

УДК 612.744.14

От медленных к быстрым. Гипогравитационная перестройка миозинового фенотипа мышечных волокон

Б. С. Шенкман

Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН,
123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76А

E-mail: bshenkman@mail.ru

Поступила в редакцию 10.11.2015

Принята к печати 11.03.2016

РЕФЕРАТ Скелетные мышцы образованы волокнами разного типа, которые располагаются мозаичным образом и различаются функциональными свойствами. «Медленные» волокна отличаются высокой степенью устойчивости к утомлению и большой продолжительностью сокращения, но пониженной максимальной силой и скоростью сокращения. «Быстрые» волокна обладают высокой скоростью и силой сокращения, но высокой утомляемостью. В последние десятилетия стало известно, что все эти свойства определяются преобладанием той или иной изоформы тяжелых цепей миозина (ТЦМ), т.е. миозиновым фенотипом. При гравитационной разгрузке в космическом полете и моделируемой микрогравитации в экспериментальных условиях на Земле часть медленных волокон превращается в быстрые за счет изменений интенсивности экспрессии соответствующих генов в постуральной камбаловидной мышце *m. soleus*. В обзоре рассмотрены феноменология и механизмы изменений миозинового фенотипа в условиях гравитационной разгрузки, а также гипотезы об изменении нейрональных механизмов контроля мышечных волокон и молекулярных механизмах регуляции экспрессии миозиновых генов, таких, как ингибирование сигнального пути кальцинейрин/NFATc1, эпигеномные изменения, работа специфических микроРНК. В заключительной части обзора обсуждается адаптивное значение процессов трансформации миозинового фенотипа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА гравитационная разгрузка, изоформы тяжелых цепей миозина, миозиновый фенотип, регуляция экспрессии миозиновых генов, скелетная мышца, типы мышечных волокон.

Светлой памяти Ксении Бессарионовны Шаповаловой, вместе с которой автор исследовал стрипоаллидарный контроль миозинового фенотипа

ВВЕДЕНИЕ. МИОЗИНОВЫЙ ФЕНОТИП

Типы волокон скелетных мышц исследуются физиологами с 1873 года [1], когда было установлено, что в состав мышц входят волокна с различными функциональными свойствами, которые располагаются мозаичным образом. «Медленные» волокна характеризуются высокой устойчивостью к утомлению и большей продолжительностью сокращения, но пониженной максимальной силой и скоростью сокращения. «Быстрые» волокна обладают высокой скоростью и большой силой сокращения, но быстрой утомляемостью. В последние десятилетия стало известно, что эти свойства определяются преобладающей изоформой тяжелых цепей миозина (ТЦМ). Известно четыре изоформы и соответственно четыре типа волокон: I – «медленный»; IIА – «быстрый»;

IIд/х – «быстрый» и самый «быстрый» – IIВ, представленный только в мышцах мелких млекопитающих [2] (рис. 1, таблица). Изоформы миозина, преобладающие в волокне, определяют его миозиновый фенотип, а соотношение волокон различного типа составляет композицию мышцы или ее миозиновый фенотип. Помимо волокон, в которых доминирует какой-либо определенный тип изоформ ТЦМ, в мышцах присутствуют волокна, содержащие две (или больше) разные изоформы ТЦМ. Такие волокна называют гибридными. Экспрессия каждой из изоформ миозина детерминирована иннервацией волокон. Волокна, иннервированные одним мотонейроном, составляют двигательную единицу и в подавляющем большинстве случаев характеризуются единым миозиновым фенотипом [3]. Позно-тонические, или постуральные мышцы, имеющие высокий тонус и поддерживающие позу организма в условиях нормального гравитационного поля, содержат наибольшее количество волокон медленного типа I. Согласно современным представ-

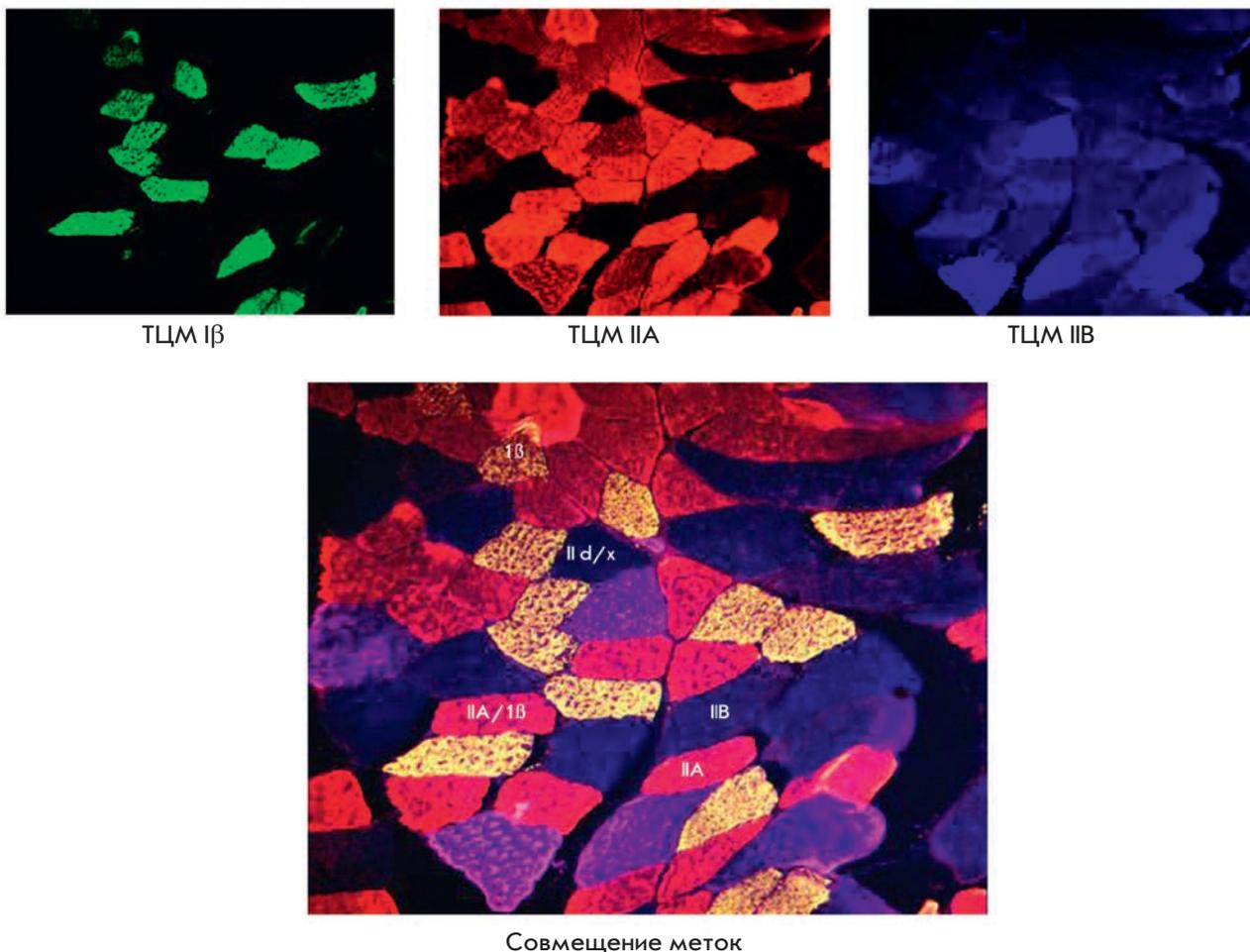


Рис. 1. Иммуноцитохимическое выявление мышечных волокон, экспрессирующих изоформы ТЦМ Iβ, ТЦМ II A, ТЦМ II B, на поперечном срезе *m. plantaris* крысы методом тройного мечения. Показаны волокна основных типов, а также гибридные волокна

Изоформы ТЦМ и типы мышечных волокон млекопитающих

Изоформа ТЦМ	β	α	Iβ	II A	II d/x	II B
Орган	Миокард		Скелетная мышца			
Видовая специфика	Все виды млекопитающих				Мелкие млекопитающие	
Скорость сокращения	→					
Устойчивость к утомлению	←					

лениям мотонейрон, управляя волокнами с помощью паттерна импульсации (10 Гц для «медленных» и 50–60 Гц для «быстрых» двигательных единиц) и секреции соответствующих нейротрофических агентов, влияет на экспрессию миозиновых генов, т.е. на миозиновый фенотип волокна [3, 4].

