

Изучение роли оксидативного стресса в нарушении дифференцировки миобластов больных мышечной дистрофией Ландузи-Дежерина

Научный руководитель – Попова Екатерина Николаевна

Карпущина Анна Алексеевна

Студент (специалист)

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

E-mail: anna.karpukhina12@gmail.com

Мышечная дистрофия Ландузи-Дежерина (МДЛД) - аутосомное доминантное заболевание, характеризующееся прогрессирующей атрофией мышц лица и плечевого пояса. Его развитие сопряжено с аномальной экспрессией транскрипционного фактора DUX4. Болезнь протекает на фоне окислительного стресса. Недавние пилотные испытания показали эффективность антиоксидантной терапии МДЛД. Было показано, что миобласты больных МДЛД генерируют повышенное количество активных форм кислорода (АФК), что приводит к повреждениям ДНК и нарушению миогенеза *in vitro* [1,2]. Экспрессия DUX4 в нормальных миобластах также приводит к увеличению в них генерации АФК, и вместе с тем к повышению их чувствительности к окислительному стрессу [1,2]. В скелетных мышцах АФК генерируются, главным образом, в митохондриях, в связи с чем представляется целесообразным тестирование митохондриально направленных антиоксидантов (МНАО) в качестве потенциальных агентов для терапии мышечных дистрофий.

В данной работе изучалось влияние МНАО SkQ1, и классических антиоксидантов (АО) Tempol и Trolox на жизнеспособность и процессы дифференцировки в культурах нормальных миобластов (MB135) и миобластов, трансдуцированных плазмидой с геном *DUX4* под доксициклиновым промотором (MB135-DUX4). Было показано, что индуцированная доксициклином оверэкспрессия DUX4 приводит к 30% снижению жизнеспособности миобластов, которая не восстанавливается антиоксидантами. В то же время оказалось, что даже в отсутствие индукции доксициклином миобласты MB135-DUX4 на низком уровне экспрессируют DUX4, усиленно генерируют АФК и при дифференцировке формируют атрофичные миотубулы. Все антиоксиданты полностью восстанавливают нормальный уровень АФК и в значительной мере нормальную морфологию миотубул. Важно отметить, что АФК в мышечных клетках выполняют сигнальную роль и необходимы для нормальной дифференцировки. Было показано, что SkQ1, в отличие от АО общего действия не нарушал миогенез нормальных миобластов MB135, что соответствовало ранее опубликованным данным [3].

Полученные результаты демонстрируют принципиальную возможность и перспективность использования МНАО для купирования симптоматики МДЛД. Обладая более низкими эффективными концентрациями по сравнению с классическими АО, они могли бы в меньшей степени нарушать нормальные сигнальные процессы при сопоставимом терапевтическом эффекте.

Источники и литература

- 1) Turki A, Hayot M, Bommart S, et al Functional muscle impairment in FSHD is correlated with oxidative stress and mitochondrial dysfunction//Free Radic Biol Med. 2012(53) 1068–1079

- 2) Dmitriev P, Bou Saada Y, Dib C, Hamade A, et al DUX4-induced constitutive DNA damage and oxidative stress contribute to aberrant differentiation of myoblasts from FSHD patients//Free Radic Biol Med. 2016(99) 244–258
- 3) Zakharova V, Dib C, Vassetzky Y, Galkin I, Chernyak B, et al Uncoupling of oxidative phosphorylation and antioxidants affect fusion of primary human myoblasts in vitro//Biopolym Cell. 2016(32) 111–117