ТИТИН, МИОМЕЗИН И МИОЗИН-СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК С АКТИВИРУЮТ СИНТЕЗ МЕХАНО-РОСТВОВОГО ФАКТОРА В МИОБЛАСТАХ МЫШИ

Кравченко И.В., Фуралёв В.А., Тихонов А.В., Попов В.О.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки институт биохимии им. А.Н. Баха РАН

Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) принадлежит к числу важнейших регуляторов физиологических функций, оказывающих своё влияние на клеточном, тканевом и органном уровне. Ген ИФР-1 кодирует несколько разных белковых продуктов, различающихся по первичной структуре. Одной из наиболее интересных форм этих мРНК является ИФР-1Ec человека (у грызунов она обозначается как ИФР-1Eb). Её экспрессия резко – в 4-8 раз - возрастает в ответ на механические стимулы и на повреждение мышечной ткани [1]. В связи с этим белок, кодируемый данной формой мРНК, получил название механо-ростовой фактор (МРФ). ИФР-1-Ea и МРФ выполняют различные функции в процессе мышечной регенерации и развитии гипертрофии скелетной мышцы в результате упражнений. МРФ стимулирует деление миобластов, а также их дифференцировку. МРФ действует на клетку через другие рецепторы, чем ИФР-1. В научной литературе широко обсуждаются возможности использования МРФ для исправления возрастного ослабления мышечных функций, для лечения миодистрофий и для улучшения спортивных показателей [2].
Процесс индукции синтеза МРФ до сих пор остаётся малоизученным. Было показано, что воздействие таких факторов клеточного стресса, как гипертермия и ацидификация, вызывают индукцию МРФ в клетках грызунов [3]. Было также установлено, что цАМФ активирует экспрессию обеих форм мРНК - ИФР-1Ea и МРФ – в миобластах человека и грызунов [4]. Было также показано, что из поврежденной мышцы освобождаются белковые факторы, активирующие экспрессию МРФ в соседних клетках [5], однако осталось невыясненным, что это за белки и каков их механизм действия.

Целью данной работы было выделить в гомогенном состоянии белки мышечного гомогената, стимулирующие синтез МРФ в миобластах, идентифицировать их, а также исследовать механизм их индуцирующего действия.

В ходе выполнения работы было очищено три миофибриллярных белка, обладающих способностью стимулировать синтез МРФ. Путём анализа МАЛДИ масс-спектров эти белки были идентифицированы как титин, миомезин и миозин-связывающий белок С. Идентификация белков была подтверждена методом иммуноблоттинга со специфическими антителами к каждому из трех белков.

Все три белка-индуктора повышали уровень цАМФ в культурах мышечных клеток. Более того, ингибитор аденилатциклазы дидезоксиаденозин блокировал как увеличение концентрации цАМФ, так и индукцию МРФ в клетках-мишенях. Таким образом, предположение о том, что эффект белков-индукторов на синтез МРФ опосредуется цАМФ, подтвердилось.

Давно установлено, что повреждение мышцы вызывает индукцию синтеза различных продуктов сплайсинга гена ИФР-1, включая МРФ. Полученные результаты позволяют предположить, что возможный механизм такой индукции заключается в том, что из поврежденной мышечной ткани освобождаются миофибриллярные белки титин, миомезин и миозин-связывающий белок С; они воздействуют на поверхностный рецептор (или рецепторы) неповрежденных мышечных клеток, стимулируя синтез цАМФ; цАМФ активирует экспрессию МРФ, запускающего процессы восстановление мышцы.

Работа выполнена при финансовой поддержке федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 г. (Государственный контракт № 16.740.11.0008).

Список литературы.

1. Yang S., Alnaqeeb M., Simpson H., Goldspink G. 1996. J. Muscle Res. Cell Motil. 17, 487-495.

2. Goldspink G., Wessner B., and Bachl N. 2008. Curr. Opin. Pharmacol. 8, 352-357.

3. Kravchenko I.V., Furalyov V.A., Popov V.O. 2008. Biochem. Biophys. Res. Commun. 375, 271-274.

4. Kravchenko I.V., Furalyov V.A., Lisitsina E.S., Popov V.O. 2011. Arch. Biochem. Biophys. 507, 323-331.

5. Кравченко И.В., Фуралёв В.А., Хотченков В.П., Попов В.О., Кирпичников М.П. 2007. ДАН 417, 337-340.