourier T., Hansen A.J., Willerslev E., Arctander P. The Human Genome Project reveals a continuous transfer of large mitochondrial fragments to the nucleus. *Mol. Biol. Evol.* 2001;18(9):1833-1837. DOI 10.1093/oxfordjournals.molbev.a003971
- Onozawa M., Goldberg L., Aplan P.D. Landscape of insertion polymorphisms in the human genome. *Genome Biol. Evol.* 2015;7(4):960-968. DOI 10.1093/gbe/evv043
- Patil V., Cuenin C., Chung F., Aguilera J.R.R., Fernandez-Jimenez N., Romero-Garmendia I., Bilbao J.R., Cahais V., Rothwell J., Herczeg Z. Human mitochondrial DNA is extensively methylated in a non-CpG context. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(19):10072-10085. DOI 10.1093/nar/gkz762
- Popadin K., Gunbin K., Peshkin L., Annis S., Fleischmann Z., Franco M., Kraytsberg Y., Markuzon N., Ackermann R.R., Khrapko K. Mitochondrial pseudogenes suggest repeated inter-species hybridization among direct human ancestors. *Genes (Basel)*. 2022;13(5):810. DOI 10.3390/genes13050810
- Puertas M.J., González-Sánchez M. Insertions of mitochondrial DNA into the nucleus-effects and role in cell evolution. *Genome*. 2020;63(8):365-374. DOI 10.1139/gen-2019-0151
- Ramos A., Barbena E., Mateiu L., del Mar González M., Mairal Q., Lima M., Montiel R., Aluja M.P., Santos C. Nuclear insertions of mitochondrial origin: database updating and usefulness in cancer studies. *Mitochondrion*. 2011;11(6):946-953. DOI 10.1016/j.mito.2011.08.009
- Richly E., Leister D. NUMTs in sequenced eukaryotic genomes. *Mol. Biol. Evol.* 2004;21(6):1081-1084. DOI 10.1093/molbev/msh110
- Rogozin I.B., Carmel L., Csuros M., Koonin E.V. Origin and evolution of spliceosomal introns. *Biol. Direct.* 2012;7:11. DOI 10.1186/1745-6150-7-11
- Shao Z., Han Y., Zhou D. Optimized bisulfite sequencing analysis reveals the lack of 5-methylcytosine in mammalian mitochondrial DNA. *BMC Genomics*. 2023;24(1):439. DOI 10.1186/s12864-023-09541-9
- Shock L.S., Thakkar P.V., Peterson E.J., Moran R.G., Taylor S.M. DNA methyltransferase 1, cytosine methylation, and cytosine hydroxymethylation in mammalian mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011;108(9):3630-3635. DOI 10.1073/pnas.1012311108
- Sokolova V.A., Kustova M.E., Arbuzova N.I., Sorokin A.V., Moskaliova O.S., Bass M.G., Vasilyev V.B. Obtaining mice that carry human mitochondrial DNA transmitted to the progeny. *Mol. Reprod. Dev.* 2004;68(3):299-307. DOI 10.1002/mrd.20075
- Sturk-Andreaggi K., Bodner M., Ring J.D., Ameer A., Gyllensten U., Parson W., Marshall C., Allen M. Complete mitochondrial DNA genome variation in the Swedish population. *Genes (Basel)*. 2023;14(11):1989. DOI 10.3390/genes14111989
- Tao Y., He C., Lin D., Gu Z., Pu W. Comprehensive identification of mitochondrial pseudogenes (NUMTs) in the human telomere-to-telomere reference genome. *Genes (Basel)*. 2023;14(11):2092. DOI 10.3390/genes14112092
- Tsuzuki T., Nomiya H., Setoyama C., Maeda S., Shimada K. Presence of mitochondrial-DNA-like sequences in the human nuclear DNA. *Gene*. 1983;25(2-3):223-229. DOI 10.1016/0378-1119(83)90226-3
- Turner C., Killoran C., Thomas N.S., Rosenberg M., Chuzhanova N.A., Johnston J., Kemel Y., Cooper D.N., Biesecker L.G. Human genetic disease caused by de novo mitochondrial-nuclear DNA transfer. *Hum. Genet.* 2003;112(3):303-309. DOI 10.1007/s00439-002-0892-2
- Uvizil M., Puechmaile S.J., Power S., Pippel M., Carthy S., Haerty W., Myers E.W., Teeling E.C., Huang Z. Comparative genome micro-synteny illuminates the fast evolution of nuclear mitochondrial segments (NUMTs) in mammals. *Mol. Biol. Evol.* 2024;41(1):msad278. DOI 10.1093/molbev/msad278
- Wang D., Timmis J.N. Cytoplasmic organelle DNA preferentially inserts into open chromatin. *Genome Biol. Evol.* 2013;5(6):1060-1064. DOI 10.1093/gbe/evt070
- Wei W., Pagnamenta A.T., Gleadall N., Sanchis-Juan A., Stephens J., Broxholme J., Tuna S., Odhams C.A.; Genomics England Research Consortium; NIHR BioResource; Fratter C., Turro E., Caulfield M.J., Taylor J.C., Rahman S., Chinnery P.F. Nuclear-mitochondrial DNA segments resemble paternally inherited mitochondrial DNA in humans. *Nat. Commun.* 2020;11(1):1740. DOI 10.1038/s41467-020-15336-3
- Wei W., Schon K.R., Elgar G., Orioli A., Tanguy M., Giess A., Tischkowitz M., Caulfield M.J., Chinnery P.F. Nuclear-embedded mitochondrial DNA sequences in 66,083 human genomes. *Nature*. 2022;611(7934):105-114. DOI 10.1038/s41586-022-05288-7
- Wolf Y.I., Koonin E.V. Genome reduction as the dominant mode of evolution. *Bioessays*. 2013;35(9):829-837. DOI 10.1002/bies.201300037
- Xue L., Moreira J.D., Smith K.K., Fetterman J.L. The mighty NUMT: mitochondrial DNA flexing its code in the nuclear genome. *Bio-molecules*. 2023;13(5):753. DOI 10.3390/biom13050753
- Yao Y.G., Kong Q.P., Salas A., Bandelt H.J. Pseudomitochondrial genome haunts disease studies. *J. Med. Genet.* 2008;45(12):769-772. DOI 10.1136/jmg.2008.059782
- Yoon Y.G., Haug C.L., Koob M.D. Interspecies mitochondrial fusion between mouse and human mitochondria is rapid and efficient. *Mitochondrion*. 2007;7(3):223-229. DOI 10.1016/j.mito.2006.11.022
- Zhang Z., Zhao J., Li J., Yao J., Wang B., Ma Y., Li N., Wang H., Wang T., Liu B., Gong L. Evolutionary trajectory of organelle-derived nuclear DNAs in the *Triticum/Aegilops* complex species. *Plant Physiol.* 2024;194(2):918-935. DOI 10.1093/plphys/kiad552

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 28.02.2024. После доработки 28.03.2024. Принята к публикации 28.03.2024.