

**Нарушения процесса митофагии и их связь с атеросклероз-ассоциированными митохондриальными мутациями**

**Научный руководитель – Бессонов Евгений Евгеньевич**

*Борисов Евгений Евгеньевич*

*Аспирант*

Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия

*E-mail: borisovevgenij5@gmail.com*

**Введение.** Атеросклероз является полиэтиологическим заболеванием, связанным с воспалением и окислительным стрессом. Одним из факторов этой патологии является появление мутаций в мтДНК, приводящих к нарушению энергообмена и опосредованно вызывающих воспаление в тканях. Показана ассоциация определенных мутаций мтДНК с атеросклеротическими поражениями [1]. Для защиты от развития хронического воспаления необходим контроль над качеством митохондрий. Удаление целых митохондрий из-за их дисфункции осуществляется с помощью митофагии [2].

Удобной моделью для изучения роли митохондриальных мутаций являются цитоплазматические гибриды (цибриды) - клетки, имеющие одинаковую ядерную ДНК и заданную исследователями мтДНК [3]. Целью данной работы является сравнение уровней митофагии родительской линии ТНР1 и созданных на ее основе цибридных линиях [4], изучение воздействия на митофагию FCCP и пирувата, а также исследование влияния атерогенных и неатерогенных ЛНП на нарушенную митофагию.

**Материалы и методы.** Для проведения измерений клетки инкубировались с образцами липопротеидов (ЛНП) в течение 24 часов, после чего окрашивались специфическими красителями для получения конфокальных изображений. Их дальнейшая обработка позволила вычислить среднюю степень колокализации митохондрий с лизосомами, по которой можно оценить средний уровень митофагии и его изменение под влиянием различных добавок.

**Результаты и обсуждение.** Выявлены линии с дефектной митофагией среди 13 созданных цибридных линий, а также стимулирующий эффект FCCP и пирувата. Уменьшение уровня митофагии в линии TCN521 по сравнению с линией ТНР1 позволяет ассоциировать это нарушение с мутациями в мтДНК. Также было выявлено воздействие ЛНП, атерогенных и неатерогенных, на митофагию, при этом показано варьирование эффекта между линиями ТНР1 и TCN521, что в перспективе может раскрыть влияние митохондриальных мутаций на процесс накопления холестерина.

**Заключение.** В цибридных линиях проведена оценка митофагии по колокализации митохондрий и лизосом. Исследованы способы модулирования митофагии, через разобщение митохондриальных мембран FCCP и с помощью закисления цитоплазмы пируватом. Впервые показано, что инкубация с ЛНП способна влиять на уровень митофагии в клетке.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 23-25-00237.

**Источники и литература**

- 1) Gkikas I, Palikaras K, Tavernarakis N. The role of mitophagy in innate immunity // *Frontiers in Immunology*. 2018, № 9:1283, p. 1283.
- 2) Huihui Liu, Yongjun Cao et al. Autophagy in atherosclerosis: a phenomenon found in human carotid atherosclerotic plaques // *Chinese Medical Journal*. 2015, №128(1). p. 69-74.

- 3) HM Wilkins, SM Carl, RH Swerdlow. Cytoplasmic hybrid (cybrid) cell lines as a practical model for mitochondriopathies // *Redox Biology*. 2014, №2(1), p. 619–631.
- 4) MA Sazonova, VV Sinyov et al. Creation of Cybrid Cultures Containing mtDNA Mutations m.12315G>A and m.1555G>A, Associated with Atherosclerosis // *Biomolecules*. 2019, № 9(9), p. 499.