Миозиновый фенотип весьма стабилен, однако существуют воздействия, способные существенно изменить экспрессию миозиновых генов и обусловить тем

самым трансформацию медленных волокон в быстрые или наоборот. Например, низкочастотная электростимуляция в течение нескольких недель приводит к появлению около 30–40% волокон медленного типа в преимущественно «быстрых» мышцах [4]. Такой же эффект в «быстрой» мышце голени *m. plantaris* наблюдается у животного с удаленной или тенотомированной трехглавой мышцей голени, т.е. с так называемой компенсаторной перегрузкой [4]. Во всех этих

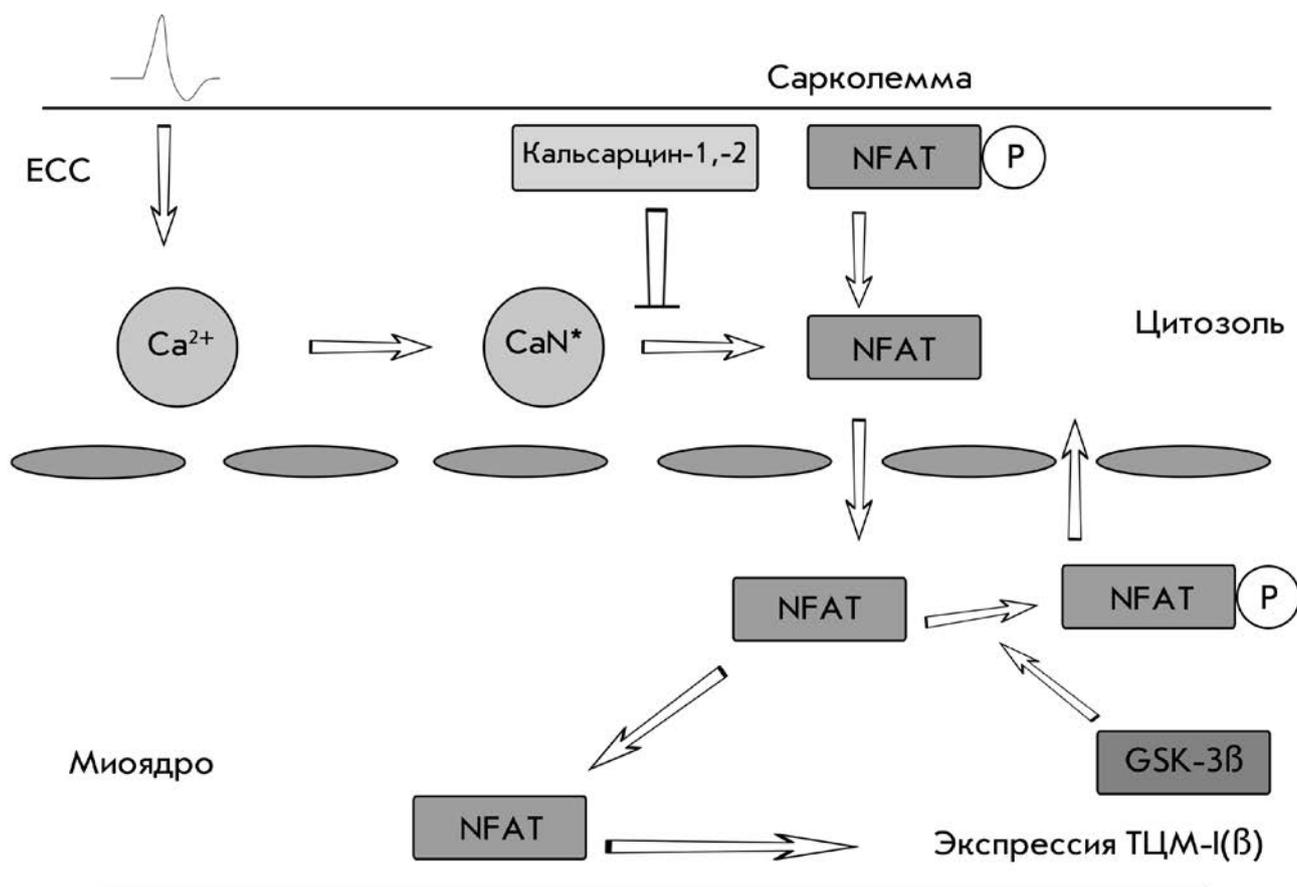


Рис. 2. Схема функционирования сигнального пути кальцинейрин/NFATc1. (По Liu и соавт. [16] с модификациями). ECC – электромеханическое сопряжение, CaN – кальцинейрин. Пояснения в тексте

случаях ведущую роль в изменении миозинового фенотипа приписывают изменению паттерна сократительной активности мышцы в результате изменения характера импульсации мотонейрона (или в случае прямой электростимуляции – ее паттерну).

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ МИОЗИНОВОГО ФЕНОТИПА, ЗАВИСЯЩИЕ ОТ МЫШЕЧНОЙ АКТИВНОСТИ

Хроническая активность «медленных» волокон сопровождается двумя феноменами: постоянно повышенным уровнем ионов кальция в миоплазме и сниженным уровнем макроэргических фосфатов [4–6]. Поэтому поиск сигнальных механизмов, регулирующих экспрессию генов ТЦМ, сводился к выявлению путей, зависящих от концентрации ионов кальция и макроэргических фосфатов. Наиболее важным сигнальным каскадом, влияющим на экспрессию «медленных» изоформ ТЦМ (а также регулирующим экспрессию многих других генов), считают путь кальцинейрин/NFAT. Кальцинейрин – это белок,

локализованный в Z-диске саркомера. При взаимодействии с комплексом кальций-кальмодулин он проявляет фосфатазную активность и дефосфорилирует NFATc1 (ядерный фактор активированных T-клеток), который получает возможность проникновения в миоядра [6, 7] (рис. 2). В ядре этот фактор либо накапливается в гетерохроматине (откуда постепенно переносится в эухроматин) [8], либо непосредственно взаимодействует с MEF-2, транскрипционным фактором, специфически связывающим промотор гена медленных ТЦМ. Таким образом запускается интенсивная транскрипция гена «медленных» ТЦМ [7, 8]. Реакция дефосфорилирования NFAT ингибируется белками Z-диска кальсарцинами-1 и -2, которые функционируют в медленных и быстрых волокнах соответственно. При нокауте генов этих белков наблюдается значительное перераспределение миозинового фенотипа в медленную сторону [9, 10] (рис. 2). Экспрессия генов кальсарцина (особенно кальсарцина-2) подавляется при двойном нокауте E3-убиквитинлигаз MuRf-1 и MuRf-2 [11].

Можно предположить, что экспрессия кальсарцина-2 стимулируется присутствием в ядре убиквитинлигаз семейства MuRf. Показано, что при изменении состояния титина/тайтина/коннектина киназный домен титина, локализованный в районе М-диска, освобождает/дефосфорилирует MuRf-2, что приводит к его импорту в миоядра [12]. Не исключено, что изменение титина приводит в конечном счете к повышению экспрессии кальсарцина-2, способствует стабилизации быстрого миозинового фенотипа и предотвращает любую трансформацию в медленную сторону. Однако повышенной экспрессии гена кальсарцина недостаточно для полного ингибирования фосфатазной активности кальцинейрина. Известно, что кальсарцин-2 может быть иммобилизован на цитоскелетных компонентах Z-диска – α -актинах-2 и -3, причем иммобилизация на α -актине-2 оказывается более устойчивой [13]. Поэтому в отсутствие гена α -актина-3 или при его дефиците кальсарцин устойчиво иммобилизуется, и в волокне реализуется медленный фенотип (рис. 3).

Дефосфорилирование сигнального белка GSK-3 β (киназа гликогенсинтазы) способствует экспорту NFAT из ядра и сдвигает равновесие в сторону «быстрых» изоформ [14] (рис. 2). При этом ингибирующая активность GSK-3 β может супрессироваться оксидом азота через cGMP-путь [15].

Другой механизм регуляции миозинового фенотипа, также кальций-зависимый, реализуется через киназную активность кальций-кальмодулин-киназы (CaMK). При активации комплексом кальций-кальмодулин этот фермент фосфорилирует гистондеацетилазу 4 (HDAC4), не позволяя ей войти в пространство миоядра [16]. При низкой концентрации комплекса кальций-кальмодулин и соответственно низкой киназной активности CaMK HDAC4 оказывается недофосфорилированной, и часть ее молекул проникает в миоядра [17]. В миоядрах HDAC4 деацетирует не только гистон H3, но и транскрипционный фактор MEF-2, взаимодействующий с промотором гена *myf7* (т.е. гена ТЦМ I β) [17]. Это приводит к снижению как общей транскрипционной активности генома, так и экспрессии ТЦМ I β (рис. 4). Интересно, что и в этом случае существует «сдерживающий» механизм: HDAC4 может быть убиквитинирована и разрушена. При этом сохраняется медленный характер миозинового фенотипа [18].

Соотношение фосфорилированных и нефосфорилированных макроэргических фосфатов, другой физиологический триггер сигнальных процессов, регулирует активность AMP-зависимой протеинкиназы (АМПК), контролирующей основные пути энергетического метаболизма мышечного волокна [19]. Кроме того, АМПК фосфорилирует гистонде-

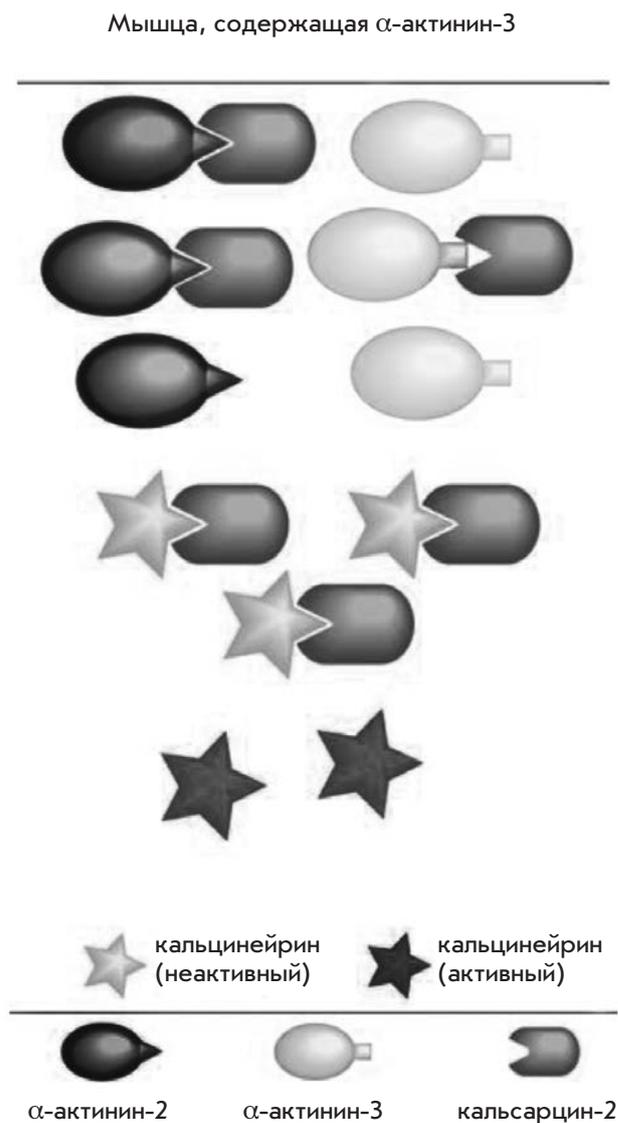


Рис. 3. Схема депонирования кальсарцина в структуре α -актина-2 и -3. (По Seto и соавт. в модификации [13]). Пояснения в тексте

ацетилазы HDAC4 и 5, что существенно облегчает экспрессию «медленной» изоформы ТЦМ и ряда генов, контролирующих регуляторные белки окислительного метаболизма [20, 21]. При этом активность АМПК может модулироваться (стимулироваться) оксидом азота [22].

