

РЕГУЛЯЦИЯ ДИНАМИКИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ СЕТИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

А. В. Бережнов, Е. И. Федотова, К. А. Крицкая, А. Д. Надеев

Институт биофизики клетки Российской академии наук – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук»», Пушкино, Россия

Митохондрии (МХ) играют ключевую роль в обеспечении клеток энергией и выполняют иные функции, такие как поддержание гомеостаза Ca^{2+} , активация процессов апоптоза и др. В клетках МХ связаны в митохондриальный ретикулум и подвергаются постоянным превращениям в процессах слияния и деления (митохондриальная динамика), внутриклеточного транспорта МХ, а также биогенеза МХ и их селективной аутофагии – митофагии (МФ). Митохондриальный гомеостаз поддерживается системой «контроля качества» МХ. Очевидно, что нарушения в указанных процессах (вследствие мутаций или при действии токсинов и др.) могут приводить к неблагоприятным последствиям, и, в конечном итоге к клеточной гибели. Одним из основных повреждающих факторов при этом является сверхпродукция активных форм кислорода дисфункциональными МХ. На организменном уровне проявлениями таких нарушений являются различные патологии. Среди них – нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона (БП) и др. Нормальное функционирование МХ критически важно для нейронов – клеток, которые имеют высокую потребность в энергии. Накопление патологических белковых агрегатов, характерных для ряда НДЗ, затрудняет аксональный транспорт МХ. Нарушения процессов деления МХ (fission) может приводить к затруднению их деградации по пути МФ. Известны мутации, приводящие к нарушению процессов МФ, деления/слияния и биогенеза МХ. Наличие таких мутаций сопряжено с развитием ряда НДЗ.

В нашей работе мы детально рассмотрели возможность умеренной активации МФ в токсических и наследственных моделях БП и оценили нейропротекторный потенциал такой активации. Было показано, что закисление цитозоля способно активировать МФ в модельных клетках. Причем кратковременное закисление вызывало усиление МФ не по «каноническому» PINK1/Parkin-зависимому пути, а по альтернативному. Кратковременное закисление лактатом или пируватом натрия обладало защитным эффектом в клеточных токсических моделях БП [1]. На уровне целого организма – в мышинной ротеноновой модели БП – защита от нейродегенерации была достигнута при периодическом кратковременном закислении, вызванном вдыханием воздуха с избытком CO_2 (гиперкапния) [2].

Работа выполнена в рамках госзадания 075-01512-22-03 по теме: «Нейропротекторные препараты нового поколения» № 1022080100047-5-1.6.4.

Библиографические ссылки

1. Lactate and pyruvate activate autophagy and mitophagy that protect cells in toxic model of Parkinson's disease / E. I. Fedotova [et al.] // Mol. Neurobiol. 2022. Vol. 59, iss. 1. P. 177–190.
2. «One Small Step for Mouse»: High CO_2 inhalation as a new therapeutic strategy for Parkinson's disease / A. D. Nadeev [et al.] // Biomedicine. 2022. Vol. 10, iss. 11. P. 2832.