

Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

Роль митохондрий в активации клеток эндотелия под действием Фактора Некроза Опухоли альфа

Ромащенко Валерия Павловна

Студент

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

E-mail: v.romashchenko@gmail.com

Перманентная активация клеток сосудистого эндотелия под действием воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), является одной из основных причин развития сердечно-сосудистых заболеваний. Развитию сердечно-сосудистых заболеваний также способствуют активные формы кислорода (АФК). Митохондрии - основной источник АФК в клетках. Используя митохондриально направленный антиоксидант SkQ1, мы исследовали роль митохондрий в активации эндотелиальных клеток линии EAhy926 под действием ФНО-альфа. Активацию эндотелия оценивали по экспрессии молекул адгезии ICAM-1, которые обеспечивают остановку движения и прочную адгезию лейкоцитов на стенке сосуда, необходимую для их последующей миграции в ткани.

Было показано, что SkQ1 (0,2-20нМ) снижает экспрессию мРНК ICAM-1 индуцированную ФНО-альфа в клетках EAhy926. Классические антиоксиданты N-ацетилцистеин (5мМ) и Trolox (200мМ) вызывали тот же эффект. Децилтрифенилфосфоний (C12TPP) - концевой фрагмент SkQ1 – подавлял экспрессию ICAM-1 так же эффективно, как SkQ1 и в тех же концентрациях. Ранее было показано, что C12TPP способен снижать содержание АФК в митохондриях за счет «мягкого разобщения» окислительного фосфорилирования. Концентрации 0,2-20нМ, в которых C12TPP и SkQ1 подавляли экспрессию ICAM-1, были значительно ниже тех, в которых они вызывали измеряемую деполаризацию митохондрий клеток EAhy926 (200мМ и выше). Классические разобщители динитрофенол (ДНФ) и 4,5,6,7 – тетрахлоротрифторметилбензоимидазол (ТТФБ), используемые в концентрациях, не вызывающих измеряемую деполаризацию митохондрий, подавляли экспрессию ICAM-1 также как SkQ1.

Основной регулятор экспрессии ICAM-1 - NF-κB. Мы показали, что SkQ1 подавляет вызванное ФНО-альфа фосфорилирование и протеолитическое расщепление IκBα, а также транслокацию p65, транскрипционной субъединицы NF-κB, из цитоплазмы в ядро. C12TPP, ДНФ и ТТФБ также снижали фосфорилирование IκBα.

Полученные данные позволяют предположить, что SkQ1 вызывает очень слабую деполаризацию митохондрий, но именно это является пусковым механизмом для реакций ингибирования фосфорилирования IκBα и, как следствие, экспрессии ICAM-1.

Слова благодарности

Я бы хотела выразить свою благодарность Плетюшкиной Ольге Юрьевне, Поповой Екатерине Николаевне и Галкину Ивану Ильичу за помощь и поддержку в процессе выполнения данной работы.