Еще один механизм модуляции миозинового фенотипа обеспечивает регуляцию экспрессии гена ТЦМ I β (ген *myh7*) по типу положительной обратной связи с участием микроРНК. Кроме основного гена ТЦМ I β (ген *myh7*), геном млекопитающих содержит ген *myh7b* (*myh14*), который экспрессируется в скелет-

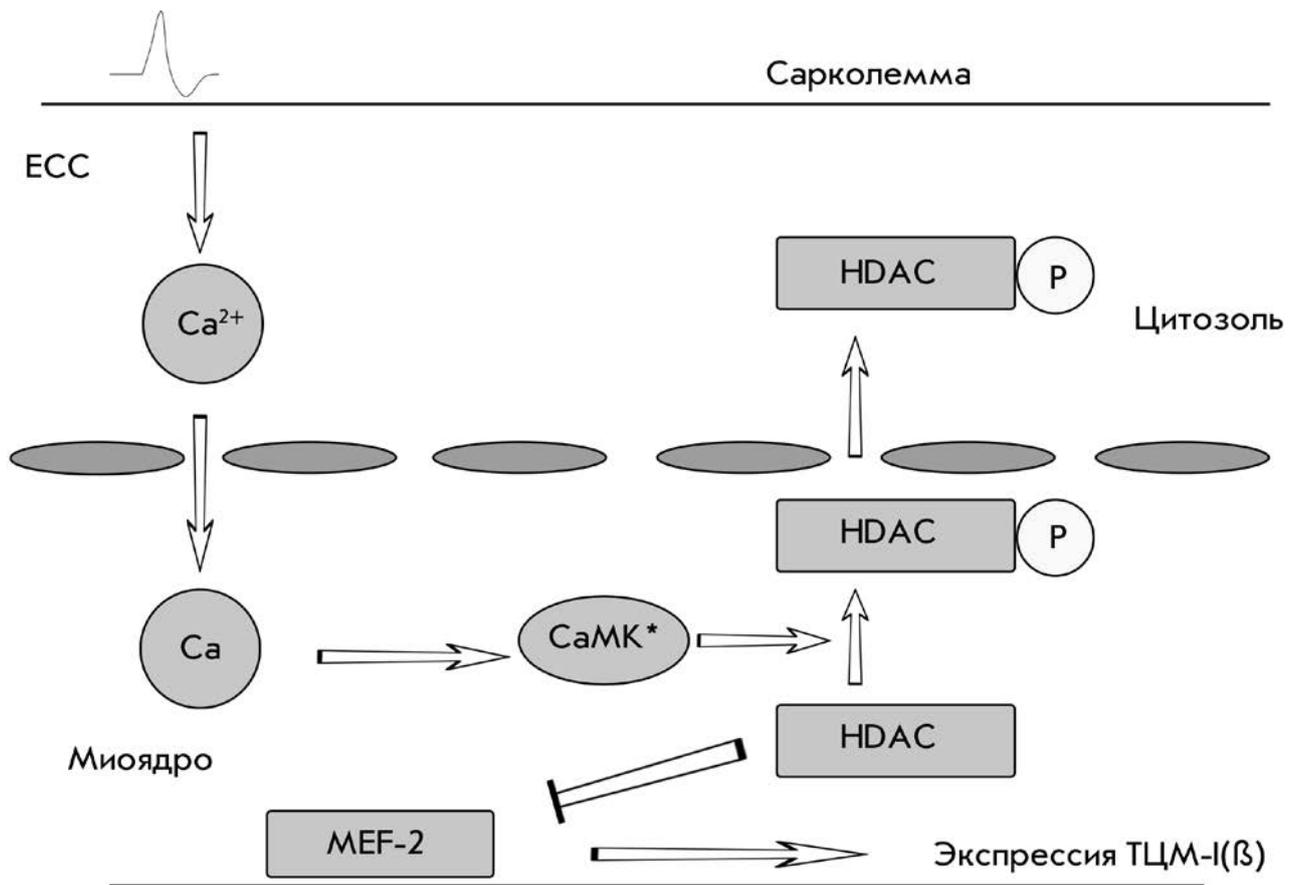


Рис. 4. Схема функционирования сигнального пути кальций-кальмодулин-киназа/гистондеацетилаза 4/5 (по Liu и соавт. [17] с модификациями). HDAC – гистондеацетилаза, CaMK – кальций-кальмодулин-киназа, MEF-2 – транскрипционный фактор (myocyte enhancement factor)

ной мышце взрослых млекопитающих в виде мРНК; на уровне белка этот ген экспрессируется только в экстраокулярной мышце [23]. Однако его интроны кодируют микроРНК miR-499. Экспрессию гена *myh7b* стимулирует miR-208b, кодируемая интроном основного гена медленного миозина *myh7*. В свою очередь, miR-499 препятствует экспрессии специфических блокаторов промотора гена *myh7* (*Sox6*, *Pur-β* и *Thrap1*) [24] (рис. 5). Интересно, что экспрессия гена *myh7b* стимулируется при сверхэкспрессии MEF-2 (основного транскрипционного стимулятора ТЦМ Iβ) [25]. Это предполагает, что при повышении концентрации комплекса кальций/кальмодулин MEF-2, который может дефосфорилироваться кальцинеирином [26], проникает в ядро и регулирует экспрессию *myh7*. Он одновременно стимулирует синтез miR-499, не допускающей блокаду экспрессии ТЦМ Iβ [25]. Таким образом, экспрессия miR-499 и miR-208b обеспечивает беспрепятственный синтез медленного миозина при наличии соответствующего физиологического стимула (ионов кальция).

МИОЗИНОВЫЙ ФЕНОТИП В УСЛОВИЯХ ГРАВИТАЦИОННОЙ РАЗГРУЗКИ

Изменения миозинового фенотипа волокон при гравитационной разгрузке зарегистрированы во многих лабораториях, в частности, обнаружено, что в *m. soleus* задних конечностей крыс при вывешивании (рис. 6) увеличивается содержание (%) волокон типа II и уменьшается доля волокон типа I [27–30].

После семидневного космического полета наблюдали сдвиг соотношения типов волокон от «медленных» к «быстрым» в *m. soleus* и *m. extensor digitorum longus* крыс [31, 32]. В 12,5–14-дневном полете обнаружено снижение на 20–25% содержания волокон типа I в *m. soleus* и *m. adductor longus* [33, 34]. Нами впервые выявлено увеличение относительного содержания волокон типа II в *m. soleus* и *m. vastus lateralis* у обезьян после 12,5-суточного космического полета на биоспутнике «КОСМОС-2229» [35]. В тех случаях, когда сдвиг соотношения волокон не удавалось обнаружить с помощью окраски на миофибриллярную АТФ-азу, как правило, наблюдалось увеличение ко-

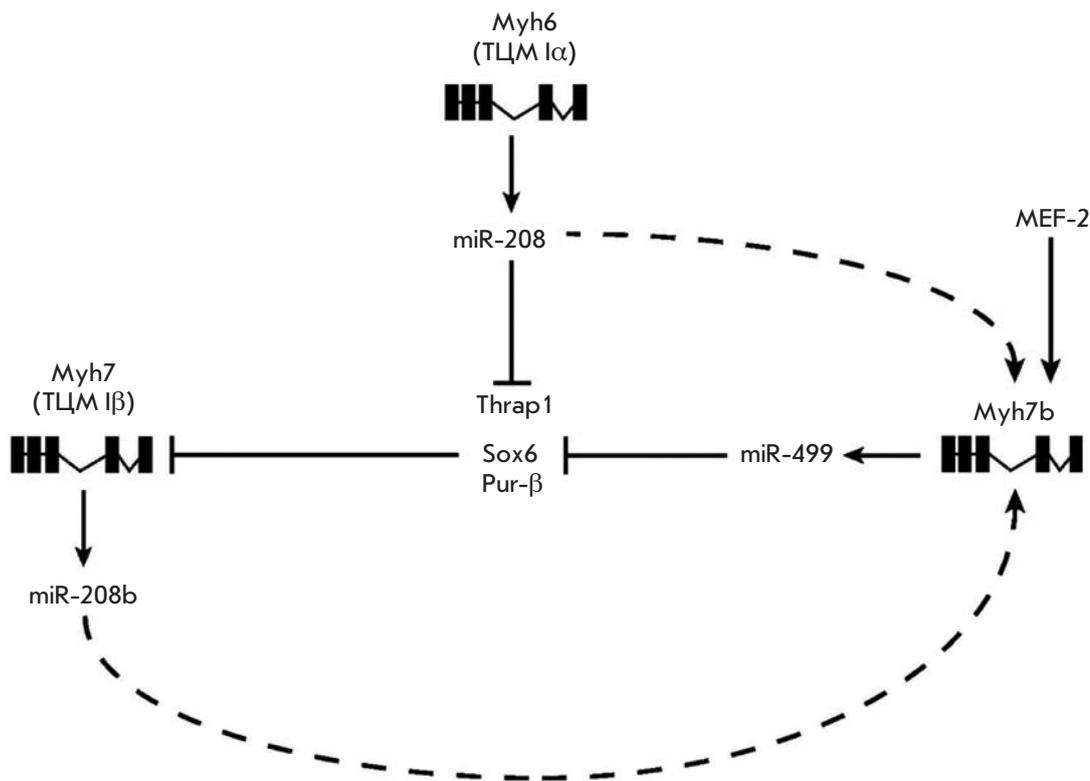


Рис. 5. Участие микроРНК в регуляции экспрессии ТЦМ Iβ (по McCarthy и соавт. [25]). Пояснения в тексте

