УДК 57.088.1

КАЗАКОВ М.С.[1], ФЕДОТОВА Е.И.[1,2], БЕРЕЖНОВ А.В.[1,2], ВИНОКУРОВ А.Ю.[1]
[1]Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, г. Орел, Россия,
[2]Институт биофизики клетки Российской академии наук – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», г. Пущино, Россия, kms898@mail.ru

КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ КОМБИНАЦИЙ МУТАЦИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК НА ПАРАМЕТРЫ СОСТОЯНИЯ КЛЕТОК

Митохондрия – динамичная двумембранная органелла, играющая ключевую роль в поддержании жизнеспособности клетки и обладающая собственным геномом (мтДНК), в которой закодированы некоторые белки электронтранспортной цепи (ЭТЦ) и аппарат их биосинтеза. Однако из-за близости к ЭТЦ, которая продуцирует активные формы кислорода (АФК), мтДНК характеризуется высоким уровнем мутаций, которые закрепляются ввиду существования сравнительно примитивной системы репарации повреждений [1]. Вследствие большого числа копий мтДНК клетки характеризуются гетероплазмией – одновременным содержанием мутантных мтДНК и молекул дикого типа. Все это может приводить к развитию митохондриальной дисфункции и связанными с ней заболеваниями [2]. Указанные выше особенности митохондриального генома усложняют выявление связи между мутациями и механизмами развития патологий с применением относительно простых методов статистической обработки, что делает актуальным поиск новых методологически подходов.

Объектами настоящего исследования выступают цибриды, созданные на основе клеточной линии острого моноцитарного лейкоза THP-1. Каждая линия содержит от 5 до 10 мутаций в генах рРНК (m.del652G, m.1555A>G), тРНК (m.3256C>T, m.12315G>A), комплекса III ЭТЦ (m.15059G>A, m.14846G>A) и комплекса I ЭТЦ (m.3336T>C, m.5178C>A, m.13513G>A, m.14459G>A). В целях анализа состояния клеток был изучен широкий набор параметров, включающих величину митохондриального потенциала ($\Delta\Psi m$), содержание и редокс-индекса НАДН, уровень митохондриальной массы, скорость продукции цитозольных АФК (цтАФК) и митохондриальных АФК (мтАФК), базовое дыхание и дыхание в присутствии олигомицина А, а также содержание восстановленного глутатиона (GSH) и уровень митофагии. Анализ с использованием парного коэффициента корреляции Спирмена показал связь рассматриваемых параметров лишь с небольшим количеством мутаций: содержание GSH – m.del652G, m.1555A>G и m.3336T>C; величина $\Delta\Psi m$ – m.14846G>A и m.5178C>A; скорость продукции мтАФК – m.14846G>A; митохондриальная масса и дыхание при блокировании АТФ-синтазы ЭТЦ – m.12315G>A. Однако наблюдаемые между линиями различия позволяют предположить влияние различных комбинаций повреждений митохондриального генома на клеточный метаболизм. Для проверки этого был выполнен расчет частных коэффициентов корреляций, учитывающих наличие других мутаций с фиксацией их на постоянном уровне. При этом был выбран подход с определением коэффициентов детерминации полных линейных регрессий и без изучаемой мутации. Это привело к увеличению количества выявленных влияющих повреждений мтДНК: для содержания GSH значимыми оказались все мутации кроме m.5178C>A; для $\Delta\Psi m$ – m.12315G>A и m.5178C>A; для митохондриальной массы – все мутации, кроме m.14846G>A и m.5178C>A; для содержания НАДН – все мутации, а для редокс-индекса НАДН – все мутации, кроме m.5178C>A; для уровня митофагии – m.del652G, m.3256C>T, m.12315G>A, m.3336T>C и m.14459G>A.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00317.

Список литературы:

1. Larsson N.-G. // Annu. Rev. Biochem. Annual Reviews, 2010. Vol. 79, № 1. P. 683–706.
2. Song S. et al.// Proc. Natl. Acad. Sci. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2005. Vol. 102, № 14. P. 4990–4995.