

Динамика экспрессии кальцинейрина и особенности её регуляции на фоне функциональной разгрузки камбаловидной мышцы крыс

Научный руководитель – Шенкман Борис Стивович

Клюкин Н.С.¹, Шарло К.А.², Львова И.Д.³

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия, *E-mail: gyoron@gmail.com*; 2 - Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия, *E-mail: sharlokris@gmail.com*; 3 - Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия, *E-mail: irrrra1@yandex.ru*

Кальцинейрин играет важную роль в устойчивости мышц к утомлению за счет регуляции гена медленной изоформы тяжёлых цепей миозина (ТЦМ I) [1].

Ранее было показано, что во время функциональной разгрузки мышц задних конечностей, то есть состоянии отсутствия сократительной активности, в камбаловидной мышце крысы наблюдается рост концентрации ионов кальция в миоплазме [2]. Следовательно, должна происходить активация кальций-зависимых белков, в том числе кальцинейрина. Последний должен приводить к накоплению NFAT (nuclear factor of activated T-cell) в ядре и способствовать экспрессии ТЦМ I. Однако на фоне разгрузки концентрация NFAT в миоцитах снижается, как и экспрессия NFAT-зависимых генов [3].

Таким образом, целью работы является выяснение особенностей регуляции кальцинейрина на фоне функциональной разгрузки. В исследовании использовались крысы линии Wistar, из которых были сформированы шесть экспериментальных групп: виварный контроль (С), 1-суточное антиортостатическое вывешивание (1HS), 3-суточное антиортостатическое вывешивание (3HS), 3-суточное антиортостатическое вывешивание с введением нифедипина (3HS+N), 7-суточное антиортостатическое вывешивание (7HS) и 14-суточное антиортостатическое вывешивание (14 HS). Нифедипин используется для ингибирования входа кальция в мышечное волокно за счет блокирования кальциевых каналов L-типа, что позволяет предотвратить вызываемое функциональной разгрузкой повышение содержания ионов кальция в миоплазме. С помощью ОТ-ПЦР проанализирован уровень экспрессии мРНК каталитической субъединицы А и регуляторной субъединицы В кальцинейрина, а также экспрессия мРНК MСIP1.4 (modulatory calcineurin-interacting protein) и уровень экспрессии мРНК эндогенного ингибитора кальцинейрина кальсарцина-2 во всех шести группах. Экспрессия изоформы MСIP 1.4 напрямую зависит от активности NFAT, а ее накопление может являться показателем активности NFAT в ядре.

Было обнаружено, что экспрессия мРНК каталитической субъединицы кальцинейрина растет в сравнении с группой С с 3-их суток функциональной разгрузки и возвращается на уровень виварного контроля на 14-е сутки. Экспрессия мРНК гена регуляторной субъединицы кальцинейрина снижается на 3-е сутки функциональной разгрузки, возвращаясь к уровню контроля на 14-е сутки. При этом уровень экспрессии MСIP1.4 снижается уже на 1-е сутки вывешивания, повышается к 3-им суткам, но все ещё не достигает значений группы С, и остается сниженным до 14 суток вывешивания, а экспрессия мРНК кальсарцина-2 растёт в сравнении с группой С с 3-их суток вывешивания и остается повышенной до 14 суток. В группе 3HS+N частично предотвращается увеличение экспрессии мРНК как кальцинейрина А, так и кальсарцина-2. Таким образом, повышение содержания ионов кальция в миоплазме камбаловидных мышц при функциональной разгрузке приводит к росту экспрессии как кальцинейрина А, так и его ингибитора кальсарцина-2, причем последний может являться причиной инактивации кальцинейрин-зависимых сигнальных путей в условиях функциональной разгрузки.

Работа выполнена при поддержке гранта 18-15-00107

Источники и литература

- 1) Shen T. et al. Regulation of the nuclear export of the transcription factor NFATc1 by protein kinases after slow fibre type electrical stimulation of adult mouse skeletal muscle fibres. *J Physiol.* 2007. 579(Pt 2): 535-551.
- 2) Ingalls C. et al. Time course changes in $[Ca^{2+}]_i$, force, and protein content in hindlimb-suspended mouse soleus muscles. *Aviat Space Environ Med.* 2001. 72(5): 471-476.
- 3) Sharlo K. A. et al. Plantar mechanical stimulation prevents calcineurin-NFATc1 inactivation and slow-to-fast fiber type shift in rat soleus muscle under hindlimb unloading. *J Appl Physiol (1985).* 2019 Jun 1. 126(6):1769-1781.