

Особенности аутоимунных реакций против тирозил-тРНК-синтетазы и ее отдельных структурных модулей при дилатационной кардиомиопатии

Ю.Ю. Кондратюк, А.И. Корнелюк, В.И. Бобик, Л.Л. Сидорик, Д.В. Рябенко

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев
Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дилатационная кардиомиопатия, аутоимунные реакции

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – наиболее часто встречающийся фенотип кардиомиопатий, характеризующийся уменьшением суммарного количества мышечных волокон и широким распространением фиброза, значительным увеличением массы миокарда и полостей сердца, растяжением и истончением его стенок, выраженными нарушениями функции (в первую очередь сократимости) миокарда, что часто проявляется симптомами сердечной недостаточности [20]. По данным аутопсии, 3,7 % всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний обусловлены различным рода кардиомиопатиями, среди которых 60 % составляет ДКМП [1]. Однако истинная частота встречаемости и распространенность ДКМП точно не известны. В литературе приводятся данные о 5–10 случаях на 100 тыс. населения и указывается распространенность 1 : 2500 [1]. Известно, что заболевание может развиваться в любом возрасте, однако чаще всего его диагностируют у мужчин в возрасте от 20 до 50 лет [19].

Механизмы развития повреждения миокарда при ДКМП – объект изучения исследователей и в настоящее время. Большинство авторов ведущую роль как в развитии, так и при прогрессировании дисфункции миокарда отводят нарушениям иммунологической реактивности и развитию аутоимунных реакций. Антиген-мишенями при ДКМП являются β_1 - и мускариновые рецепторы, аденин-нуклеотидный транслокатор, контрактильные (актин, миозин) и регуляторные (тропонин-тропомиозиновый комплекс) белки, антистрессовые протеины (молекулярные шапероны), аминоксил-тРНК-синтетазы и др. [6, 16, 22].

При этом фенотип ДКМП может развиваться в результате воздействия целого ряда (а зачастую нескольких) факторов: алкоголя, тяжелых металлов, медикаментов, нутритивных нарушений. Фенотип ДКМП при так называемых вторичных кардиомиопатиях может формироваться при гемохроматозе, саркоидозе, некоторых системных заболеваниях соединительной ткани, в результате прогрессирования ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, клапанных пороков [16]. Доказана возможность развития нарушений, характерных для ДКМП, при эндокринных нарушениях, в результате персистирующих суправентрикулярных нарушений ритма сердца, во время беременности или сразу после родов. Считается, что у 50 % больных с вирусным миокардитом может развиваться ДКМП [7, 22]. У 25–48 % пациентов заболевание является генетически наследуемым, и в его основе лежат мутации в генах, кодирующих цитоскелетные, контрактильные, ядерные белки, транскрипционные факторы [12, 16]. Отдельной группой среди наследственных ДКМП стоят заболевания, обусловленные мутациями в митохондриальных ДНК (до 10 % случаев) [1, 8, 16, 26].

Вместе с тем, известно, что прогрессирование миокардиального повреждения при ДКМП, в свою очередь, может обуславливать изменения экспрессии различных генов, ассоциирующихся с различными белками – митохондриальными, протеинами антистрессового ответа, непосредственно участвующими в процессах биосинтеза белка и т. д. [2, 3, 6, 24].

В последние годы много внимания уделяют изучению роли белков аппарата биосинтеза

белка в развитии различных патологических состояний [24]. Реакция аминокислотирования тРНК катализируется ферментами аминокислот-тРНК-синтетазами (АРСаза), которые обеспечивают точность считывания генетической информации с мРНК при синтезе белков на рибосомах. Известно, что АРСазы вовлечены также в выполнение многих неканонических функций и могут быть связаны с развитием иммунного ответа. Результаты исследований последних лет показали, что антитела к различным АРСазам определяются при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, полимиозит, системная красная волчанка [13]. Ранее нами было выявлено присутствие повышенных титров антител к тирозил-тРНК-синтетазе (TyrRS, КФ 6.1.1.1) и ее отдельным структурным модулям (каталитическому N-концевому модулю и некаталитическому ЕМАР II-подобному домену) при хронической сердечной недостаточности (ХСН) различного генеза [4]. Показано, что за счет изменения своих основных или наличия неканонических функций, АРСазы или их отдельные домены могут участвовать в формировании направленности иммунных и аутоиммунных реакций [4, 24]. Поэтому проведение протеомных и иммунологических исследований может быть приоритетным для понимания клеточных механизмов развития и прогрессирования миокардиальной дисфункции.

