

Влияние ассоциированных с атеросклерозом мутаций мтДНК на кальциевый гомеостаз в клетках

Научный руководитель – Винокуров Андрей Юрьевич

Погонялова Марина Юрьевна

Студент (магистр)

Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия

E-mail: mpogonalova@gmail.com

Атеросклероз — это многофакторное заболевание, имеющее связь с нарушением митохондриального генома. В патологическом процессе участвуют различные типы клеток, включая значительную роль моноцитов. Известно, что поляризация макрофагов может приводить к образованию клеток типов М1 и М2, из которых первые характеризуются атерогенным провоспалительным профилем. При этом типы макрофагов имеют значительные различия в развитии кальциевого сигнала. Митохондрии являются важными участниками последнего, обеспечивая энергией процессы переноса ионов и выступая промежуточным депо для выведения кальция из цитоплазмы [2]. Важна здесь и роль мембран, ассоциированных с митохондриями (МММ), которые опосредуют множество клеточных процессов и являются ключевыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В рамках данной работы было исследовано влияние комплекса патологических мутаций мтДНК на развитие кальциевого сигналинга и образование МММ на клеточных культурах моноцитов, являющихся моделями атеросклероза.

В исследовании были использованы одиннадцать линий цибридов, созданных на базе линии ТНР-1 и несущих различные комбинации мутаций мтДНК. Источниками митохондрий для цибридов выступали тромбоциты пациентов с диагностированным атеросклерозом. Исследование внутриклеточного кальция проводили с помощью зонда Fluo-4 AM. Как следует из полученных данных, во всех линиях происходит снижение амплитуды кальциевого ответа на АТФ по сравнению с ТНР-1, также скорости выведения кальция из цитозоля.

Для оценки колокализации митохондрий с эндоплазматическим ретикулумом использовали окрашивание зондами ER-Tracker Green FM и TMRM. Наблюдали снижение уровня образования МММ, что весьма четко коррелирует с показанными нами ранее нарушениями митохондриального метаболизма, в частности снижением уровня АТФ клетках. Кроме того, корреляционный анализ демонстрирует высокий уровень связи между содержанием в клетках АТФ и скоростями базового и разобщенного, но не сопряженного с синтезом АТФ дыхания, что характерно для клеток со сниженным уровнем ОХРНOS, в частности, макрофагов М1 [1]. Таким образом, выявленные изменения в системе кальциевой сигнализации позволяют расширить представление об изменении метаболического профиля моноцитов, участвующих в развитии атеросклероза.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда фундаментальных исследований № 22-15-00317.

Источники и литература

- 1) Казаков М.С. Влияние комплекса мутаций митохондриальной ДНК на метаболизм в гликолитических клетках // Рецепторы и внутриклеточная сигнализация. Сборник статей. Том 1. Типография Пятый Формат. 2023. С. 333-338.
- 2) Liu H. Mitochondrial contact sites in inflammation-induced cardiovascular disease // Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2020. Т. 8. С. 692.