

Исследование роли активных форм кислорода, генерируемых митохондриями, в регуляции нормального миогенеза**Научный руководитель – Попова Екатерина Николаевна****Нефедова Анастасия Андреевна***Студент (специалист)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: nastyanefyodova555@gmail.com

Миогенез - процесс формирования мышечных волокон - лежит в основе формирования скелетных мышц и сердечной мышцы во время эмбрионального развития, а также их репарации после рождения. Было показано, что в ходе нормального миогенеза усиливается генерация АФК [3]. При этом снижение уровня внутриклеточных АФК в результате фармакологического и генетического ингибирования NADPH оксидазы или обработки клеток антиоксидантами, в том числе митохондриально-направленными - Mito-TEMPO и MitoQ, подавляло миогенез *in vitro* [1,2]. Похожие результаты были получены нами с использованием антиоксидантов NAC и Trolox ранее на первичных миобластах человека [5] и сейчас на культивируемой линии миобластов человека MB135. Однако, в наших моделях митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1 (2-200нМ) не подавлял миогенную дифференцировку. Mito-TEMPO и MitoQ, как и SkQ1, представляют собой конъюгаты проникающего катиона додецилтрифенилфосфония (C12TPP), и, следовательно, способны разобщать окислительное фосфорилирование за счет усиления транспорта свободных жирных кислот [4]. Мы оценили и сравнили способности SkQ1, C12TPP и MitoQ деполяризовать митохондрии миобластов MB135. Мембранный потенциал митохондрий оценивали, используя флуоресцентный зонд TMRM, который электрофоретически накапливается в митохондриях, флуоресценцию измеряли с помощью проточного цитофлуориметра. Было показано, что способность деполяризовать митохондрии возрастает в ряду SkQ1 - C12TPP - MitoQ. Следует отметить, что в наших моделях C12TPP, используемый в тех же концентрациях, что и SkQ1, вызывал заметное нарушение миогенеза. Полученные данные позволяют предположить, что наблюдаемый в работах [1,2] негативный эффект Mito-TEMPO и MitoQ связан со значительной деполяризацией митохондрий миобластов под действием высоких концентраций этих соединений, а не с их антиоксидантными свойствами. Мы также предполагаем, что митохондриальные АФК, в отличие от цитоплазматических, не важны для нормального миогенеза.

Источники и литература

- 1) Kim, B. et al. Inhibition of Drp1-dependent mitochondrial division impairs myogenic differentiation // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2013. 305, R927–R938.
- 2) Kim, J.-H. et al. Mitochondrial ROS-derived PTEN oxidation activates PI3K pathway for mTOR-induced myogenic autophagy // *Cell Death Differ.* 2018. doi:10.1038/s41418-018-0165-9.
- 3) Malinska, D., Kudin, A. P., Bejtka, M. & Kunz, W. S. Changes in mitochondrial reactive oxygen species synthesis during differentiation of skeletal muscle cells // *Mitochondrion.* 2012. 12, 144–148.

- 4) Severin, F. F. et al. Penetrating cation/fatty acid anion pair as a mitochondria-targeted protonophore // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2010. 107, 663–668.
- 5) Zakharova, V. V. et al. Uncoupling of oxidative phosphorylation and antioxidants affect fusion of primary human myoblasts in vitro // Biopolym. Cell. 2016. 32, 111–117.