личества волокон, реагирующих с антителами против «быстрого» миозина, и уменьшение содержания волокон, реагирующих с антителами против «медленного» миозина [36–41]. С помощью электрофореза в опытах с вывешиванием обнаружено появление новой изоформы тяжелых цепей миозина – 2d, или 2x [40]. Неоднократно при вывешивании или после космического полета выявляли увеличение доли волокон, содержащих как «медленные», так и «быстрые» формы тяжелых цепей миозина [37, 41]. Уменьшение доли волокон, экспрессирующих «медленную» изоформу ТЦМ, и увеличение доли волокон, экспрессирующих «быстрые» изоформы, наблюдали и в пробах *m. soleus*, взятых у астронавтов после 6-месячного полета [42]. Сдвиг соотношения изоформ ТЦМ в «быструю» сторону обнаружен в *m. vastus lateralis* у астронавтов после 11-суточного полета при помощи электрофоретического анализа [43]. В нашей лаборатории уменьшение доли волокон с ТЦМ «медленного» типа в *m. soleus* наблюдали уже после 7-суточной экспозиции в условиях «сухой» иммерсии [44, 45]. Интересно, что выраженность трансформации миозинового фенотипа в быструю сторону, как правило, не превышает 15–20% волокон, тогда как другие эффекты мышечной разгрузки затрагивают большинство волокон данной мышцы. Этот факт заставляет предположить, что окончательная стабилизация бы-

стро го фенотипа в условиях разгрузки достигается лишь в части трансформированных волокон.

НЕЙРОНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ МИОЗИНОВОГО ФЕНОТИПА В УСЛОВИЯХ ГРАВИТАЦИОННОЙ РАЗГРУЗКИ

Ряд наблюдений свидетельствует о том, что устранение опорной афферентации является основным механизмом, приводящим к «отключению» электрической активности двигательных единиц постуральной мышцы в условиях гравитационной разгрузки (для обзора см. [44]). Применение механической стимуляции опорных зон стопы в этих условиях позволяет поддерживать нормальный уровень электрической активности постуральной мышцы. Интересно, что применение механической стимуляции опорных зон стопы на фоне экспозиции в условиях «сухой» иммерсии позволило избежать снижения доли «медленных» волокон [44, 45]. При вывешивании крыс, у которых подошва одной из задних ног взаимодействовала с искусственной опорой, в *m. soleus* этой ноги, в отличие от контралатеральной конечности, не наблюдалась трансформация миозинового фенотипа в быструю сторону [46]. Низкочастотная хроническая электростимуляция *m. soleus* крысы на фоне традиционной модели вывешивания также позволяет предотвратить трансформацию мио-

зинового фенотипа [47, 48]. Такие же эффекты наблюдали и при хроническом растяжении мышцы или при использовании резистивных упражнений на фоне гравитационной разгрузки (вывешивание или 84-суточная гипокинезия) [49–51]. Результаты этих работ свидетельствуют о том, что низкоинтенсивная мышечная активность и резистивные воздействия предотвращают изменение миозинового фенотипа. На основе приведенных наблюдений можно предположить, что сдвиг миозинового фенотипа при гравитационной разгрузке обусловлен, в том числе, изменениями нейронального контроля активности двигательных единиц. Действительно, в экспериментах с трехсуточной сухой иммерсией у человека обнаружена инактивация двигательных единиц медленного типа [52]. Эти результаты подтверждены в экспериментах с регистрацией электрической активности *m. soleus* и быстрых синергистов у *Macaca mulatta* в космическом полете [53] и при вывешивании крыс, а также их экспозиции в условиях полета по параболе Кеплера [54]. Можно предположить, что именно «отключение» медленных двигательных единиц приводит к изменению миозинового фенотипа во всех перечисленных случаях. Подтверждением этой гипотезы могут служить результаты, полученные на модели «спинальной изоляции», при которой перерезают все афферентные и нисходящие входы в поясничный отдел спинного мозга при интактных моторных окончаниях. В этих экспериментах при полном «отключении» спинальных мотонейронов наблюдается сдвиг миозинового фенотипа в «быструю» сторону [55]. Повышение устойчивости позных синергий у животных с помощью хронической подачи карбохолина в структуры стриопаллидума в условиях вывешивания сопровождалось даже увеличением доли волокон медленного типа в *m. soleus* [56]. Отключение афферентной активности *m. tibialis anterior*, антагонисте *m. soleus*, на фоне вывешивания с помощью тенотомии позволяло предотвратить увеличение доли волокон быстрого типа в камбаловидной мышце крысы [57]. Можно себе представить, что при гравитационной разгрузке активация *m. tibialis anterior* [58] или уменьшение интенсивности возбуждающих стриопаллидарных влияний [56] обуславливают снижение импульсной активности «медленных» двигательных единиц *m. soleus* и тем самым приводят к изменению миозинового фенотипа ее волокон.

Другой гипотетический нейрофизиологический механизм инактивации двигательных единиц *m. soleus* в условиях микрогравитации обсуждается в связи с изучением мышечных эффектов вестибулярной деафферентации животных. С этой целью были проведены опыты с деафферентацией вестибулярных



Рис. 6. Метод вывешивания крыс по Ильину–Новикову в модификации Morey-Holtom

рецепторов с помощью инъекции арсенилата [59]. После месячной адаптации крыс к вестибулярной деафферентации в *m. soleus* наблюдали уменьшение доли волокон, экспрессирующих ТЦМ Iβ, и площади их поперечного сечения, а также увеличение доли волокон, экспрессирующих быстрые изоформы ТЦМ. Привлекает внимание внешнее сходство обнаруженного феномена и трансформации миозинового фенотипа в космическом полете. Они указывают на возможность того, что функциональные изменения вестибулярного аппарата в условиях невесомости могут способствовать изменению характера экспрессии миозиновых изоформ. Эта точка зрения достаточно уязвима. Во-первых, трансформация миозинового фенотипа в медленную сторону наблюдается и в наземных моделях невесомости, когда функция вестибулярного аппарата изменена незначительно (см. выше). Во-вторых, аналогичные исследования, проведенные с использованием хирургической вестибулярной деафферентации (лабиринтэктомии), привели к изменениям противоположной направленности в *m. soleus* животных. Обнаружен сдвиг миозинового фенотипа *m. soleus* в сторону увеличения доли медленных волокон [60, 61]. К сожалению, приведенными публикациями исчерпываются наши знания о вестибулярных влияниях на миозиновый фенотип постуральной мышцы. Очевидно, вопросов остается гораздо больше, чем ответов. Дальнейшие исследования помогут ликвидировать белые пятна в этой области знания.

ЭКСПРЕССИЯ МИОЗИНОВЫХ ГЕНОВ В УСЛОВИЯХ ГРАВИТАЦИОННОЙ РАЗГРУЗКИ

В начале обзора сказано, что изменения миозинового фенотипа при функциональной разгрузке (disuse)