Цель исследования – изучить экспрессию TyrRS в тканях сердца и определить особенности аутоиммунных реакций к полноразмерной тирозил-тРНК-синтетазе и ее отдельным N- и С-концевым модулям у больных с дилатационной кардиомиопатией.

Материал и методы

В данном исследовании использовали рекомбинантные белки: полноразмерную TyrRS, а также ее отдельные N- и С-концевые модули, полученные по ранее предложенной схеме [10] из штаммов-продуцентов на основе *Escherichia coli* BL21(DE)pLysE. Штаммы *E. coli* трансформировали по общепринятой методике соответствующими сконструированным плазмидным векторам pET30a-59K TyrRS, pET30a-39K TyrRS и pET30a-20K TyrRS. Рекомбинантные белки очищали с помощью аффинной хроматографии на Ni-NTA агарозе, чистоту белков определяли с помощью SDS-гель-электрофореза по Леммли

в денатурирующих условиях с использованием маркерных белков фирмы Fermentas (Литва).

Для получения поликлональных антител против полноразмерной TyrRS проводили иммунизацию кроликов препаратом данной АРСазы. Кровь для получения антисыворотки забирали через 7 дней после последней иммунизации. Фракцию иммуноглобулинов (Ig) получали в результате высаливания раствором сульфата аммония при 50 % насыщения. Аутоантитела против полноразмерной TyrRS получали из сывороток крови больных с ДКМП с помощью методов ионообменной (ДЕАЕ-целлюлоза) и аффинной хроматографии. Влияние антител на ферментативную активность TyrRS изучали с помощью реакции аминокислотирования тРНК согласно описанной ранее методике [5]: 1 мкг фермента инкубировали с различными концентрациями антител на протяжении 15 мин при 37 °С. В качестве контроля вместо поликлональных антител добавляли альбумин сыворотки быка, а вместо аутоантител – суммарную фракцию IgG сыворотки здоровых доноров.

Концентрации белков и антител определяли по методу М. Bradford (1976).

Уровень специфических циркулирующих антител против полноразмерной TyrRS и ее N- и С-концевых фрагментов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (Elisa) с количественным подсчетом на ридере Titertek (Multiscan, Великобритания) по методике, описанной нами ранее [4]. Использовали сыворотки 30 больных с ДКМП, а в качестве контроля – 20 практически здоровых доноров. Диагноз ДКМП устанавливали согласно рекомендациям ВОЗ, Европейского и Ассоциации кардиологов Украины [10, 17, 21]. У всех больных была диагностирована ХСН IIA–IIB стадии, их состояние соответствовало II–III функциональному классу по NYHA. Все больные получали длительное стандартное лечение ХСН с использованием β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков. Кровь для получения сыворотки забирали при условии полной стабилизации клинического состояния больного.

В работе были использованы образцы секционного патоморфологического материала миокарда левого желудочка сердец трех пациентов, умерших вследствие ДКМП, и трех практически здоровых людей, умерших в результате случайной травмы.

Суммарные лизаты, ядерные и цитоплазматические субфракции кардиомиоцитов получали путем дифференцированного центрифугирования. Количественное содержание белка TyrRS оценивали по интенсивности полосок, измеряемых денситометрически с использованием компьютерной программы TotalLab 1.10., нормализовали относительно контрольного белка GAPDH.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета компьютерных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Результаты и их обсуждение

