

Разработка модельной системы для исследования уровня протеолиза IGFBR-4 под действием PAPP-A при гипертрофии миокарда

Научный руководитель – Серебряная Дарья Владимировна

Адашева Дарья Алексеевна

Студент (магистр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биохимии, Москва, Россия

E-mail: nesterova.darya97@gmail.com

Белок-А плазмы, ассоциированный с беременностью (pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A) - матриксная металлопротеиназа, содержащая в активном центре ионы цинка. Одним из субстратов PAPP-A является IGFBR-4 - представитель семейства белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста IGF. Протеолиз IGFBR-4 под действием PAPP-A осуществляется по специфическому участку, с образованием двух протеолитических фрагментов. Было показано, что повышенный уровень протеолитических фрагментов IGFBR-4 обнаруживается в крови больных сердечной недостаточностью (СН) - состоянием, которое может развиваться как следствие острого коронарного синдрома и перенесенного инфаркта миокарда [1]. В настоящее время молекулярный механизм увеличения уровня протеолитических фрагментов IGFBR-4 в крови пациентов с СН не изучен. Мы предполагаем, что причиной повышения уровня протеолитических фрагментов IGFBR-4 у пациентов с СН, является увеличение ферментативной активности PAPP-A в клетках миокарда. Известно, что при СН развивается гипертрофия миокарда - состояние, при котором клетки миокарда увеличиваются в размере. Таким образом, целью нашей работы является разработка модельной системы для исследования уровня протеолиза IGFBR-4 под действием PAPP-A при гипертрофии миокарда.

На первом этапе нашей работы было проведено получение культуры кардиомиоцитов крысы из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток по протоколу STEMdiff™ Cardiomyocyte Differentiation Kit. Далее полученная культура была охарактеризована методом иммунохимического окрашивания. Содержание кардиомиоцитов в полученной культуре составило 95%. В полученной культуре с использованием метода флуороиммунного анализа были измерены концентрации протеолитических фрагментов IGFBR-4. Также было показано, что наблюдаемый уровень протеолиза ассоциирован именно с активностью PAPP-A. Далее культура кардиомиоцитов была переведена в гипертрофированное состояние с использованием эндотелина-1. Для подтверждения факта гипертрофированного состояния культуры измеряли концентрацию маркера гипертрофии BNP (Brain Natriuretic Peptide). В гипертрофированной культуре его концентрация оказалась в 2 раза выше по сравнению с контролем без индукции гипертрофии. В гипертрофированной культуре уровень протеолиза IGFBR-4 оказался в 1,3 раза выше, чем в контрольной культуре.

Таким образом, на клеточной модели впервые показано, что повышение уровня протеолиза IGFBR-4 ассоциировано с активностью PAPP-A.

Источники и литература

- 1) Postnikov AB, Konev AA, Kharitonov AV, Datskevich PN, Rozov FN, Lassus J, Harjola VP, Katrukha AG. C-terminal fragment of IGFBR-4 is independently associated with mortality in patients hospitalized due to acute heart failure // Materials of Congress of European Society of Cardiology and 4th World Congress on Acute Heart Failure. May 28, 2018. Vienna, Austria; // European Journal of Heart Failure. 2018, №20(Suppl. S1). p. 466.