

**изучение роли митохондриального окислительного стресса в развитии
болезни Альцгеймера**

Научный руководитель – Звягильская Рената Александровна

Епремян Хорен Хачатурович

Выпускник (специалист)

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,
Москва, Россия

E-mail: 7700077@mail.ru

В последнее время в литературе приводится множество данных, свидетельствующих о ключевой роли митохондриального окислительного стресса в патогенезе болезни Альцгеймера (БА). Но нейродегенерация - это самый сложный комплексный процесс, следовательно, для изучения влияния митохондриального окислительного стресса требуются упрощенные модели. С этой целью созданы и исследуются дрожжевые модели гетерологической экспрессии beta-амилоида, основного маркера БА, который, воздействуя на митохондрии, может приводить к развитию окислительного стресса. В качестве модельного организма использовали дрожжи *Yarrowia lipolytica*. Они нетоксичны, являются облигатными аэробами, их геном полностью секвенирован, а митохондрии во многом сходны с митохондриями млекопитающих, что делает их репрезентативной моделью для изучения морфологии и динамики митохондрий. Нами впервые был получен мутант, экспрессирующий пептид абета42, состоящий из 42 С-концевых аминокислотных остатка бета-амилоида, которые, согласно литературным данным, обладают физиологическим действием. Экспрессия пептида абета42 приводила к дисфункции митохондрий, что является основой развития окислительного стресса. Методом проточной цитометрии с двойным окрашиванием на целых клетках показано, что дрожжи, экспрессирующие Abeta42, отличались повышенным уровнем окислительного стресса, повышенной клеточной смертью и фрагментацией митохондрий. SkQThy, новый митохондриально-направленный (т.е. транспортирующийся исключительно в митохондрии) антиоксидант, в низких концентрациях снижал уровень окислительного стресса и клеточной смерти в клетках, экспрессирующих Abeta42. Впервые методом Time-Lapse микроскопии показано, что инкубация с SkQThy приводила к частичному восстановлению митохондриальной сети в индивидуальных клетках дрожжевой модели БА. Полученные результаты свидетельствуют об адекватности разработанной нами дрожжевой модели БА и возможности ее использования при поиске перспективных терапевтических средств, причем SkQThy может быть одним из них. Исследования проводились при частичной финансовой поддержке РФФИ (гранты №№, 17-00-00124 и 19-34-90165) и РНФ (грант № 17-74-10212).