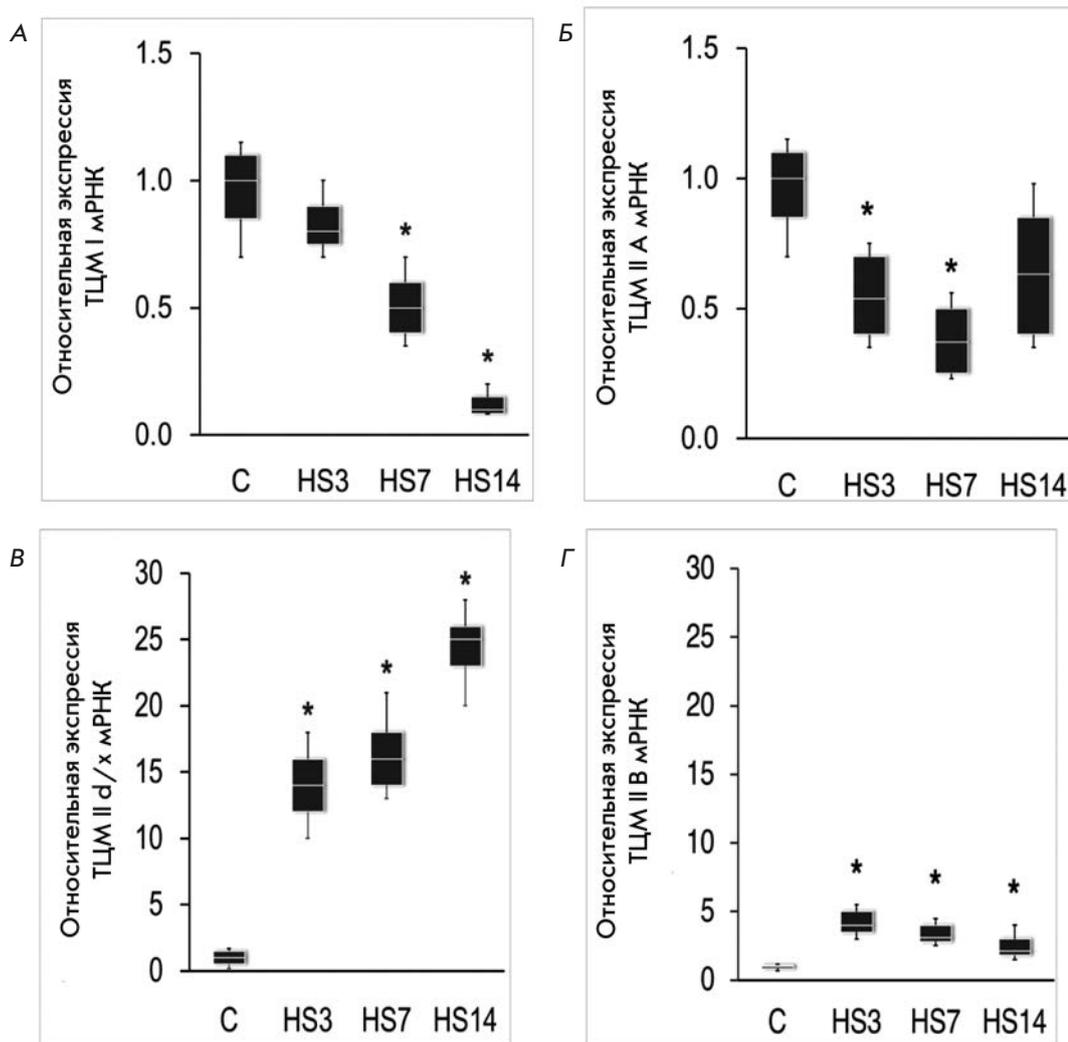


Рис. 7. Динамика экспрессии мРНК изоформ ТЦМ в *m. soleus* крысы в условиях разгрузки (вывешивания) [64] HS3 – 3 суток вывешивания, HS7 – 7 суток вывешивания, HS14 – 14 суток вывешивания. Данные получены методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени

определяются снижением экспрессии гена «медленной» изоформы ТЦМ и увеличением экспрессии генов «быстрых» изоформ ([4] и др.). Интересно проследить за динамикой этого процесса. Stevens и соавт. впервые показали, что уже на 4-е сутки вывешивания у крыс породы Wistar наблюдалось небольшое снижение содержания мРНК ТЦМ I β , которое на 7-е сутки принимает форму тенденции и составляет примерно 20% [62]. Ученым из University of California, Irwin на крысах линии Sprague-Dowley удалось обнаружить статистически значимое снижение мРНК ТЦМ I β уже после 24 ч вывешивания [63]. На крысах Wistar нами выявлено значимое снижение содержания мРНК ТЦМ I β на 7-е сутки вывешивания, однако некоторая тенденция к этому наблюдалась уже на 3-и сутки [64] (рис. 7А). Таким образом, во всех этих работах показано снижение экспрессии мРНК медленной изоформы тяжелых це-

пей миозина, однако скорость этого процесса варьирует в разных исследованиях. Отмечен также ранний и существенный рост содержания в мышце мРНК, кодирующих изоформы тяжелых цепей миозина IIВ и IId/x (рис. 7В,Г). Интересно, что после 3–4 суток вывешивания в пучках отдельных волокон не находят ни одного «чисто» медленного волокна, т.е. в каждом волокне идет постепенное замещение ТЦМ I β изоформами быстрых типов [65]. По нашим данным, динамика содержания мРНК ТЦМ IIА [66] отличается как от динамики мРНК ТЦМ I β , так и ТЦМ IId/x и IIВ. Уже после 3 суток вывешивания содержание мРНК ТЦМ IIА демонстрирует снижение, которое продолжается до 7 суток. Содержание мРНК ТЦМ IIА после 14 суток вывешивания оказывается столь высоким, что не отличается от контрольных значений (рис. 7Б). Итак, изменениям миозинового фенотипа при гравитационной разгрузке предшествует

изменение паттерна экспрессии мРНК, кодирующих соответствующие изоформы ТЦМ, поэтому поиск молекулярных механизмов трансформации миозинового фенотипа в большой степени сводится к изучению механизмов регуляции экспрессии миозиновых генов.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ИЗОФОРМ ТЯЖЕЛЫХ ЦЕПЕЙ МИОЗИНА В ПОСТУРАЛЬНОЙ МЫШЦЕ В УСЛОВИЯХ РАЗГРУЗКИ

Механизмы сдвига экспрессии генов изоформ ТЦМ в быструю сторону остаются в значительной степени неизученными. При исследовании роли сигнальной системы кальцинейрин/NFATc1 на фоне гравитационной разгрузки обнаружено, что через 14 суток вывешивания крыс по Morey-Holton наблюдается интенсивный транспорт NFATc1 в ядра волокон *m. soleus* [67]. Однако содержание NFATc1 в миоцитах мышц человека после 60 суток постельной гипокинезии существенно уменьшено [68]. Налицо явное противоречие этих данных между собой. Вопрос об интенсивности импорта NFAT в ядро при разгрузке остается неясным. С использованием циклоспорина А, ингибитора дефосфорилирования NFATc1 [69, 70], в нашей лаборатории и в лаборатории К.М. Baldwin было показано, что экспрессия мРНК ТЦМ медленного типа при действии циклоспорина А, ингибитора кальцинейрина, на фоне вывешивания еще больше снижается. Это указывает на возможную компенсаторную функцию этого сигнального пути при разгрузке. При этом различия между интенсивностью снижения экспрессии мРНК ТЦМ медленного типа при разгрузке и в тех же условиях, но при введении циклоспорина А, невелики, хоть и статистически значимы. Сходство амплитуды изменений в этом эксперименте указывает на то, что снижение экспрессии ТЦМ медленного типа при разгрузке в большой степени обусловлено ингибированием сигнального пути кальцинейрин/NFATc1.

Трансформация в сторону быстрого фенотипа не происходит при вывешивании мышцей с нокаутом по обоим убиквитинлигазам семейства MuRf [71]. Поэтому MuRf-зависимая экспрессия кальсарцина-2, возможно, является важным элементом, обеспечивающим стабилизацию быстрого миозинового фенотипа при действии гипотетических механизмов, компенсаторно направленных на сохранение «медленного» фенотипа. Нами впервые обнаружена специфичная для изоформ динамика экспрессии мРНК кальсарцинов в ходе моделируемой гравитационной разгрузки (рис. 8) [66]. На 3-и сутки вывешивания уровень экспрессии кальсарцина-1 был таким же, как в контроле, затем снижался вплоть до 14 су-

ток. Уровень мРНК кальсарцина-2 уже на 3-и сутки был в 2 раза выше, чем в контроле, и продолжал расти до 14 суток.

С учетом как опубликованных, так и собственных данных можно предположить, что в той части волокон, которая содержит значительную долю быстрых изоформ ТЦМ, повышение экспрессии кальсарцина-2 приводит к предотвращению компенсаторного усиления кальцинейринового пути и тем самым к стабилизации быстрого фенотипа в них. В других волокнах (преимущественно медленных) снижение экспрессии кальсарцина-1 может интенсифицировать кальцинейриновый путь и тем самым стабилизировать их медленный фенотип. Таким образом, к 7-м суткам формируются устойчивые популяции медленных и быстрых волокон при существенном сдвиге в сторону волокон быстрого типа. Кроме того, нам удалось обнаружить статистически значимое увеличение содержания MuRF-1 и MuRF-2 в ядерной фракции гомогената *m. soleus* после 3 суток вывешивания, т.е. именно в тот период времени, когда увеличивается экспрессия кальсарцина-2 [66]. Этот феномен вместе с эффектами нокаута генов *murf* [11] позволяет предположить существование причинно-следственной связи между транслокацией MuRF-1 и MuRF-2 в ядра на начальном этапе разгрузки и усилением экспрессии кальсарцина-2.

Возможно, что в этих процессах важную роль играет «депонирование» кальсарцина в структуре α -актинина-2. В нашей лаборатории обнаружено снижение содержания α -актинина-2 в пробах *soleus* крысы после вывешивания крыс в течение 7 суток [72]. Поэтому можно представить себе освобождение связанного кальсарцина-2 вследствие деградации α -актинина-2 в условиях моделируемой гравитационной разгрузки. Деградацию цитоскелета в условиях разгрузки обычно приписывают кальций-зависимым цистеиновым протеазам – кальпаинам. Поэтому интересно, что при повышенной экспрессии кальпастина, эндогенного ингибитора кальпаинов, у вывешенных мышцей не происходит трансформации миозинового фенотипа в быструю сторону [73]. Отсутствие трансформации у таких мышцей может свидетельствовать о том, что активация кальпаинов может быть одним из факторов, способствующих трансформации миозинового фенотипа при разгрузке. Поскольку активацию кальпаинов при гравитационной разгрузке связывают с накоплением ионов кальция в миоплазме [74–76], то следует ожидать, что блокирование поступления ионов кальция в волокно при использовании нифедипина на фоне гравитационной разгрузки приведет к снижению активности кальпаинов и менее выраженной деградации цитоскелетных белков. При этом дегра-