Важнейшим процессом нормального функционирования клетки и организма в целом является биосинтез белка. В ходе биосинтеза белка осуществляется трансляция генетической информации, закодированной в последовательности нуклеотидов ДНК и РНК, в последовательность аминокислотных остатков белка. Во всех клетках живых организмов присутствуют специфические ферменты – APCазы, которые катализируют активирование аминокислот и связывание с гомологичными тРНК. Общая закономерность строения APCаз – это наличие кор-фермента, содержащего активный центр, и дополнительных модулей, образованных концевыми удлинениями и вставками между элементами кор-структуры. Основными доменами в APCазах класса I являются N-концевой аминокислотиллирующий домен, в котором располагается активный центр синтетазы, и антикодон-связывающий, узнающий последовательность антикодона тРНК. Кроме них, выделяют еще несколько дополнительных модулей: WHER (участвует в регуляции трансляции специфических генов, ассоциирующихся с воспалительным ответом, и взаимодействует с рибосомальным белком L13a), NSAP1 (*NS1-associated protein-1*), GST-подобный домен (*glutathione S-transferase (GST)-like domain*) (участвует в сборке белковой молекулы и в процессах фолдинга), редактирующие домены (служат для гидролиза аминокислот-тРНК, несущих не тот аминокислотный остаток) [15].

В настоящее время известно, что N- и C-концевые фрагменты APCаз обладают не только определенной ферментативной активностью *in vitro*, но и различаются по своим неканоническим функциям. Так, например, изолированный N-концевой модуль TyrRS (39K TyrRS,

или mini-TyrRS) способен функционировать как интерлейкин-8, стимулировать миграцию полиморфонуклеарных клеток, активно участвовать в процессах ангиогенеза, влиять на передачу сигнала эндотелиальным клеткам и проницаемость сосудов в условиях ишемии [14, 23, 27, 29]. В свою очередь, C-концевой некаталитический модуль может функционировать как цитокин EMAP II (*endothelial monocyte-activating polypeptide II*). Данный домен (20K TyrRS) после протеолитического расщепления способен увеличивать хемотаксис моноцитов, стимулировать выработку таких тканевых факторов, как миелопероксидаза и фактор некроза опухолей и др. [18, 27–29].

Структурные и функциональные изменения компонентов аппарата биосинтеза белка на молекулярном уровне вызывают повышенный интерес, поскольку такие нарушения могут играть критическую роль при развитии различных патологических состояний, в том числе и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кроме того, значительный интерес представляет тот факт, что при определенных условиях (некоторые мутации, воздействие различных видов стресса) в клетках могут происходить динамические изменения экспрессии целого ряда генов, в том числе и APCаз. Это, в свою очередь, может приводить к функциональным изменениям и развитию таких отдаленных последствий, как нарушение функций определен-

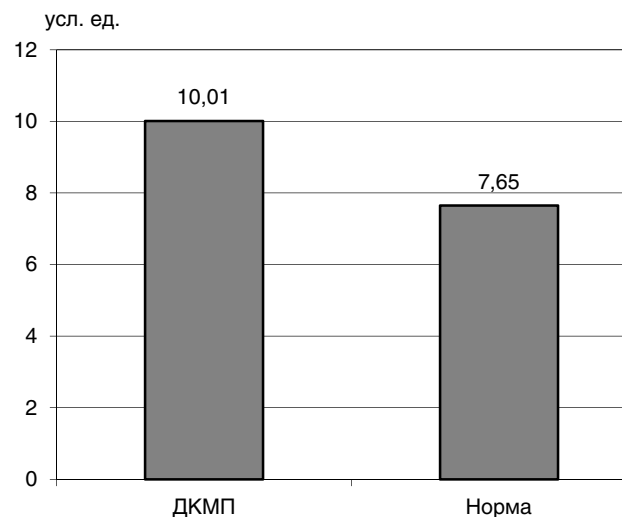


Рис. 1. Количественное содержание белка полноразмерной TyrRS, нормализованного относительно контрольного белка GAPDH, в суммарных лизатах клеток миокарда при ДКМП и в контроле.

ных органов и систем (например, так называемые митохондриальные кардиомиопатии).

