

ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫЙ КОНТРОЛЬ ПРОДУКЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА ПРИ СОПРЯЖЕНИИ КРЕАТИНКИНАЗНОЙ РЕАКЦИИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ В СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЕ ДОЛГО И КОРОТКОЖИВУЩИХ ВИДОВ

Высоких М.Ю.^{1,2,3*}, Аверина О.А.¹, Адрианов М.А.¹, Виговский М.А.⁴, Филиппов В.В.⁴, Бородай Я.Р.⁴, Марей М.В.², Григорьева О.А.⁴, Вепхвадзе Т.Ф.³, Курочкина Н.С.³, Манухова Л.А.², Ефименко А.Ю.⁴, Попов Д.В.³, Скулачев В.П.¹

¹ - Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119992 Ленинские горы, д.1, стр. 40, Москва, Россия

*e-mail: mikhail.vyssokikh@gmail.com; mike@genebee.msu.ru;

² – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
117997, ул. Академика Опарина, д. 4, Москва, Россия;

³ – Институт медико-биологических проблем РАН 123007, Хорошевское шоссе, д. 76а,
Москва, Россия;

⁴ – Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова
119192, Ломоносовский пр-т., д. 27, корп. 10, Москва, Россия

При старении в митохондриях скелетных мышц человека снижается взаимодействие креатинкиназы и мембранных белков митохондрии ANT и VDAC, что приводит к дисрегуляции генерации трансмембранного потенциала и продукции активных форм кислорода.

Ключевые слова: митохондрии, активные формы кислорода, старение, скелетная мышца, креатинкиназа

Vysokikh M.Yu., Averina O.A., Adrianov M.A., Vigovsky M.A., Filippov V.V., Boroday Y.R., Marey M.V., Grigorieva O.A., Vepkhvadze T.F., Kurochkina N.S., Manukhova L. .A., Efimenko A.Yu., Popov D.V. and Skulachev V.P.

AGE-DEPENDENT CONTROL OF MITOCHONDRIAL REACTIVE OXYGEN SPECIES PRODUCTION DURING COUPLING OF CREATINE KINASE REACTION AND OXIDATIVE PHOSPHORYLATION IN SKELETAL MUSCLE OF LONG AND SHORT LIVING SPECIES

A.N. Belozersky Research Institute of Physico Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia;

Institute of Medical and Biological Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

During aging, the interaction of creatine kinase and the mitochondrial membrane proteins ANT and VDAC in the mitochondria of human skeletal muscles decreases, which leads to dysregulation of the generation of transmembrane potential and the production of reactive oxygen species.

Key words: mitochondria, reactive oxygen species, aging, skeletal muscle, creatine kinase

Одним из интегральных признаков старения является прогрессирующее с возрастом уменьшение массы скелетных мышц, а также их функциональных возможностей (сила, работоспособность и инсулиновая чувствительность). Известно, что увеличение и дисрегуляция продукции митохондриальных активных форм кислорода является одним из основных триггеров старения скелетных мышц. В нашем исследовании был впервые для видов с различной продолжительностью жизни показан возрастной характер продукции митохондриальных активных форм кислорода, ассоциированный как с общим снижением соотношения октамер/димер для митохондриальной креатинкиназы, так и с уменьшением ассоциации этого фермента с каналоформером внешней мембраны VDAC1 и транслокатором адениновых нуклеотидов внутренней мембраны (ANT). Для исследования брали биопсию *m. vastus lateralis* у 10 молодых здоровых добровольцев и 70 пациентов (26 – 85 лет) с многолетним первичным артрозом коленного/тазобедренного сустава. Проводили сравнительный анализ указанных параметров для образцов, полученных из ткани мышц долгоживущего грызуна *Heterocephalus glaber* (n=7) и мыши *Mus musculus* (C57Bl6, n=30). Оказалось, что старение, в отличие от снижения двигательной активности/хронического воспаления, вызывает выраженное увеличение продукции перекиси изолированными митохондриями у всех исследуемых животных, но в разной степени и различной ассоциации со скоростью окислительного фосфорилирования. Это коррелировало с возраст-зависимым распределением октамера и димера в участках контактных сайтов и в межмембранном пространстве митохондрий, снижением скорости сопряженного дыхания выделенных митохондрий и дыхания при стимуляции субстратом фермента креатином в присутствии АТФ. Обсуждается, что эти изменения и различия для коротко и долгоживущих грызунов, а также для человека могут быть вызваны разной возрастной динамикой снижения содержания кардиолипина – потенциального регулятора митохондриального микрокомпартамента, содержащего VDAC1, ANT и креатинкиназу. Полученные результаты способствуют более глубокому пониманию возрастных патогенетических процессов в скелетных мышцах и открывают перспективы для поиска фармакологических/физиологических подходов к коррекции этих патологий.

Работы была выполнена при поддержке гранта РФФИ №22-14-00160 «Сравнительный анализ возрастных сигнатур у долго- и короткоживущих представителей *Heterocephalus glaber*: каст-специфичность поведенческих, биохимических и транскриптомных профилей»