

**Ассоциированный с болезнью мотонейронов аберрантный белок FUS[1-359] обуславливает обратный транспорт электронов в дыхательной цепи митохондрий**

**Научный руководитель – Винокуров Андрей Юрьевич**

***Шитикова Елена Юрьевна***

*Выпускник (бакалавр)*

Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия

*E-mail: sti.bium@yandex.ru*

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – неизлечимое нейродегенеративное заболевание с дегенерацией верхних и нижних двигательных нейронов, в 5-10% случаев носящее наследственный характер. Показано, что мутантная форма белка FUS, в норме имеющего ядерную локализацию и способность к связыванию с РНК и ДНК, при накоплении в цитоплазме в виде агрегатов повреждает митохондрии, приводя к нарушению целостности органелл и, как следствие, снижению синтеза АТФ. Однако механизмы таких нарушений остаются неизвестными. Исходя из указанных особенностей патогенеза БАС, весьма актуальным является изучение работы электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) митохондрий клеток с экспрессией мутантной формы белка FUS.

В рамках экспериментального исследования в работе использовали первичные смешанные нейрон-глиальные культуры коры головного мозга, полученные из мышинной модели БАС, экспрессирующей мутантную форму белка FUS[1-359](tg\_FUS[1-359]) и мышей дикого типа (WT) [2]. Ранее нами было показано увеличение митохондриального мембранного потенциала ( $\Delta\Psi_m$ ) и дисфункция I комплекса ЭТЦ в патологических клетках [1]. Поскольку I комплекс ЭТЦ является одним из основных сайтов утечки электронов из ЭТЦ, нами было проведено измерение скорости продукции АФК с помощью зонда MitoTracker Red CM-H2XRos. Было выявлено, что клетки модели БАС имели повышенную скорость образования АФК в матриксе митохондрии – 170% относительно клеток WT, но при ингибировании комплекса I ротеноном происходило снижение данного параметра. Это может говорить о том, что накопление мутантного белка FUS индуцирует обратный транспорт электронов на комплекс I в ЭТЦ митохондрий, что косвенно подтверждается и более высоким уровнем  $\Delta\Psi_m$  и ведет, вероятно, к пониженной продукции АТФ. Такой эффект возможен при ингибировании АТФ-синтазы, нарушениях в работе комплексов III и IV, что предстоит выяснить в дальнейших исследованиях.

Работа выполнена при поддержке гранта Правительства Российской Федерации № 075-15-2022-1095.

**Источники и литература**

- 1) Баженов П.А., Долгих А. И., Винокуров А. Ю. Влияние препарата «Лейтрагин» на митохондриальный метаболизм при гиперэкспрессии мутантной формы белка FUS[1-359] // *Фундаментальная и прикладная медицина: материалы Всероссийской конференции молодых ученых. Саратов, 29-30 ноября 2022 г.* – 86-89.
- 2) Дейкин А. В. и др. Модель бокового амиотрофического склероза на основе линии трансгенных мышей, экспрессирующих мутантную форму FUS белка человека // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2014. – Т. 114. – №. 8. – С. 62-69.