С другой стороны, компоненты, участвующие в процессах биосинтеза белка, и в частности APCазы, рассматривают как возможные антиген-мишени, и интенсивно изучается их роль в развитии аутоиммунных реакций при различных заболеваниях [13, 25]. В данной работе был изучен количественный уровень TyrRS в тканях сердца при ДКМП и выявлено, что в суммарных лизатах клеток миокарда при ДКМП экспрессия белка TyrRS на 43 % выше ($P < 0,02$), чем контрольные значения (рис. 1). При этом увеличение количества белка TyrRS наблюдали, главным образом, в ядерной, а не в цитоплазматической фракции кардиомиоцитов (рис. 2). Примечательно, что ранее нами были получены данные о высоком содержании TyrRS в ядрах фибробластов, а также в клетках ткани надпочечника быка [9]. Вероятно, присутствие TyrRS в ядре связано с выполнением этим ферментом дополнительных неканонических функций в эукариотических клетках. Внутриклеточное распределение TyrRS весьма сходно с распределением белка p43 – несинтезазного компонента комплекса APCаз у млекопитающих, который является предшественником цитокина EMAP II – полипептида, активирующего эндотелиальные клетки и моноциты [9]. Некаталитический С-модуль TyrRS является близким структурным гомологом EMAP II и проявляет аналогичные цитокиновые свойства [9].

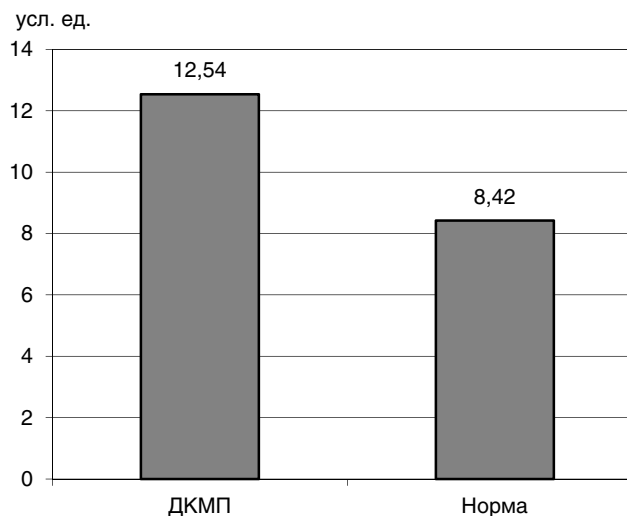


Рис. 2. Количественное содержание белка полноразмерной TyrRS, нормализованного относительно контрольного белка GAPDH, в ядерной фракции кардиомиоцитов при ДКМП и в контроле.

Исследования, проведенные с помощью метода ELISA, выявили в сыворотках больных с ДКМП повышение титров антител как к полноразмерной TyrRS, так и к ее отдельным структурным модулям. У больных с ДКМП уровень антител к полноразмерной TyrRS был на 20,5 %, к N-концевому модулю – на 21,1 %, а к С-концевому модулю – на 29,1 % выше, чем в контроле.

В данной работе исследовали влияние антител на ферментативную активность TyrRS. Установлено, что поликлональные антитела, полученные в результате иммунизации кроликов, оказывали ингибирующее действие на APCазу (рис. 3). По всей видимости, поликлональные антитела могут связываться с активным центром фермента и, вероятно, блокировать его. В основе отсутствия усиления ингибирующего эффекта по мере увеличения концентрации АТ, начиная со 100 мкг/мл, может лежать несколько причин. Во-первых, неполное блокирование центра APCазы может быть обусловлено неоднородностью данного типа АТ. Во-вторых, последние не в состоянии осуществлять увеличение ингибирования активности фермента в результате неполного связывания с активным центром APCазы.

В то же время, анализ влияния аутоантител, полученных из сывороток больных с ДКМП, дал противоположные результаты (рис. 4). Эти аутоантитела, в отличие от поликлональных, оказывали выраженный стимулирующий эффект на активность синтетазы. Анти-TyrRS