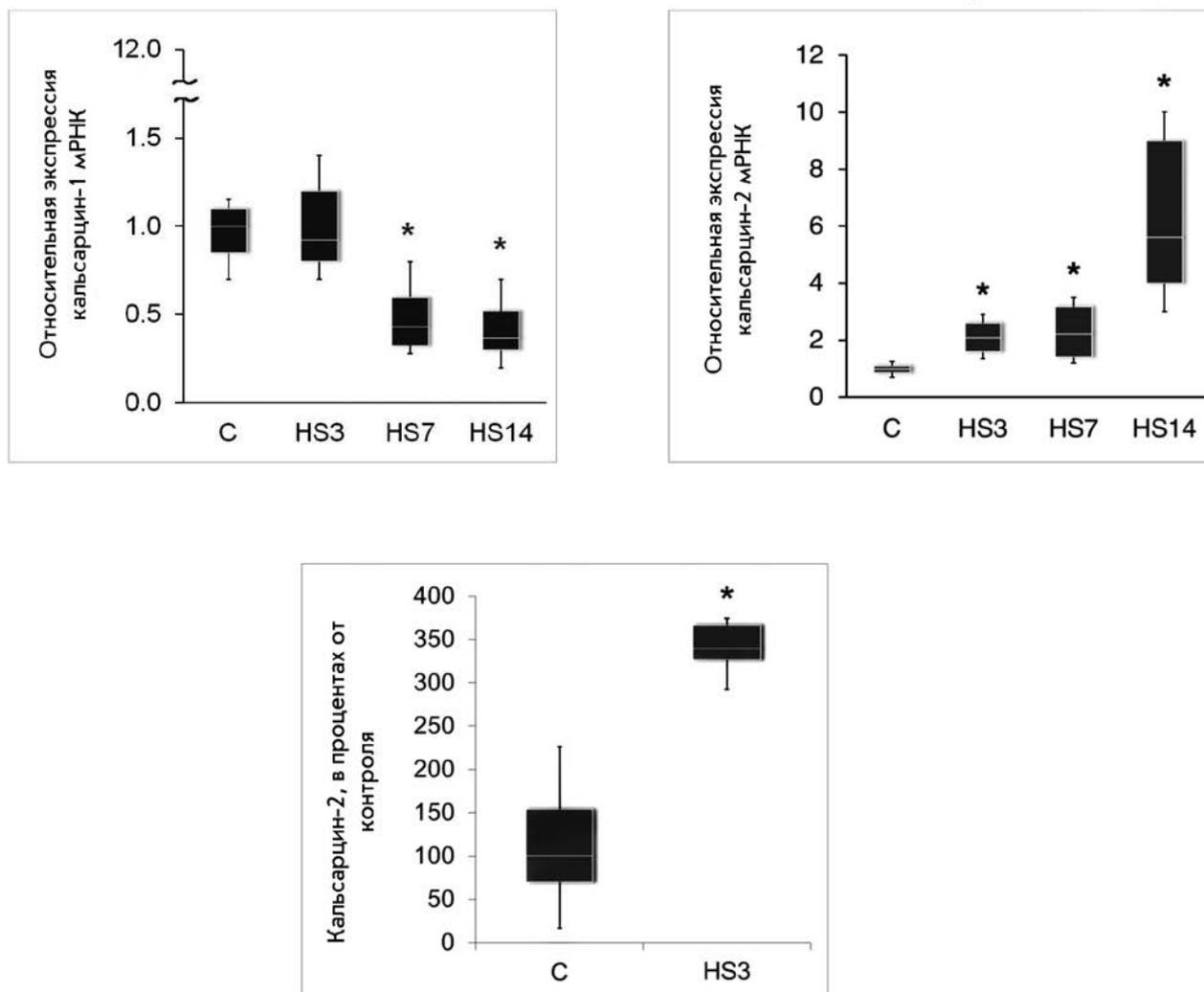


Рис. 8. Экспрессия мРНК и содержание белков семейства кальсарцинов в *m. soleus* крысы в условиях разгрузки (вывешивания) [64]. HS3 – 3 суток вывешивания, HS7 – 7 суток вывешивания, HS14 – 14 суток вывешивания. Данные получены методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени и методом вестерн-блоттинга (третий график)

дация α -актина-2 окажется не столь глубокой, как при вывешивании без дополнительных воздействий, и депо кальсарцина останется полным. В этом случае снижение экспрессии ТЦМ I β будет полностью или частично предотвращено. В подтверждение этой гипотезы нами установлено, что при хроническом введении нифедипина не происходит трансформации мышечных волокон *m. soleus* крысы при вывешивании [77]. Однако механизмы участия кальпаинов в регуляции экспрессии ТЦМ изучены недостаточно.

В 2015 году в опытах с вывешиванием крыс нам удалось наблюдать активацию (т.е. уменьшение негативного фосфорилирования) другого эндогенного ингибитора сигнального пути кальцинейрин/

NFATc1 – киназы гликогенсинтазы GSK-3 β , которая при отсутствии негативного фосфорилирования фосфорилирует NFATc1 и способствует его экспорту из ядра [66]. Активность этого фермента может быть подавлена при высоком содержании оксида азота в волокне, который действует через гуанилат-циклазный механизм [78]. Нами ранее было показано, что при гравитационной разгрузке содержание оксида азота в *m. soleus* крысы значительно снижено [79]. При этом введение *L*-аргинина, повышающего продукцию оксида азота, предотвращало снижение содержания мРНК ТЦМ I β . По-видимому, снижение содержания оксида азота в волокне в условиях разгрузки можно рассматривать как один из факторов

стабилизации быстрого фенотипа, который действует через GSK-3 β .

Salanova и соавт. [68] связывают снижение интенсивности импорта NFATc1 в миоцита при функциональной разгрузке с действием другого механизма: с уменьшением экспрессии каркасного белка Homer-1, которое наблюдалось в *m. soleus* и *m. vastus lateralis* человека после длительной постельной гипокинезии. В этой работе функция Homer-1 описана как функция каркасного обеспечения сближения и взаимодействия кальцинейрина и NFATc1 в постсинаптической зоне и в зоне Z-диска. Механизмы регуляции экспрессии этого белка не установлены.

О роли соотношения макроэргических фосфатов в контроле миоцинового фенотипа в условиях разгрузки можно судить лишь в том случае, если на том или ином этапе процесса наблюдается значимое изменение этого соотношения. Действительно, в ранних работах группы Ohira обнаружено, что после 10-суточного вывешивания крыс действительно повышается уровень креатинфосфата в *m. soleus* [80]. Оказалось, что снижение уровня фосфорилированных макроэргических фосфатов при введении β -гуанидинпропионовой кислоты предотвращает трансформацию миоцинового фенотипа в быструю сторону у вывешенных животных [81]. Известно, что действие хронического введения β -гуанидинпропионовой кислоты реализуется через АМПК-зависимые сигнальные механизмы [82]. Как меняется активность АМПК в условиях разгрузки не было известно до недавнего времени. Результаты двух работ в этой области явно противоречат друг другу [83, 84]. В нашей лаборатории показано, что при гравитационной разгрузке с использованием классической модели «сухой» иммерсии в течение 3 суток в *m. soleus* человека наблюдается глубокое снижение уровня фосфорилирования АМПК [85]. Предполагают, что основным механизмом влияния АМПК на экспрессию генов является фосфорилирование/дефосфорилирование молекул HDAC. Можно предположить, что их действие (деацетилирование гистона H3 и транскрипционного фактора MEF-2) должно проявляться в условиях моделируемой гравитационной разгрузки. И действительно, при вывешивании крыс повышается ацетилирование гистона H3 в локусе генов «быстрых» изоформ миозина [86]. Совсем недавно обнаружили, что при действии классического ингибитора HDAC на фоне вывешивания крыс в *m. soleus* волокна медленного типа не трансформируются в быстрые [87].

В условиях разгрузки модулируется и механизм микроРНК-зависимой регуляции экспрессии миоцинового гена (см. «Введение»). В камбаловидной мышце крыс при вывешивании снижается экспрессия

микроРНК miR-499 и miR-208b, а значит, возникают условия для работы специфических блокаторов промотора гена *myh7*, т.е. для снижения экспрессии медленного миозина [25]. С этими данными согласуются и результаты группы Tsika, свидетельствующие о повышении экспрессии блокаторов промотора гена *myh7*, Pur- α , Pur- β и SP3 и их связывании со специфическими сайтами на промоторе в условиях вывешивания [88, 89]. Эти процессы могут быть результатом снижения экспрессии гена *myh7b* и miR-499. О физиологических регуляторах специфических блокаторов экспрессии гена *myh7* и регуляторных miR-499 и miR-208b известно мало.

Приведенные в обзоре данные о регуляции экспрессии гена *myh7*, показывают, что, несмотря на изучение молекулярных механизмов, определяющих снижение экспрессии медленной изоформы ТЦМ в условиях гравитационной разгрузки, составить целостную картину о работе этих механизмов пока не удастся. Можно предполагать, что функционирование сложной системы эндогенных ингибиторов сигнального пути кальцинейрин/NFATc1 направлено на преодоление компенсаторных ответов мышцы и стабилизацию быстрого фенотипа. В то же время неизвестно, какие эпигеномные процессы запускают процесс инактивации гена *myh7* и снижения экспрессии медленной изоформы ТЦМ на самой начальной стадии гравитационной разгрузки в течение первых 24 ч.

