

Абрамова М. С., Кальянов А. А., Конькова М. С., Каменева Л. В., Ершова Е. С.
**МУТАЦИЯ m14441T>C В ГЕНЕ ND6 МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК СНИЖАЕТ
МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ В КУЛЬТИВИРУЕМЫХ ФИБРОБЛАСТАХ
КОЖИ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ.**

Научный руководитель Малиновская Е. М., Вейко Н. Н., Костюк С. В.
ФГБНУ «МГНЦ», г. Москва, Россия.

Окисленная внеклеточная ДНК (вкДНК) появляется в циркуляции в результате окислительного стресса, сопровождающего течение многих заболеваний. Клетки человека с различными мутациями по-разному отвечают на развитие окислительного стресса. В ранних работах было показано, что фрагменты окисленной ДНК могут служить индуктором окислительного стресса в фибробластах, а именно стимулировать синтез активных форм кислорода (АФК), при этом было показано, что окисленная вкДНК является активатором функционирования митохондрий. В данной работе исследовали влияние мутаций в генах *ND6* и *ND1* митохондриальной ДНК (мтДНК) на функционирование митохондрий фибробластов при воздействии на них окисленной вкДНК. Для этого исследовали ответ на окисленную вкДНК фибробластов кожи 2-ух пациентов с Ли-подобным синдромом (из коллекции клеточных культур ФГБНУ «МГНЦ»): пациента А с мутацией m14441T>C в гене *ND6* мтДНК; пациента Б с мутацией m3945C>A в гене *ND1* мтДНК (в обоих случаях гетероплазмия 100%). Показали, что окисленная ДНК стимулирует синтез АФК в фибробластах здорового донора. Однако в фибробластах больных с мутацией в митохондриальных генах: m14441T>C (в гене *ND6*) и m3945C>A (в гене *ND1*) синтез активных форм кислорода при действии окисленной ДНК снижен на 50 и 20%, соответственно. Исследовали митохондриальный потенциал фибробластов кожи в ответ на окисленную ДНК с помощью метода флуоресцентной микроскопии (с использованием красителя TMRM) и показали, что потенциал митохондрий снижен у пациента А, и еще в большей степени снижается при действии на клетки окисленной вкДНК. У пациента Б не обнаружено существенных различий по сравнению с контролем.

Таким образом, мутация m14441T>C в гене *ND6* мтДНК значительно влияет на функциональное состояние митохондрий, снижая митохондриальный потенциал в клетках в ответ на воздействие окислительного стресса, индуцируемого окисленной вкДНК. Мутация m3945C>A в гене *ND1* мтДНК оказывает не столь значительное воздействие на потенциал митохондрий, лишь ослабляя ответ клеток на окислительный стресс.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России при поддержке РФФИ (проект № 18-34-00878).