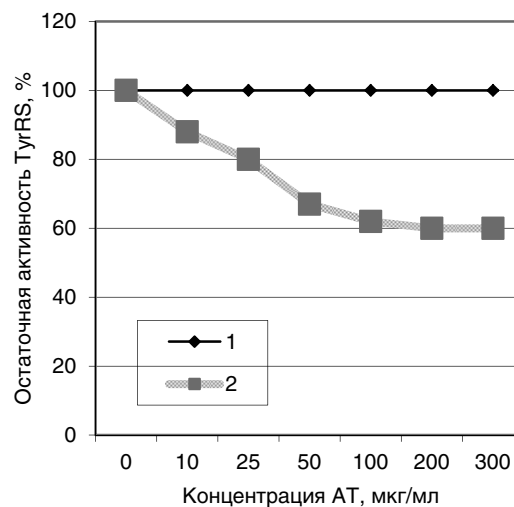


Рис. 3. Влияние поликлональных антител на активность тирозил-тРНК-синтетазы в реакции аминацилирования. 1 – альбумин сыворотки быка; 2 – поликлональные антитела к тирозил-тРНК-синтезазе.

аутоантитела в концентрации 100 мкг/мл и выше приводили к увеличению активности TyrRS в реакции аминацилирования тРНК более чем в 2 раза. По всей видимости, эти результаты могут быть объяснены тем, что анти-TyrRS аутоантитела, полученные из сывороток больных с ДКМП, способны связываться с антигенными детерминантами вне активного центра и приводить к стабилизации пространственной структуры синтетазы. Существенно отметить, что это свойство обнаружено только для аутоантител против TyrRS, но не наблюдается для APCаз другой специфичности.

Результаты исследования подтверждают важную роль белков аппарата трансляции в аутоиммунных механизмах при ДКМП. Особенности антителообразования к полноразмерной TyrRS и ее отдельным структурным модулям, а также выявленное функциональное влияние данных аутоантител на активность TyrRS позволяют рассматривать этот фермент как антигенмишень при ДКМП. Полученные сведения указывают на необходимость проведения дальнейших исследований, направленных не только на изучение принципов структурной организации APCаз, но и на их участие в неканонических функциях, в том числе в аутоиммунных процессах. Это позволит приблизиться к пониманию патологической роли нарушений тонких молекулярных механизмов в формировании миокардиальной дисфункции, и, следовательно, может

открыть новые перспективы для лечения этих заболеваний.

Выводы

1. При дилатационной кардиомиопатии установлено повышение экспрессии полноразмерной тирозил-тРНК-синтетазы (практически на 43 %) в суммарных лизатах и в ядерной субфракции кардиомиоцитов.

2. У больных с дилатационной кардиомиопатией выявлено повышение уровня циркулирующих антител к полноразмерной тирозил-тРНК-синтетазе на 20,5 %, к изолированному N-концевому каталитическому модулю – на 21,1 % и к C-концевому EMAP II-подобному модулю – на 29,1 %, по сравнению с контрольными значениями здоровых доноров.

3. Поликлональные антитела, полученные в результате иммунизации экспериментальных животных тирозил-тРНК-синтетазой, оказывают дозозависимый ингибирующий эффект *in vitro* на активность данного фермента в реакции аминацилирования тРНК.

4. В отличие от поликлональных антител, аутоантитела к тирозил-тРНК-синтетазе, полученные из сывороток больных с дилатационной кардиомиопатией, оказывают активирующий эффект и дозозависимо усиливают (больше чем в два раза) ферментативную активность синтетазы в реакции аминацилирования тРНК. Активирующий эффект аутоантител обнаружен только для тирозил-тРНК-синтетазы и не наблюдается для APCаз другой специфичности.

Литература

1. Барт Б.Я., Беневская В.Ф. Дилатационная кардиомиопатия в практике терапевта и кардиолога (лекция) // Терапевт. арх. – 2004. – № 1. – С. 12–17.
2. Капустян Л.М. Экспрессия гена молекулярного шаперону HSP60 в ткани сердца при дилатационной кардиомиопатии. – Автореф. дис. ...к.б.н. – К., 2009. – С. 20.
3. Капустян Л.М., Рожко О.Т., Бобик В.И. та ін. Вивчення експресії гена HSP60 на рівні мРНК у тканині серця при дилатационній кардіоміопатії // Біополімери і клітина. – 2009 – Т. 25, № 1. – С. 79–83.
4. Кондратюк Ю.Ю., Сидорик Л.Л., Бобик В.И. та ін. Виявлення аутоантител до тирозил-тРНК синтетазы при серцевих дисфункціях // Biopolymers and Cell. – 2010. – Vol. 26, № 5. – P. 373–377.
5. Кондратюк Ю.Ю., Бабарик М.А., Корнелюк О.І. Оптимізація бактеріальної експресії тирозил-тРНК синтетазы свавців при культивуванні штаму *Escherichia coli* BL 21(DE3)pLysE // Мікробіологія і біотехнологія. – 2009. – № 4. – С. 6–12.
6. Рожко О.Т., Капустян Л.Н., Бобик В.И. и др. Исследование экспрессии и клеточной локализации p70S6-киназы при развитии сердечной недостаточности // Біополімери і

