

ВЛИЯНИЕ МУТАЦИЙ МТДНК НА ПРОДУКЦИЮ АФК В КЛЕТКАХ: ВОЗМОЖНАЯ СВЯЗЬ С ПОЛЯРИЗАЦИЕЙ МАКРОФАГОВ И ВОСПАЛЕНИЕМ

ПОПОВ Д.Ю., ВИНОКУРОВ А.Ю.

Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия,
rennda@yandex.ru

При развитии воспаления образуются макрофаги, представленные, в основном, двумя типами: классически активированные М1 (провоспалительные) и альтернативно активированные М2 (антивоспалительные), которые имеют различия в профиле метаболизма. М1 макрофаги характеризуются снижением активности цикла Кребса и митохондриального дыхания, а М2 макрофаги, наоборот, демонстрируют увеличение вклада окислительного фосфорилирования. Мутации митохондриальной ДНК (мтДНК) через изменение метаболизма и физиологии митохондрий, вероятно, могут влиять на степень поляризации макрофагов в разные типы под действием фактора активации. При атеросклерозе, в прогрессировании которого воспаление играет важную роль, показано, что для одних мутаций характерен антиатерогенный эффект, а для других – проатерогенный [1]. Наличие мутаций в мтДНК может приводить к нарушению окислительно-восстановительного баланса между образованием и нейтрализацией активных форм кислорода (АФК). Из-за этого исследование взаимосвязи между изменениями в уровне АФК и процессом функциональной поляризации макрофагов является предметом особого внимания [2].

В работе использованы линии цитоплазматических гибридов с разным набором мутаций мтДНК, как проатерогенных (m.15059G>A, m.12315G>A, m.14459G>A, m.3256C>T), так и антиатерогенных (m.1555A>G, m.13513G>A, m.14846G>A) [1]. В целях оценки скорости продукции АФК использовали флуоресцентные зонды H2DCF-DA (на внутриклеточную H2O2) и MitoSOX (супероксиданион-радикал в матриксе митохондрий) с регистрацией сигнала методом флуоресцентной микроскопии. Линии клеток были разделены на группы, по характеру мутаций: I – только антиатерогенные мутации; II – преобладание проатерогенных мутаций; III – баланс между анти- и проатерогенными.

Результаты показывают, что мутации мтДНК оказывают значительное влияние на изменение уровня производства АФК, характер которого зависит от конкретного изменения генома. В I и III группах наблюдается увеличение скорости производства как супероксида, так и общей H2O2, а во II – снижение уровня H2O2 при увеличенном уровне образования супероксида. В случае II группы соотношение параметров может говорить о нарушениях в работе супероксиддисмутазы (SOD), причем как Mn-SOD, так и Cu,Zn-SOD. Уменьшение синтеза обеих SOD и, как следствие, снижение эффективности утилизации супероксида связывают с развитием атеросклероза [3] и поляризацией макрофагов в М1 провоспалительный фенотип [4], что может объяснять атерогенность мутаций. Работа выполнена в рамках гранта Правительства Российской Федерации № 075-15-2024-621.

Список литературы

1. Sazonova, M. A. Mosaicism of Mitochondrial Genetic Variation in Atherosclerotic Lesions of the Human Aorta / M. A. Sazonova, V. V. Sinyov, V. A. Barinova, et al. // *BioMed Res. Int.* – 2015. – V. 2015. – №. 1. – P. 825468.
2. Tan, H. Y. The Reactive Oxygen Species in Macrophage Polarization: Reflecting Its Dual Role in Progression and Treatment of Human Diseases /H. Y. Tan, N. Li. S. Wang, et al. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2016. – V. 2016. – №. 1. – P. 2795090.
3. Liu, M. Insights into manganese superoxide dismutase and human diseases / M. Liu, X. Sun, B. Chen, et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – V. 23. – №. 24. – P. 15893.
4. Duru, N. Mechanisms of the alternative activation of macrophages and non-coding RNAs in the development of radiation-induced lung fibrosis / N. Duru, B. Wolfson, Q. Zhou // *World J. Biol. Chem.* – 2016. – V. 7. – №. 4. – P. 231.