

Исследование протеолиза IGFBP-4 под действием PAPP-A в норме и при гипертрофии на модели кардиомиоцитов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток

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

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из главных причин смертности и инвалидизации в мире. Белок-А плазмы крови, ассоциированный с беременностью (pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A) - матриксная металлопротеиназа, локализованная на наружной поверхности клеток. Одним из субстратов PAPP-A является IGFBP-4 - представитель семейства белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста IGF. Протеолиз IGFBP-4 под действием PAPP-A осуществляется по специфическому участку с образованием двух протеолитических фрагментов и приводит к высвобождению IGF, который активирует такие клеточные процессы, как миграция, пролиферация и клеточный рост. Повышенный уровень протеолитических фрагментов IGFBP-4 коррелирует с развитием осложнений и риском летального исхода у больных такими ССЗ, как ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром и хроническая форма сердечной недостаточности [1]. Ранее на модели кардиомиоцитов первичной культуры крысы было показано, что протеолиз IGFBP-4 под действием PAPP-A протекает в сердечной ткани в норме и интенсифицируется при гипертрофии, что является вероятной причиной увеличения уровня протеолитических фрагментов IGFBP-4 при некоторых ССЗ [2]. Целью нашей работы было провести аналогичные исследования на модели кардиомиоцитов человека, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток.

На первом этапе нашей работы было проведено получение культуры кардиомиоцитов человека из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток по протоколу STEMdiff™ Card. Далее полученная культура была охарактеризована методом иммунохимического окрашивания. Содержание кардиомиоцитов в полученной культуре составило 95%. В полученной культуре методом флуориммунного анализа были измерены концентрации протеолитических фрагментов IGFBP-4, и было показано, что наблюдаемый уровень протеолиза ассоциирован с протеолитической активностью PAPP-A. Затем культура кардиомиоцитов была переведена в гипертрофированное состояние под действием эндотелина-1 и норадреналина. Было продемонстрировано, что уровень PAPP-A-специфичного протеолиза IGFBP-4 выше в 2 и 4,5 раза при гипертрофии, индуцированной эндотелином-1 и норадреналином, соответственно, по сравнению с контрольными клетками.

Таким образом, впервые на модели кардиомиоцитов человека было показано, что повышение уровня протеолиза IGFBP-4 при гипертрофии кардиомиоцитов ассоциировано с протеолитической активностью PAPP-A.

Источники и литература

- 1 Konev AA, Kharitonov AV, Rozov FN, Altshuler EP, Serebryanaya DV, Lassus J, Harjola VP, Katrukha AG, Postnikov AB. CT-IGFBP-4 as a novel prognostic biomarker in acute heart failure. ESC Heart Fail. 2020 Apr;7(2):434-444

- 2 Serebryanaya D.V., Adasheva D.A., Konev A.A., Artemieva M.M., Katrukha I.A., Postnikov A.B., Medvedeva N.A., Katrukha A.G. IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A in a primary culture of rat neonatal cardiomyocytes in normal and hypertrophic conditions. *Biochemistry (Moscow)*. 2021. (in press)