

Нарушение митохондриальной функции и изменение метаболомного профиля клеточной линии C2C12 на фоне отсутствия экспрессии гена *Flnc*

К.С. Сухарева*, Е.Д. Кессених, Ю.А. Власова, Е.С. Клименко, А.А. Костарева

Институт молекулярной биологии и генетики, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

* k.sukhareva@gmail.com

Ключевые слова: филаминопатии; *Flnc*; метаболом; митохондрии

Mitochondrial dysfunction and metabolomic profile of *Flnc* deficient C2C12 cell line

K.S. Sukhareva*, E.D. Kessenikh, Yu.A. Vlasova, E.S. Klimenko, A.A. Kostareva

Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

* k.sukhareva@gmail.com

Key words: filaminopathy; *Flnc*; metabolome; mitochondria

Данная работа проводилась с целью изучения нарушения функций митохондрий и изменения метаболомного профиля в клеточной линии C2C12 на фоне нокаута гена *Flnc*. Анализ метаболитов проводился при сравнении образцов клеточной линии C2C12 *Flnc* Ко и C2C12 ДТ методами ВЭЖХ-МС и ГХМС. Нарушение митохондриальной функции оценивалось за счет измерения уровня активных форм кислорода (АФК) методом проточной цитометрии. Было выявлено, что основные метаболические последствия нокаута гена *Flnc* в клетках линии C2C12 затрагивают ключевые митохондриальные процессы. Нарушение β -окисления жирных кислот проявляется в накоплении длинноцепочечных ацилкарнитинов, таких как пальмитоилкарнитин (16:0) и стеароилкарнитин (18:0), что указывает на неполную утилизацию жирных кислот в митохондриальном матриксе. Дисфункция окислительного фосфорилирования проявляется в снижении уровней цитрата, α -кетоглутарата и фумарата в ЦТК, что отражает ограниченное поступление субстратов из-за нарушенного гликолиза и β -окисления. Митохондриальный окислительный стресс подтверждается повышением уровней как восстановленной (GSH), так и окисленной (GSSG) форм глутатиона, что отражает активацию антиоксидантных механизмов в ответ на избыточное образование АФК. Нарушение NAD^+ -зависимых процессов в митохондриях проявляется в накоплении промежуточных метаболитов, таких как никотинамидмононуклеотид (NMN), что ограничивает синтез NAD^+ и нарушает энергетический гомеостаз. Оценка уровня АФК также выявила значительное снижение уровня АФК в клетках C2C12 *Flnc* Ко на фоне разобщения дыхательной цепи с помощью FCCP. Таким образом, *Flnc* Ко приводит к глубокой митохондриальной дисфункции, что способствует развитию энергетического дефицита и окислительного стресса. Эти изменения подчеркивают критическую роль *Flnc* в поддержании митохондриального метаболизма и предлагают новые направления для изучения патогенеза филаминопатий.

Финансирование: Исследование поддержано Российским научным фондом, № 25-15-00552, <https://rscf.ru/project/25-15-00552/>.