

Действие митохондриально-направленных антиоксидантов MitoQ, SkQ1 и SkQ3 на митохондриях печени крысы и клетки дрожжей.

Научный руководитель – Звягильская Рената Александровна

Голева Т.Н.¹, Рогов А.Г.²

1 - Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН», Москва, Россия, *E-mail: goleva13@yandex.ru*; 2 - Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН», Москва, Россия, *E-mail: lloss@rambler.ru*

Митохондрии выполняют множество важнейших функций в клетках эукариот. Они играют основную роль в энергозапасании, интегрированы в общий обмен, участвуют в проведении клеточных сигналов, являются основными источниками активных форм кислорода, избыточное образование которых вызывает развитие многих патологий.

Наиболее перспективными в ослаблении окислительного стресса являются митохондриально-направленные антиоксиданты-катионы, имеющие существенные преимущества по сравнению с классическими водорастворимыми антиоксидантами, поскольку они транспортируются в клетки и митохондрии в соответствии с мембранным потенциалом, генерируемым на цитоплазматической и митохондриальной мембранах, благодаря чему их концентрация в митохондриях может увеличиваться на несколько порядков.

В работе исследовали сравнительное действие митохондриально-направленных антиоксидантов MitoQ, SkQ1 и нового антиоксиданта семейства SkQ - SkQ3 на двух моделях - изолированных митохондриях печени крысы и клетках дрожжей аэробного типа обмена *D. magnusii*, которые имеют относительно большие размеры и в норме обладают разветвленной митохондриальной сетью, что делает их перспективной моделью для изучения фрагментации митохондрий методом флуоресцентной микроскопии.

Показано, что все три исследованных антиоксиданта обладали разобщающим действием, снижали мембранный потенциал митохондрий, и в соответствии со своим деполяризующим действием снижали скорость синтеза АТФ митохондриями, а в более высоких концентрациях ингибировали работу комплексов дыхательной цепи. SkQ3 являлся менее активным разобщителем, но более эффективным деполяризующим агентом и ингибитором комплексов дыхательной цепи, чем MitoQ и SkQ1. Как и другие митохондриально-направленные катионы, MitoQ, SkQ1 и SkQ3 промотировали открытие неспецифической циклоспорин А-чувствительной Ca^{2+}/Pi -зависимой митохондриальной поры (mPTP). В низких концентрациях, исследованные вещества обладали антиоксидантной активностью и снижали скорость генерации митохондриями пероксида водорода, причем SkQ3 был наиболее активным среди них. Кроме того, SkQ3 оставался антиоксидантом во всем диапазоне исследованных концентраций, в то время как MitoQ и SkQ1 при увеличении концентрации начинали проявлять прооксидантное действие.

MitoQ, SkQ1 и SkQ3 предотвращали индуцированный трет-бутилгидропероксидом окислительный стресс в клетках дрожжей, и увеличивали выживаемость клеток, причем действие SkQ3 проявлялось в наиболее низких концентрациях. Более того, все использованные митохондриально-направленные антиоксиданты не только предотвращали, но и обращали фрагментацию митохондрий дрожжей, т.е. возвращали фрагментированным вследствие воздействия окислительного стресса митохондриям *D. magnusii* их природную сетевую структуру.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ №№ 19-04-00784, 17-00-00124 и гранта Президента РФ для молодых ученых-кандидатов наук МК-1260.2020.4.