Еще меньше известно о том, какие механизмы стимулируют работу промоторов генов «быстрых» изоформ ТЦМ. Предполагают, что в отсутствие стимуляторов «медленной» изоформы ТЦМ связывание ДНК с транскрипционным регулятором MyoD усиливает экспрессию генов «быстрого» миозина [90]. При этом у вывешенных животных с нокаутом MyoD не происходит трансформации в быструю сторону [91]. Этот факт позволяет предположить, что MyoD существенно влияет на экспрессию генов быстрых изоформ ТЦМ при гравитационной разгрузке. Интересно, что стимулирующее действие MyoD на экспрессию «быстрых» изоформ миозина ингибируется NFATc1 [92]. Другой механизм реципрокной регуляции характерен для экспрессии ТЦМ IIA, с одной стороны, и Id/x и IIB, с другой. Обнаружено, что при спинальной изоляции экспрессия ТЦМ IIA снижается, а ТЦМ Id/x повышается [93]. Аналогичный феномен мы наблюдали на ранней стадии гравитационной разгрузки в экспериментах с вывешиванием крыс [66]. Установлено, что сразу за геном ТЦМ IIA располагается промотор гена ТЦМ Id/x, транскрипция с которого осуществляется в двух направлениях. Транскрипция со смысловой цепи запускает транскрипцию гена Iix, с ком-

плементарной цепи синтезируется антисмысловая РНК, которая приводит к разрушению мРНК ТЦМ ПА [93]. Таким образом, активация экспрессии гена «быстрой» изоформы миозина вызывает снижение экспрессии гена ТЦМ ПА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регуляция экспрессии миозиновых генов интенсивно изучается в настоящее время, однако ясное представление о давно известном и неразгаданном до сих пор феномене изменения характера экспрессии этих генов в условиях гравитационной разгрузки отсутствует. Ответы на основные вопросы, касающиеся описываемого феномена, должны быть получены в ближайшем будущем. Адаптивное значение трансформации мышечных волокон в условиях гравитационной разгрузки в многочисленных публикациях, связанных с этой проблемой, не затрагивается. В условиях гипогравитации «отключаются» преимущественно постуральные экстензоры, прежде всего *m. soleus*, а в ней – волокна, экспрессирующие медленную изоформу ТЦМ и, следовательно, реализующие медленный «тонический» режим сократительной активности. Изменение характера постуральных синергий в условиях реальной и моделируемой невесомости приводит к устранению «тонического» компонента двигательной функции. Поэтому сдвиг миозинового фенотипа в быструю сторону может быть составной частью таких адаптивных перестроек двигательного аппарата млекопитающих. Другой взгляд на адаптивное значение сдвига миозинового фенотипа основан на известных различиях трофических механизмов, т.е. механизмов поддержа-

ния структуры и метаболизма мышечных волокон медленного и быстрого типов. В элегантной работе группы Ohira [94] показано, что денервация *m. soleus* у вывешенных крыс не приводит к нарастанию атрофических изменений, т.е. к редукции площади поперечного сечения волокон. При тех же условиях атрофия *m. plantaris* была существенно меньше, чем в *m. soleus*, но была намного более выраженной, если мышца при этом еще и денервировалась. Из этого следует, что нейротрофические неимпульсные влияния в быстром волокне эффективно предотвращают интенсивное развитие атрофических процессов. Эта стратегия не характерна для волокон медленного типа, поддержание структуры которых полностью определяется интенсивностью и длительностью сократительной деятельности. Можно предположить, что трансформация миозинового фенотипа медленных волокон, превращающая их в быстрые, позволяет увеличить количество волокон, сохраняющих объем миофибриллярного аппарата в условиях бездеятельности за счет нейротрофических влияний. ●

*Я чрезвычайно признателен своему учителю
И.Б. Козловской, в совместной работе
и в творческом общении с которой сформировался
мой интерес к обсуждаемой здесь теме.
Хотелось бы также выразить благодарность
С.А. Тыганову за помощь в подготовке рукописи
к печати.*

*Работа поддержана грантом Российского научного
фонда № 14-15-00358.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ranvier L. // CR Acad. Sci. Paris. 1873. V. 77. P. 1030–1034.
- Schiaffino S., Reggiani C. // Physiol. Rev. 2010. V. 91. P. 1447–1531.
- Burke R.E. // J. Physiol. 1967. V. 193. № 1. P. 141–160.
- Pette D. // Skeletal muscle plasticity in health and disease / Eds Bottinelli R., Reggiani C. Springer, 2006. P. 1–27.
- Tavi P., Westerblad H. // J. Physiol. 2011. V. 589. Pt 21. P. 5021–5031.
- Chin E.R. // Exerc. Sport Sci. Rev. 2010. V. 38. № 2. P. 76–85.
- Schiaffino S. // Acta Physiol. (Oxf.). 2010. V. 199. № 4. P. 451–463.
- Shen T., Liu Y., Contreras M., Hernández-Ochoa E.O., Randall W.R., Schneider M.F. // Histochem. Cell Biol. 2010. V. 134. № 4. P. 387–402.
- Frey N., Frank D., Lippl S., Kuhn C., Kögler H., Barrientos T., Rohr C., Will R., Müller O.J., Weiler H., Bassel-Duby R., Katus H.A., Olson E.N. // J. Clin. Invest. 2008. V. 118. P. 3598–3608.
- Frey N., Richardson J.A., Olson E.N. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. V. 97. P. 14632–14637.
- Moriscot A., Baptista I.L., Bogomolovas J., Krohne C., Hirner S., Granzier H., Labeit S. // J. Struct. Biol. 2010. V. 170. № 2. P. 344–353.
- Lange S., Xiang F., Yakovenko A., Vihola A., Hackman P., Rostkova E., Kristensen J., Brandmeier B., Franzen G., Hedberg B., et al. // Science. 2005. V. 308. P. 1599–1603.
- Seto J.T., Quinlan K.G., Lek M., Zheng X.F., Garton F., MacArthur D.G., Hogarth M.W., Houweling P.J., Gregorevic P., Turner N., Cooney G.J., Yang N., North K.N. // J. Clin. Invest. 2013. V. 123. № 10. P. 4255–4263.
- Shen T., Cseresnyes Z., Liu Y., Randall W.R., Schneider M.F. // J. Physiol. 2007. V. 579. № 2. P. 535–551.
- Martins K.J., St-Louis M., Murdoch G.K., MacLean I.M., McDonald P., Dixon W.T., Putman C.T., Michel R.N. // J. Physiol. 2012. V. 590. № 6. P. 1427–1442.
- Liu Y., Shen T., Randall W.R., Schneider M.F. // J. Muscle Res. Cell Motility. 2005. V. 26. P. 13–21.
- Liu Y., Randall W.R., Martin F., Schneider M.F. // J. Cell Biol. 2005. V. 168. № 6. P. 887–897.
- Potthoff M.J., Wu H., Arnold M.A., Shelton J.M., Backs J., McAnally J., Richardson J.A., Bassel-Duby R., Olson E.N. // J. Clin. Invest. 2007. V. 117. P. 2459–2467.
- Sanchez A.M., Candau R.B., Csibi A., Pagano A.F., Raibon A., Bernardi H. // Amer. J. Physiol. Cell Physiol. 2012. V. 303. № 5. P. C475–485.
- Röckl K.S., Hirshman M.F., Brandauer J., Fujii N.,

