

Pillole di Ricerca di Base

La Connexina 43 Facilita il Trasporto Mitocondriale per la Miogenesi in Seguito a Danno da Ischemia-Riperfusione

<https://www.ors.org/transactions/2024/2180.pdf>

Il danno da ischemia-riperfusione (IRI) causa danni mitocondriali attraverso la produzione aumentata di specie reattive dell'ossigeno, richiedendo conseguentemente la ricostituzione della rete mitocondriale per la rigenerazione muscolare. I progenitori fibroadipogenici (FAP) sono cellule staminali residenti nel muscolo scheletrico che hanno dimostrato di svolgere un ruolo centrale nella rigenerazione muscolare e di trasferire mitocondri alle miofibre in rigenerazione. Inoltre, è stato dimostrato che il trattamento beta-adrenergico dei FAP induce in essi un fenotipo di adipociti beige, aumentando il trasferimento mitocondriale dai FAP e la rigenerazione muscolare in seguito a IRI. Tuttavia, i meccanismi specifici del trasferimento mitocondriale dai FAP non sono ancora stati determinati. Questo studio ha investigato se la connexina 43 (Cx43), una proteina del giunzione gap codificata dal gene *Gja1*, faciliti il trasferimento di mitocondri dai FAP alle miofibre in rigenerazione dopo IRI e se l'agonismo beta dei FAP aumenti l'espressione di Cx43 per permettere un maggiore trasferimento mitocondriale.

L'IRI è stato indotto nell'arto posteriore di un modello murino. I muscoli tibiali anteriori lesionati (destra, RTA) e non lesionati (sinistra, LTA) sono stati raccolti a diversi tempi dopo il danno, insieme ai RTA e LTA di controllo da topi non lesionati. Le cellule vive di questi campioni sono state inviate per il sequenziamento dell'RNA a singola cellula (scRNAseq). In vivo, la colorazione con immunofluorescenza per l'espressione della proteina Cx43 è stata eseguita su campioni raccolti da topi *PdgfraCreERT/MitoTag* a 3, 7, 14 e 28 giorni post-IRI. In vitro, i FAP murini wildtype (mFAP) isolati sono stati coltivati e trattati per 72 ore con mirabegron, un agonista del recettore β -adrenergico, e colorati per Cx43.

I dati di scRNAseq hanno mostrato una maggiore espressione di *Gja1* nei FAP e nelle cellule endoteliali rispetto a tutte le altre popolazioni cellulari nei gruppi IRI a tutti i tempi. L'immunofluorescenza in vivo ha rivelato un'espressione significativamente aumentata di Cx43 nel muscolo dopo IRI rispetto al lato controlaterale non lesionato corrispondente. Questo aumento unilaterale raggiunge il picco circa 3 giorni dopo l'infortunio e diminuisce tornando ai valori basali dopo 28 giorni. Non ci sono state differenze significative tra RTA e LTA nei topi non lesionati o a 28 giorni dopo IRI. Inoltre, il trattamento beta-adrenergico dei FAP in vitro ha mostrato un'aumentata espressione di Cx43 rispetto ai FAP in condizioni standard.

Questo studio dimostra che una funzione della Cx43 potrebbe essere quella di facilitare il trasferimento mitocondriale all'interno del muscolo scheletrico per la miogenesi dopo IRI. I FAP

esprimono Gja1 in misura maggiore rispetto ad altre cellule, e c'è un significativo aumento dell'espressione di Cx43 nel muscolo lesionato già 3 giorni dopo IRI, suggerendo che i FAP potrebbero utilizzare giunzioni gap mediate da Cx43 per donare mitocondri alle miofibre in rigenerazione dopo IRI. Il trattamento beta-adrenergico dei FAP aumenta l'espressione di Cx43 possibilmente per permettere un aumento del trasferimento mitocondriale e potrebbe conseguentemente migliorare la miogenesi. Questo pathway potrebbe essere un potenziale bersaglio terapeutico per migliorare la miogenesi dopo IRI attraverso un trattamento beta-agonista.

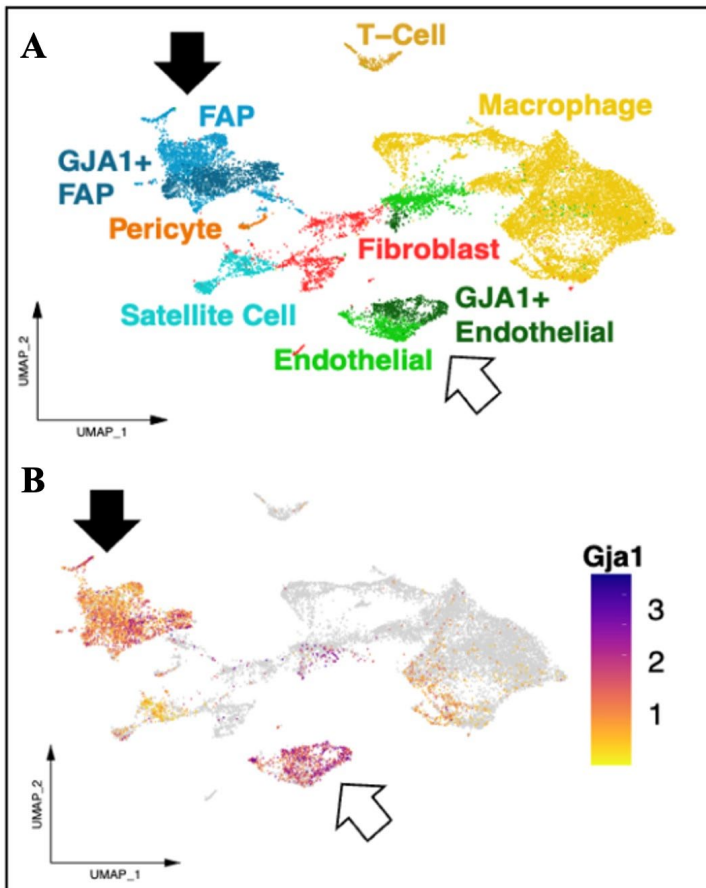


Figura 1. UMAP plot delle cellule combinate estratte dai topi non lesionate e a 3 e 14 giorni post-IRI, clusterizzate per tipo cellulare. (B) UMAP plot raffigurante l'espressione di GJAI nei diversi tipi cellulari. L'aumentata espressione di GJAI è stata riscontrata principalmente nei FAP e nelle cellule endoteliali. L'espressione genica differenziale è stata considerata (statisticamente significativa, NdT) se $p < 0.05$

Thanks to Luca Ambrosio and Elena Della Bella for providing this translation.

If you would like to help translate Basic Science Tips to other languages, please contact Mia Huang at mh2467@cornell.edu.