

АННОТАЦИЯ

научно-квалификационной работы Епремяна Хорена Хачатуровича на тему
«Роль митохондрий в развитии социально-значимых заболеваний, связанных с
окислительным стрессом»

В рамках данной работы были созданы адекватные жизнеспособные модели гетерологической экспрессии белка H₂O₂ и бета-амилоидов, отражающие внутриклеточные особенности патогенеза болезни Альцгеймера (БА) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК, рак печени) связанные с митохондриями, на основе дрожжей аэробного типа обмена *Yarrowia lipolytica* и их мутантов. Созданные дрожжевые модели БА и ГЦК адекватны исследуемым вопросам и в полной мере отражают детали патогенеза этих социально-значимых заболеваний, связанные с митохондриями. Наблюдаемые физиологические эффекты являются следствием специфического и направленного воздействия на митохондрии основных триггеров патологии при БА и ГЦК - пептида A β 42 и белка H₂O₂ соответственно.

Исследована морфология и динамика митохондрий в дрожжевых моделях БА и ГЦК. Митохондрии в клетках дрожжей, экспрессирующих H₂O₂ и A β 42 фрагментированы, что является одним из ранних последствий их дисфункции, а агрегаты экспрессируемых белков расположены в местах скопления митохондрий, что как минимум создает возможность их взаимодействия с внешней митохондриальной мембраной.

Произведено комплексное исследование биоэнергетических параметров изолированных митохондрий дрожжевых моделей БА и ГЦК. Уточнены конкретные молекулярные механизмы патогенеза этих заболеваний, связанные с митохондриями. Митохондрии, изолированные из дрожжевых моделей БА и ГЦК, имели ярко выраженные нарушения биоэнергетических параметров, проявляющиеся в основном в сниженной продукции АТФ, нарушениях работы комплексов дыхательной цепи и избыточной продукцией АФК. Дрожжевые клетки, экспрессирующие H₂O₂ и A β 42, отличались повышенным уровнем окислительного стресса и клеточной смерти, а также пониженной устойчивостью к индуцированному окислительному стрессу.

Исследовано влияние митохондриально-направленных антиоксидантов и прооксидантов на состояние клеток экспрессирующих H₂O₂ и A β 42. Митохондриально-направленные антиоксиданты SkQThy и SkQ1 в низких концентрациях значительно снижали патологические эффекты экспрессируемых белков, а также увеличивали устойчивость клеток к индуцированному окислительному стрессу. Данные митохондриально-направленные антиоксиданты могут быть рекомендованы как перспективные терапевтические соединения при профилактике и/или лечении БА и ГЦК.