

## Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

### Роль матричной металлопротеиназы-2 в почечных патологиях

*Галкин Федор Алексеевич*

*Студент*

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет  
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия*

*E-mail: lotus28@mail.ru*

Матричные металлопротеиназы (ММП) – группа внеклеточных протеаз, разлагающих структурные и сигнальные [1] белки внеклеточного матрикса. Дисфункция ММП связана с рядом патологий от остеоартрита [3] до рака [4].

Все ММП содержат активный сайт с ионом цинка и пропептидный домен, который необходим для предупреждения преждевременной активации и для транспорта через мембрану. В последние годы интенсивно изучается их внутриклеточная активность. В кардиомиоцитах при окислительном стрессе происходит активация GSK3 $\beta$  посредством отщепления ММП-2 сайта ингибирующего фосфорилирования [6]. Усечённая изоформа ММП-2 (Ус-ММП-2) образуется в аналогичных условиях, локализуется в митохондриях и обладает протеолитической активностью. Ус-ММП-2 разрушает I $\kappa$ B, ингибитор NF- $\kappa$ B, что приводит к росту экспрессии провоспалительных генов [5].

В данной работе изучалась активность ММП на *in vivo* моделях пиелонефрита и ишемии-реперфузии почки. Основными методами являлись вестерн-блоттинг, зимография и денсометрическая обработка.

В ходе работы было выявлено наличие в митохондриях обеих изоформ ММП-2, проявляющих протеазную активность. Протеазная активность в области молекулярных масс, соответствующих изоформам ММП-2, наблюдается и в цитоплазме. Более того, в митохондриях была обнаружена и ММП-9. При пиелонефрите концентрация Ус-ММП-2 оказалась в митохондриях обратно пропорциональной концентрации NF- $\kappa$ B в них. При пиелонефрите имеет место понижение количества цитохрома c в митохондриях. В цитоплазме при этом растёт уровень GSK3 $\beta$  и наблюдается её расщепление.

После статистической обработки и анализа данных была подтверждена описанная ранее для сердечной мышцы связь ММП-2 с NF- $\kappa$ B. Наблюдается и прямая линейная зависимость количества ММП-2 и ММП-9 в митохондриях, что позволяет предположить связь воспаления при пиелонефрите с функционированием и локализацией этих протеаз. Корреляции уровня ММП-2 с выходом цитохрома c из митохондрий не установлена.

Таким образом, при пиелонефрите показаны повышение синтеза ММП и их влияние на NF- $\kappa$ B сигнализацию. ММП-2 не вовлечена в сопутствующий патологии апоптоз. Возможность регуляции GSK3 $\beta$  посредством ММП-2 требует дальнейшего изучения.

### Литература

- 1 Van Lint P., Libert C., Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation // J.Leukoc.Biol., Dec.2007 vol.82 is.6 1375-1381

- 2 Spinale FG., Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart // *Circ Res.*, 2002 vol.90 is.5 520-530.
- 3 Yang CC, Lin CY, Wang HS, Lyu SR., Matrix Metalloproteases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases in Medial Plica and Pannus-like Tissue Contribute to Knee Osteoarthritis Progression // *PLoS One.*, 2013 no.8(11):e79662
- 4 Stetler-Stevenson WG et al., Matrix metalloproteinases: changing roles in tumor progression and metastasis // *Am J Pathol.*, 2012 vol.181 is.61895-1899
- 5 Lovett DH et al., A novel intracellular isoform of matrix metalloproteinase-2 induced by oxidative stress activates innate immunity // *PLoS One*, 2012 vol.7 is.4:e34177
- 6 Glycogen synthase kinase-3beta is activated by matrix metalloproteinase-2 mediated proteolysis in cardiomyoblasts // *Cardiovasc Res.*, 2009 col.83 is.4 698-706

**Слова благодарности**

Особая благодарность Плотникову Е.Ю. и Певзнер И.Б.