- Witters L.A., Goodyear L.J. // *Diabetes*. 2007. V. 56. № 8. P. 2062–2069.
21. McGee S.L., Hargreaves M. // *Clin. Sci. (London)*. 2010. V. 118. № 8. P. 507–518.
22. Lira V.A., Brown D.L., Lira A.K., Kavazis A.N., Soltow Q.A., Zeanah E.H., Criswell D.S. // *J. Physiol.* 2010. V. 588. № 18. P. 3551–3566.
23. Rossi A.C., Mammucari C., Argentini C., Reggiani C., Schiaffino S. // *J. Physiol.* 2010. V. 588. № 2. P. 353–364.
24. Van Rooij E., Quiat D., Johnson B.A., Sutherland L.B., Qi X., Richardson J.A., Kelm R.J.Jr., Olson E.N. // *Dev. Cell*. 2009. V. 17. P. 662–673.
25. McCarthy J.J., Esser K.A., Peterson C.A., Dupont-Versteegden E.E. // *Physiol. Genomics*. 2009. V. 39. № 3. P. 219–226.
26. Dunn S.E., Simard A.R., Bassel-Duby R., Williams R.S., Michel R.N. // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. № 48. P. 45243–45254.
27. Templeton G.H., Sweeney H.L., Timson B.F., Padalino M., Dudenhoefter G.A. // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1988. V. 65. № 3. P. 1191–1195.
28. Desplanches D., Mayet M.H., Sempore B., Flandrois R. // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1987. V. 63. № 2. P. 558–563.
29. Riley D.A., Slocum G.R., Bain J.L., Sedlak F.R., Sowa T.E., Melender J.W. // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1990. V. 69. № 1. P. 58–66.
30. Desplanches D., Kayar S.R., Sempore B., Flandrois R., Hoppele H. // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1990. V. 69. № 2. P. 504–508.
31. Martin T.P., Edgerton V.R., Grindeland R.E. // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1988. V. 65. № 5. P. 2318–2325.
32. Desplanches D., Mayet M.H., Ilyina-Kakueva E.I., Sempore B., Flandrois R. // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1990. V. 68. № 1. P. 48–52.
33. Desplanches D., Mayet M.H., Ilyina-Kakueva E.I., Frutoso J., Flandrois R. // *Eur. J. Appl. Physiol.* 1991. V. 63. P. 288–292.
34. Miu B., Martin T.P., Roy R.R., Oganov V.S., Ilyina-Kakueva E.I., Marini J.F., Leger J.J., Bodine-Fowler S., Edgerton V.R. // *FASEB J.* 1990. V. 4. P. 64–72.
35. Shenkman B.S., Kozlovskaya I.B., Kuznetsov S.L., Nemirovskaya T.L., Desplanches D. // *J. Gravit. Physiol.* 1994. V. 1. № 1. P. P64–P66.
36. Baldwin K.M., Herrick R., Ilyina-Kakueva E.I., Oganov V.S. // *FASEB J.* 1990. V. 4. P. 79–83.
37. Ohira Y., Jiang B., Roy R.R., Oganov V., Ilyina-Kakueva E., Marini J.F., Edgerton V.R. // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1992. V. 73. № 2. Suppl. P. 51S–57S.
38. Guezennec C.Y., Gilson E., Serrurier B. // *Eur. J. Appl. Physiol.* 1990. V. 60. № 6. P. 430–435.
39. Campione M., Ausoni S., Guezennec C., Shiaffino S. // *J. Appl. Physiol.* 1993. V. 74. № 3. P. 1156–1160.
40. Takahashi H., Wada M., Katsuta S. // *Acta Physiol. Scand.* 1991. V. 143. № 1. P. 131–132.
41. Thomason D., Morrison P.R., Oganov V., Ilyina-Kakueva E.I., Booth F.W., Baldwin K.M. // *J. Appl. Physiol.* 1992. V. 73. № 2. Suppl. P. 90S–93S.
42. Trappe S., Costill D., Gallagher P., Creer A., Peters J.R., Evans H., Riley D.A., Fitts R.H. // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2009. V. 106. № 4. P. 1159–1168.
43. Zhou M.Y., Klitgaard H., Saltin B., Roy R.R., Edgerton V.R., Gollnick P.D. // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1995. V. 78. № 5. P. 1740–1744.
44. Григорьев А.И., Козловская И.Б., Шенкман Б.С. // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2004. Т. 90. № 5. С. 508–521.
45. Шенкман Б.С., Подлубная З.А., Вихлянцев И.М., Литвинова К.С., Удальцов С.Н., Немировская Т.Л., Лемешева Ю.С., Мухина А.М., Козловская И.Б. // *Биофизика*. 2004. Т. 49. Вып. 5. С. 881–890.
46. Nemirovskaya T.L., Shenkman B.S. // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2002. V. 87. № 2. P. 120–126.
47. Leterme D., Falempin M. // *Pflug. Arch.* 1994. V. 426. P. 155–160.
48. Dupont E., Cieniewski-Bernard C., Bastide B., Stevens L. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011. V. 300. P. R408–R417.
49. Falempin M., Mounier Y. // *Acta Astronautics*. 1998. V. 42. № 1–8. P. 489–501.
50. Подлубная З.А., Вихлянцев И.М., Мухина А.М., Немировская Т.Л., Шенкман Б.С. // *Биофизика*. 2004. Т. 49. Вып. 3. С. 424–429.
51. Gallagher P., Trappe S., Harber M., Creer A., Mazzetti S., Trappe T., Alkner B., Tesch P. // *Acta Physiol. Scand.* 2005. V. 185. P. 61–69.
52. Киренская А.В., Козловская И.Б., Сирота М.Г. // *Физиол. человека*. 1986. Т. 12. № 1. С. 617–632.
53. Roy R.R., Hodgson J.A., Aragon J., Day M.K., Kozlovskaya I., Edgerton V.R. // *J. Gravit. Physiol.* 1996. V. 3. № 1. P. 11–15.
54. Kawano F., Nomura T., Ishihara A., Nonaka I., Ohira Y. // *Neurosci.* 2002. V. 114. № 4. P. 1133–1138.
55. Huey K.A., Roy R.R., Baldwin K.M., Edgerton V.R. // *Muscle Nerve*. 2001. V. 24. № 4. P. 517–526.
56. Шенкман Б.С., Шаповалова К.Б., Мухина А.М., Козловская И.Б., Немировская Т.Л., Камкина Ю.В. // *ДАН*. 2006. Т. 407. № 6. С. 842–844.
57. Шенкман Б.С., Немировская Т.Л., Мухина А.М., Подлубная З.А., Вихлянцев И.М., Ардабьевская А.В., Козловская И.Б., Григорьев А.И. // *ДАН*. 2005. Т. 400. № 6. С. 840–843.
58. Юганов Е.М., Касьян И.И., Черепяхин М.А., Горшков А.И. // *Пробл. косм. биол.* 1962. Т. 2. С. 206–214.
59. Luxa N., Salanova M., Schiffel G., Gutschmann M., Besnard S., Denise P., Clarke A., Blottner D. // *J. Vestib. Res.* 2013. V. 23. P. 187–193.
60. Fuller Ch. // *XII Conf. on space biology and aerospace medicine, Moscow*. 2002. P. 449–450.
61. Kasri M., Picquet F., Falempin M. // *Exp. Neurol.* 2004. V. 185. № 1. P. 143–153.
62. Stevens L., Sultan K.R., Peucker H., Gohlsch B., Mounier Y., Pette D. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1999. V. 46. P. 1044–1049.
63. Giger J.M., Bodell P.W., Zeng M., Baldwin K.M., Haddad F. // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2009. V. 107. № 4. P. 1204–1212.
64. Шенкман Б.С., Ломоносова Ю.Н. // *ДАН*. 2014. Т. 459. № 6. С. 759–761.
65. Stevens L., Gohlsch B., Mounier Y., Pette D. // *FEBS Lett.* 1999. V. 463. P. 15–18.
66. Lomonosova Y.N., Turtikova O.V., Shenkman B.S. // *J. Muscle Res. Cell Motility*. 2016. V. 37. № 1. P. 7–16. doi: 10.1007/s10974-015-9428-y.
67. Dupont-Versteegden E.E., Knox M., Gurley C.M., Houle J.D., Peterson C.A. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2002. V. 282. P. C1387–C1395.
68. Salanova M., Bortoloso E., Schiffel G., Gutschmann M., Belavy D.L., Felsenberg D., Sandra Furlan S., Volpe P., Blottner D. // *FASEB J.* 2011. V. 25. P. 4312–4325.
69. Ломоносова Ю.Н., Шенкман Б.С., Немировская Т.Л. // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2009. Т. 95. № 9. С. 969–974.
70. Pandorf C.E., Jiang W.H., Qin A.X., Bodell P.W., Baldwin K.M., Haddad F. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009. V. 297. № 4. P. R1037–R1048.
71. Labeit S., Kohl C.H., Witt C.C., Labeit D., Jung J., Granzier H. // *J. Biomed. Biotechnol.* 2010. V. 2010. Article 693741.
72. Мирзоев Т.М., Шенкман Б.С., Ушаков И.Б., Огнева И.В. // *ДАН*. 2012. Т. 44. № 2. С. 216–218.
73. Tidball J.G., Spencer M.J. // *J. Physiol.* 2002. V. 545. № 3. P. 819–828.

74. Ingalls C.P., Warren G.L., Armstrong R.B. // *J. Appl. Physiol.* 1999. V. 87. № 1. P. 386–390.
75. Ingalls C.P., Wenke J.C., Armstrong R.B. // *Aviat. Space Environ. Med.* 2001. V. 72. № 5. P. 471–476.
76. Kandarian S.C., Stevenson E.J. // *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2002. V. 30. № 3. P. 111–116.
77. Мухина А.М., Алтаева Э.Г., Немировская Т.Л., Шенкман Б.С. // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2006. Т. 92. № 11. С. 1285–1295.
78. Drenning J.A., Lira V.A., Simmons C.G., Soltow Q.A., Sellman J.E., Criswell D.S. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2008. V. 294. P. 1088–1095.
79. Ломоносова Ю.Н., Каламкаров Г.Р., Бугрова А.Е., Шевченко Т.Ф., Карташкина Н.Л., Лысенко Е.А., Швец В.И., Немировская Т.Л. // *Биохимия.* 2011. Т. 76. Вып. 5. С. 699–710.
80. Wakatsuki T., Ohira Y., Yasui W., Nakamura K., Asakura T., Ohno H., Yamamoto M. // *Jpn. J. Physiol.* 1994. V. 44. № 2. P. 193–204.
81. Matoba T., Wakastuki T., Ohira Y. // *Med. Sci. Sports Exerc.* 1993. V. 25. № 5. P. S157.
82. Zong H., Ren J.M., Young L.H., Pypaert M., Mu J., Birnbaum M.J., Shulman G.I. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. № 25. P. 15983–15987.
83. Han B., Zhu M.J., Ma C., Du M. // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2007. V. 32. P. 1115–1123.
84. Hilder T.L., Baer L.A., Fuller P.M., Fuller C.A., Grindeland R.E., Wade C.E., Graves L.M. // *J. Appl. Physiol.* 2005. V. 99. P. 2181–2188.
85. Vilchinskaya N.A., Mirzoev T.M., Lomonosova Y.N., Kozlovskaya I.B., Shenkman B.S. // *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* 2015. V. 15. № 3. P. 286–293.
86. Pandorf C.E., Haddad F., Wright C., Bodell P.W., Baldwin K.M. // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2009. V. 297. P. C6–C16.
87. Dupré-Aucouturier S., Castells J., Freyssenet D., Desplanches D. // *J. Appl. Physiol.* 2015. V. 119. P. 342–351.
88. Tsika G., Ji J., Tsika R. // *Mol. Cell. Biol.* 2004. V. 24. № 24. P. 10777–10791.
89. Ji J., Tsika G.L., Rindt H., Schreiber K.L., McCarthy J.J., Kelm R.J., Jr., Tsika R. // *Mol. Cell. Biol.* 2007. V. 27. № 4. P. 1531–1543.
90. Wheeler M.T., Snyder E.C., Patterson M.N., Swoap S.J. // *Am. J. Physiol.* 1999. V. 276. № 5. Pt. 1. P. C1069–C1078.
91. Seward D.J., Haney J.C., Rudnicki M.A., Swoap S.J. // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2001. V. 280. № 2. P. C408–C413.
92. Ehlers M.L., Celona B., Black B.L. // *Cell Rep.* 2014. V. 8. P. 1–10.
93. Pandorf C.E., Haddad F., Roy R.R., Qin A.X., Edgerton V.R., Baldwin K.M. // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. № 50. P. 38330–38342.
94. Ohira Y., Yoshinaga T., Ohara M., Kawano F., Wang X.D., Higo Y., Terada M., Matsuoka Y., Roy R.R., Edgerton V.R. // *Cells Tissues Organs.* 2006. V. 182. № 3–4. P. 129–142.