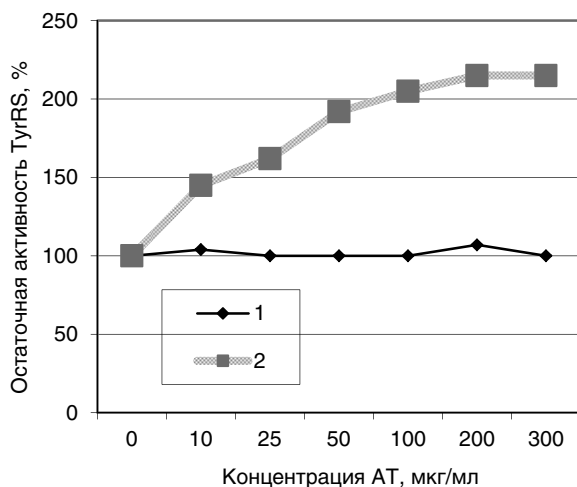


Рис. 4. Влияние аутоантител на активность тирозил-тРНК-синтетазы в реакции аминацилирования.

1 – суммарная фракция IgG сыворотки здоровых доноров; 2 – аутоантитела к тирозил-тРНК-синтетазе, полученные из сывороток больных с ДКМП.

- клітина. – 2010. – № 6. – С. 234–239.
7. Рябенко Д.В. Дилатационная кардиомиопатия: актуальные аспекты иммунопатогенеза, достижения и перспективы новых подходов к лечению // Серцева недостатність. – 2011. – № 1. – С. 12–24.
8. Рябенко Д.В. Дилатационная кардиомиопатия: генетические и молекулярные аспекты развития заболевания // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 3. – С. 96–109.
9. Рибкинська Т.А., Иванова Ю.Л., Черни Н.Е. и др. Цитоплазматическая и ядерная локализация тирозил-тРНК синтетазы в клетках высших эукариот по данным иммуноэлектронной микроскопии // Биополимеры и клетка. – 1999. – Т. 15, № 5. – С. 409–414.
10. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка. – Асоціація кардіологів України, 2010. – 96 с.
11. Сидорик Л.Л., Роднин Н.В., Савинская Л. А. Аутоантитела к тирозил-тРНК синтетазе модулируют ее аминокотилирующую активность // Biopolym. Cell. – 1996. – Т. 12, № 5. – С. 21–28.
12. Arbustini E., Morbini P., Pilotto A. et al. Genetics of idiopathic dilated cardiomyopathy // Herz. – 2000. – Vol. 25 (3). – P. 156–160.
13. Betteridge Z., Gunawardenal H., North J. et al. Anti-synthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia // Rheumatology. – 2007. – Vol. 46 (6). – P. 1005–1008.
14. Greenberg Y., King M., Kiosses W. B. et al. The novel fragment of tyrosyl tRNA synthetase, mini-TyrRS, is secreted to induce an angiogenic response in endothelial cells // FASEB J. – 2008. – Vol. 22. – P. 1597–1605.
15. Guo M., Schimmel P., Yang X-L. Functional expansion of human tRNA synthetases achieved by structural inventions // FEBS Lett. – 2010. – Vol. 584 (2). – P. 434–442.
16. Jefferies J.L., Towbin J.A. Dilated cardiomyopathy // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 752–762.
17. Kaski J.P., Elliott P. The Classification concept of the ESC working group on myocardial and pericardial disease for dilated cardiomyopathy // Herz. – 2007. – Vol. 32. – P. 446–451.
18. Kornelyuk A.I., Tas M.P., Dubrovsky A., Murray C.J. Cytokine activity of the non-catalytic EMAP-2-like domain of mammalian tyrosyl-tRNA synthetase // Biopolym. Cell. – 1999. – Vol. 15 (2). – P. 168–172.
19. Kumar V., Fausto N., Abbas A.K., Schoen F. The heart // Robbins and Cotran pathological basis of disease / Eds. V. Kumar, N. Fausto, A.K. Abbas. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2005. – P. 555–618.
20. Luk A., Ahn E., Soor G.S., Butany J. Dilated cardiomyopathy: a review // Clin. Pathol. – 2009. – Vol. 62. – P. 219–225.
21. Maisch B., Portig I., Ristic A. et al. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. A status report // Herz. – 2000. – Vol. 25 (3). – P. 200–209.
22. Maisch B., Richter A., Sandmoller A. et al. Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI) // Herz. – 2005. – Vol. 30. – P. 535–544.
