

**Исследование механизма противовоспалительного действия мягкого разобщения окислительного фосфорилирования в клетках сосудистого эндотелия**

**Научный руководитель – Попова Екатерина Николаевна**

***Карпущина Анна Алексеевна***

*Студент (специалист)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

*E-mail: anna.karpukhina12@gmail.com*

Слабое (мягкое) разобщение окислительного фосфорилирования - возможная стратегия для терапии патологий, связанных с митохондриальными дисфункциями и гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК) митохондриями. Чрезмерный или хронический воспалительный ответ сосудистого эндотелия приводит к развитию целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Недавно в нашей лаборатории было показано, что в эндотелиальных клетках длительное мягкое разобщение окислительного фосфорилирования липофильным катионом додецилтрифенилфосфонием (C12TRP), а также классическими разобщителями 2,4-динитрофенолом (DNP) и 4,5,6,7-тетрахлоро-2-трифлуорометилбензимидазолом (ТТФВ) подавляет вызванный фактором некроза опухоли (TNF) воспалительный ответ за счет снижения NFκB-зависимой экспрессии способствующих воспалению белков: E-селектина, молекул адгезии (ICAM1, VCAM1) и металлопротеазы внеклеточного матрикса 9 (MMP9) [1, 2].

Мягкое разобщение может активировать внутриклеточные сигналинги как минимум тремя способами: (1) за счет снижения генерации АФК дыхательной цепью; (2) роста соотношения АМФ/АТФ и (3) влияния на внутриклеточное распределение  $Ca^{2+}$ . Известным сенсором АМФ в клетке является АМФ-активируемая протеинкиназа (АМРК), а сенсором  $Ca^{2+}$  -  $Ca^{2+}$ /кальмодулин-зависимая протеинкиназа 2 (СаМК2). Мы показали, что в эндотелиальных клетках разобщители DNP, C12TRP и C4R1 вызывают быструю кратковременную активацию (фосфорилирование) АМРК и инактивацию (дефосфорилирование) СаМК2. Аналогичный эффект оказывали классический антиоксидант Trolox и митохондриально-направленный антиоксидант пластохинолил-10(6'-децилтрифенил)фосфоний (SkQ1), что указывает на возможный антиоксидантный механизм действия мягкого разобщения. Ранее наблюдалось, что длительное мягкое разобщение изменяет активацию и/или экспрессию базовых сигнальных молекул (Akt, ERK, p53, BCL-2, Вах), некоторые из которых способны модулировать активность ключевого для индукции воспаления транскрипционного фактора NFκB.

Мы предполагаем, что слабое разобщение запускает сигнальные механизмы, меняющие физиологию эндотелия и повышающие его устойчивость к воспалению. Причиной этому может быть кратковременное изменение активности АМРК и СаМК2. В дальнейшем планируется проверить это предположение, что позволит понять механизм действия слабого разобщения на эндотелий.

**Источники и литература**

- 1) Romaschenko V. P., Zinovkin R. A., Galkin I. I., Zakharova V. V., Panteleeva A. A., Tokarchuk A. V., Lyamzaev K. G., Pletjushkina O. Y., Chernyak B. V., Popova E. N., Low Concentrations of Uncouplers of Oxidative Phosphorylation Prevent Inflammatory Activation of Endothelial Cells by Tumor Necrosis Factor // *Biochem (Mosc)* 2015 May; 80(5):610-9
- 2) Zakharova V V., Pletjushkina O. Y, Galkin I. I., Zinovkin R. A., Chernyak B.V., Krysko D.V., Bachert C., Krysko O., Skulachev V.P., Popova E. N. Low concentration of uncouplers of oxidative phosphorylation decreases the TNF-induced endothelial permeability and lethality in mice // *Biochim Biophys Acta* 2017 Jan; 1863(4):968-77