

## Энергетика мышечного сокращения у мышей, нокаутных по пептиду L116

Научный руководитель – Аверина Ольга Александровна

*Шепелюк Мария Александровна*

*Студент (магистр)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия

*E-mail: mshep98@mail.ru*

Одним из недавно идентифицированных регуляторных пептидов, длиной 56 аминокислот, является продукт короткой открытой рамки считывания L116, закодированный в гене 1500011k16Rik мыши. L116 консервативен у позвоночных, с наибольшей экспрессией в мышечной ткани, локализован на поверхности внутренней мембраны и регулирует  $\beta$ -окисление жирных кислот посредством взаимодействия с трифункциональным белком (ТФБ). Ранее нами было показано, что нокауты по L116 развивают меньшую силу по сравнению с мышцами дикого типа, но являются более выносливыми.

Для объяснения этого эффекта было проведено сравнение вклада отдельных мышц: *Tibialis Anterior (TA)* и *Soleus (Sol)*. В отличие от *Sol*, *TA* состоит в основном из гликолитических волокон и небольшого числа волокон оксидативного типа. В эксперименте, одобренном локальной комиссией по биоэтике ООО «НИИ Митотехнологии МГУ» сравнивали нокаутных мышей и дикого типа (WT), по 20 самцов возрастом 1 год. Животных содержали в стандартных условиях SPF вивария. Для митохондрий мышц измеряли скорость потребления кислорода, активность и соотношение октамера и димера митохондриальной креатинкиназы (мтКК) и содержание кардиолипина (КЛ). Статистическая обработка осуществлялась программой GraphPad Prism8, уровень значимости составлял  $<0,05$ .

Адаптивные возможности мышц при стрессе зависят от возможности митохондрий миоцитов обеспечивать клетки адекватным количеством энергии. Значимую роль в этом играет креатиновый челнок (КЧ), состоящий из изозимов КК, локализованных в митохондриях и цитозоле около АТФаз и катализирующих обратимую реакцию фосфорилирования креатина за счет АТФ. Наблюдаемые нами изменения в системе КЧ позволяют предположить, что у нокаутов происходит сдвиг соотношения типов мышечных волокон с гликолитического в сторону оксидативного для *TA* и в меньшей степени для *Sol*. Известно, что мтКК связывается с КЛ — липидом сложной структуры, стабилизирующим белки дыхательной цепи. С-концевой фрагмент ТФБ, связывающий пептид L116, гомологичен основной ацилтрансферазе, ремоделирующей КЛ, и способен к такой активности. При диссоциации октамера мтКК в митохондриях мышц WT димер мтКК связывается на КЛ внутренней митохондриальной мембраны в ориентации, неблагоприятной для связывания субстратов КК реакции. Снижение КЛ в митохондриях мышц нокаутов ведет к тому, что димер мтКК не связывается с мембраной и сохраняет ферментативную активность в межмембранном митохондриальном пространстве, продолжая синтезировать креатинфосфат, что приводит к сдвигу фенотипа мышцы в сторону оксидативного типа. Подобное компенсаторное увеличение активности КК в *TA* ведет к метаболической компарментализации и более эффективному откачиванию  $Ca^{2+}$  из цитоплазмы в цистерны ретикулума и, следовательно, увеличению скорости расслабления и сокращения, что обеспечивает нокаутам прирост в выносливости на фоне падения силы отдельных сокращений.