23. Otani A., Slike B.M., Dorrell M.I. et al. A fragment of human TrpRS as a potent antagonist of ocular angiogenesis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99. – P. 178–183.
24. Park S.G., Schimmel P., Kim S. Aminoacyl tRNA synthetases and their connections to disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 105. – P. 11043–11049.
25. Seburn K.L., Nangle L.A., Cox G.A. et al. An active dominant mutation of glycyltRNA synthetase causes neuropathy in a Charcot-Marie-Tooth 2D mouse model // Neuron. – 2006. – Vol. 51. – P. 715–726.
26. Startari U., Taylor M.R., Sinagra G. et al. Dilated cardiomyopathy: Etiology, clinical criteria for diagnosis and screening of the familial form // Ital. Heart. J. – 2002. – Vol. 3. – P. 378–385.
27. Tzima E., Reader J. S., Irani-Tehrani M. et al. Biologically active fragment of a human tRNA synthetase inhibits fluid shear stress-activated responses of endothelial cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 14903–14907.
28. Wakasugi K., Schimmel P. Highly differentiated motifs responsible for two cytokine activities of a split human tRNA synthetase // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274. – P. 23155–23159.
29. Wakasugi K., Schimmel P. Two distinct cytokines released from a human aminoacyl-tRNA synthetase // Science. – 1999. – Vol. 284. – P. 147–151.

Поступила 16.02.2012 г.

Autoimmune reactions against tyrosyl-tRNA synthase and its particular structural modules in dilated cardiomyopathy

Yu.Yu. Kondratiuk, A.I. Korneliuk, V.I. Bobik, L.L. Sidorik, D.V. Riabenko

The aim of investigation was to study the expression of tyrosyl-tRNA synthase (TyrRS) in myocardium and to examine the peculiarities of autoimmune reactions against full-size TyrRS and its N- and C-terminal modules in dilated cardiomyopathy (DCM). Recombinant proteins full-size TyrRS and its N- and C-terminal modules were isolated from the bacterial strains based on Escherichia coli BL21(DE)pLysE. TyrRS expression in myocardium was identified by Western-blot analysis in pathomorphologic specimens of three DCM-affected human myocardia and samples of left ventricular myocardium of three practically healthy men who died from casual trauma as a control. The level of specific circulating antibodies (Abs) against full-size TyrRS and its C- and N-terminal modules were measured by ELISA method in sera of 30 DCM patients with congestive heart failure. Sera of 20 healthy donors were examined as a control. In order to study the effect of auto-Abs on TyrRS enzymatic activity we purified these Abs from DCM patients' sera with immunoaffine chromatography and analyzed their influence on the parameters of aminoacylation reaction of cognated tRNA catalyzed by TyrRS. The increased expression (by 43 %) of TyrRS was revealed in total lysates and especially in nuclear subfraction of DCM-affected cardiomyocytes compared to control. The increased levels of auto-Abs against full-size TyrARS (by 20.5 %), against its N-terminal (catalytic) modules (by 21.1 %) and C- (non-catalytic) modules (by 29.1 %) were found in blood serum of DCM patients, compared with healthy donors.