

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В КЛЕТКАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПРЕССИИ МУТАНТНОГО БЕЛКА FUS: ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМ И ПУТИ ЦИТОПРОТЕКЦИИ IN VITRO

ШИТИКОВА Е.Ю.¹, БАЖЕНОВ П.А.^{1,2}, ВЕТРОВА Е.А.¹, ЖУНУСОВ Н.С.²,
ПОГОНЯЛОВА М.Ю.¹, СУШКОВА Д.Н.², ДЕЙКИН А.В.², ВИНОКУРОВ А.Ю.¹

¹Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия,
e_shitikova_02@mail.ru

²Белгородский национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – летальная нейродегенерация, которая развивается вследствие гибели верхних (моторная кора головного мозга) и нижних (передние рога спинного мозга и двигательные рога черепных нервов) мотонейронов. Данное заболевание имеет спорадическую и семейную формы. С последней наиболее часто ассоциированы мутации в SOD1, C9orf72, TARDBP и FUS [1]. Нарушения функций белка FUS может приводить к митохондриальной дисфункции, механизмы развития которой остаются малоизученными и вследствие этого не существует эффективного лечения [2].

Ранее нами было показано, что экспрессия белка FUS [1-359] в клетках коры головного мозга модельных животных приводит к увеличению митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$) и дисфункции комплекса I электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) [3]. Для уточнения природы таких нарушений нами были проведены эксперименты по оценке состояния митохондриального НАДН по его автофлуоресценции. Клетки коры головного мозга модельных животных имеют пониженный в сравнении с ДТ уровень митохондриального содержания кофермента, но повышенное значение доли его восстановленной формы. Это подтверждает вышеприведенные данные о нарушении в работе комплекса I, но не объясняет увеличение $\Delta\Psi_m$. Для более глубокого изучения механизма патологии провели оценку скорости продукции АФК в матрикс митохондрий с зондом MitoTracker Red CM-H2XRos. В клетках модели БАС данный параметр увеличен (170% от ДТ), но при ингибировании I комплекса ротеноном (2 мкМ) происходило его снижение. Исходя из полученных данных нами был сделан вывод о возможности протекания процесса обратного движения электронов (RET) в ЭТЦ, который возможен при изменении активности АТФ-синтазы, нарушениях работы комплексов III и IV и другим причинам [4]. Для снижения ассоциированных с RET нарушений может быть использовано мягкое разобщения митохондрий и ингибирование I комплекса ЭТЦ, что будет проверяться в дальнейших наших исследованиях.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Правительства Российской Федерации № 075-15-2024-621.

Список литературы

1. Blair, I. P. FUS mutations in amyotrophic lateral sclerosis: clinical, pathological, neurophysiological and genetic analysis / I. P. Blair // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2010. – V. 81. – №. 6. – P. 639-645.
2. Smith, E. F. The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis / E. F. Smith, P. J. Shaw, K. J. De Vos // *Neuroscience letters*. – 2019. – V. 710. – P. 132933.
3. Баженов, П. А. Влияние препарата «Лейтрагин» на митохондриальный метаболизм при гиперэкспрессии мутантной формы белка FUS[1-359] / П. А. Баженов, А. И. Долгих, А. Ю. Винокуров // *Фундаментальная и прикладная медицина: материалы Всероссийской конференции молодых ученых*. Саратов, 29-30 ноября 2022 г. – С. 86-89.
4. Onukwufor, J. O. Physiologic implications of reactive oxygen species production by mitochondrial complex I reverse electron transport / J. O. Onukwufor, B. J. Berry, A. P. Wojtovich // *Antioxidants*. – 2019. – V. 8. – №. 8. – P. 285.